

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årgång 172 Nr 1, 2012

Tema: Smärta och smärtbehandling

Specialredaktör: Per Rosenberg



Christer Holmberg: Smärta.....	2
Per Rosenberg: Opioider – på gott och ont	4
Edward Munsterhjelm: Coxibernas och paracetamolets verkningsmekanismer	8
Tarja Heiskanen: Komplex regionalt smärtsyndrom	13
Maria Berghäll: Behandling av förlossningssmärta	20
Elisabeth Norman och Vineta Fellman: Det nyfödda barnets smärta – hur kan vi förhindra och lindra den?.....	29
Mats Grönblad: Ryggvärk: Orsaker och fysiatriska behandlingsmöjligheter	36
Peter Holmström: Smärtbehandling inom akutmedicin.....	43
Stefan von Knorring och Heikki Tikkanen: Smärta orsakad av idrott: Fördrojd träningsvärk och muskuloskeletal bröstsmärta hos idrottare.....	50
Mardy Lindqvist: Intervju med Eija Kalso.....	57
Presentation av doktorander	60
Peter Holmberg: Johan Leche och väderleken.....	62
Marianne Saanila: Språksamt.....	67
In memoriam: Nils G. Kock.....	68
Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2011.....	69
Bibliotekskommitténs berättelse för år 2011.....	70
Skattmästarens berättelse för år 2011.....	71
FLS Forskningsunderstöd 2012	72

Redaktion

Huvudredaktör

Christer Holmberg

Tfn 09-4717 2728

E-post: christer.holmberg@hus.fi

Redaktörer

Minna Kylmälä, Oliver Michelsson,
Patrik Schroeder, Hannah Söderholm,
Viveca Söderström-Anttila och
Pia Österlund

Språkgranskare

Margareta Gustafsson

Tfn 040-584 8634

Finska Läkaresällskapet

Kanslist

Gerd Haglund

PB 82, 00251 Helsingfors

Tfn 09-4776 8090, fax 09-4362 055

E-post kansliet@fls.fi

Hemsida www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN-L 0015-2501 (tryckt)

ISSN 2242-4318 (webbsida)

Utgivningsorgan: Finska Läkaresällskapet

Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2012

Smärta

Smärta är något som människan får dras med i större eller mindre grad hela sitt liv. Speciellt i länder med krig, fattigdom och sjukdom är lidande och smärta ett dagligt problem. Sedan har vi s.k. psykisk smärta som orsakas av omgivningsfaktorer och livssituationen. I vårt temanummer behandlar vi medicinsk smärta och modern smärtbehandling.

Att känna smärta är en försvarsmekanism som gör oss uppmärksamma på begynnande infektion, sjukdom, hotande yttre skada, benbrott eller överansträngning av t.ex. muskulaturen. Inom medicinen finns det anteckningar om smärtbehandling redan i de äldsta skrifterna som är av Hammurabi och härstammar från cirka 1700 före Kristus (1). I Egypten rekommenderades en blandning av öl, enbär och jäst i fyra dagar för "inre smärta" (2). I alla tider har människor använt örter som botemedel. Yogan har sitt ursprung i Indien. Den skapar inre balans och koncentrerar energin till centra som kallas chakras. Tanken är att man genom yoga ska övervinna smärta och uppnå hälsa (3). I Kina uppstod akupunkturerna redan 2000–3000 år före Kristus. Den eftersträvar balans mellan det goda och onda, yin och yang, och ska därigenom bota smärta och sjukdom (4). I antikens Grekland kopplade man ihop behandling med religion och försökte driva ut demoner som ansågs orsaka lidande. Hippokrates åter införde dagens moderna medicin som baserar sig på anamnes, klinisk undersökning, naturens helande krafter och vetenskapliga rön.

I förhistorisk tid var dödligheten större hos kvinnor än hos män på grund av förlossningsskador och malnutrition (männen jagade och fick



Mandragora officinarum, skannat från manuskriptet *Tacuinum Sanitatis* som härstammar från 1500-talet.

troligen mer mat). Det hårda kroppsarbetet gav ortopediska problem och frakturer, men redan mumierna uppvisar tuberkulos, karies, ateroskleros och njursten. Sår behandlades med lera och huvudvärk och epilepsi med trepanation. På 200-talet efter Kristus införde Galen medicinsk smärtbehandling (5) och opiumet gjorde sitt intåg tillsammans med *Mandragora* som innehöll atropin och hyoscyamin. Men först långt senare 1803, isolerades morfinet (6). Tack vare upptäckten av dikväveoxidens bedövande verkan och introduktionen av injektionssprutan på 1800-talet började modern anestesilogi och smärtbehandling så småningom ta form. Aspirinet som utvecklades av läkemedelstillverkaren Bayer 1899 blev världens mest sålda smärtstillande medel.

Vårt temanummer är sammanställt av Per Rosenberg och presenterar modern behandling av smärttillstånd och metodernas verkningsmekanismer. Många av skribenterna poängterar vikten av multidisciplinär smärtbehandling, ett koncept som infördes av Bonica (7). I en intervju med professor Eija Kalso får vi en fascinerande inblick i den forskning som i dag utförs om individuella smärtmekanismer med studier av gener, neurotransmittorer, receptorer och spegelneuroner som reglerar vår individuella smärtsensibilitet och i förlängningen leder till nya behandlingsformer. År 2007 mottog Eija Kalso Konrad Reijo Waara-priset och i år har hon fått arkiater Risto Pelkonens pris för sina insatser inom smärtbehandling i Finland och internationellt.

Christer Holmberg

Referenser

1. Code of Hammurabi. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/code_of_Hammurabi. Access September 10, 2009.
2. Leake CD. The Old Egyptian Medical Papyri. Lawrence, KS: University of Kansas Press; 1952:80.
3. The Nadis. July 29, 2004. Available at: <http://www.kheper.net/topics/chakras/nadis.html>. Accessed August 24, 2009.
4. Green R. History of the feng shui. Available at: www.fengshuiseminars.com/articles/history.html. Accessed September 5, 2009.
5. Galen. Available at: www.hsl.virginia.edu/historical/artifactsantiqua/galen. Accessed August 30, 2009.
6. Pain alleviation and anesthesia, 19th century and earlier. In: John C Libeskind History of Pain Collection. Los Angeles, CA: Luise M. darling Biomedical Library, History and Special Collections, University of California at Los Angeles.
7. John J Bonica Biography. In: John Libeskind History of Pain Collection. Los Angeles, CA: Luise M Darling Biomedical Library, History of Special Collections, University of California at Los Angeles; 2002. Available at: [HTTP://unitproj.library.ucla.edu/biomed/his/bonica/johnjbonicaautobiographicalstatement.html](http://unitproj.library.ucla.edu/biomed/his/bonica/johnjbonicaautobiographicalstatement.html). Accessed February 21, 2007.

Opioider – på gott och ont

PER ROSENBERG

Opiater och opioider har en grundläggande roll i behandlingen av svår smärta. Opioidreceptorer (närmast μ -, κ - och δ -opioidreceptorer) förekommer allmänt i det centrala nervsystemet, där läkemedelseffekten är som störst, men också i det perifera nervsystemet samt i de s.k. immuncellerna i blodomloppet och vävnaderna. Den varierande och ofta svårförutsagda analgetiska opioideffekten beror delvis på smärtupplevelsens individuella karaktär och på individuella farmakogenetiska skillnader mellan patienterna. Elimineringen eller lindringen av opioidernas biverkningar (bl.a. illamående och konstipation) har en stor betydelse för att opioider skall kunna användas effektivt och en acceptabel livskvalitet kunna uppehållas hos cancerpatienter med smärta och hos icke-cancerpatienter med kronisk smärta.

Trots att ordet *opiat* ofta används som synonym till *opioid*, bör *opiat* strikt taget begränsas till de naturliga alkaloiderna som kan återvinnas ur extrakt från frökärnor från opiumvallmo (*Papaver somniferum*), t.ex. kodein och morfin. Smärtstillande läkemedel som utvecklas och framställs utgående från opiumvallmon, t.ex. oxikodon, kallas semisyntetiska opioider.

Klassificering

1. Naturliga opiater, såsom morfin, kodein och tebain.
2. Semisyntetiska opioider, såsom heroin, hydromorfon, oxikodon, nikomorfin, etylmorfin och buprenorfin.
3. Fullt syntetiska opioider, såsom fentanyl, petidin, metadon, tramadol och dextropropoxifen.
4. Endogena opioid-peptider, i kroppen naturligt förekommande. Till dem hör endorfiner, enkefaliner och dynorfiner. Även den kategori av morfin och vissa andra opioidmolekyler, som syntetiseras i kroppen i små mängder, kallas endogena opioider.
5. Övriga μ -opioidreceptoragonister, som kemiskt inte tillhör kategorin opioider, såsom tramadol och tapentadol. Deras verkningsmekanism är inte helt känd, och de har en tudelad verkan, där den ena beror på inhibition av återupptaget av noradrenalin och serotonin i nervändarna. Den senare verkningsmekanismen blockeras inte av μ -antagonisten naloxon.

Farmakologi

Opioiderna binds till receptorer i nervsystemet och även i andra vävnader som är kopplade till specifika G-protein. De kan delas upp i tre huvudkategorier, μ - (my), κ - (kappa) och δ - (delta) opioidreceptorer. Åtskilligt fler (upp till 17 st.) opioidreceptorer, mestadels namngivna med grekiska bokstäver, har identifierats men de har ingen större betydelse för klinisk smärtbehandling. En s.k. opioidreceptorliknande receptor (ORL1) har dock en viss betydelse i smärtupplevelsen och i utvecklingen av μ -opioidagonisters tolerans.

Smärtbehandling med opioider (morfin) i centrala bedövningstekniker, spinal- och epiduralbedövning, startade efter det att man upptäckt förekomsten av endogena opioider i kroppen. β -Endorfin är utsöndrad i proopiomelanokortinceller i *nucleus arcuatus*, i hjärnstammen och i immunceller. Verkningsmekanismen är via μ -opioidreceptorer. β -Endorfin har ett flertal effekter som inkluderar bl.a. det sexuella beteendet

FÖRFATTAREN

Per Rosenberg är professor i anesthesiologi vid Helsingfors universitet med bitjänst som överläkare vid kliniken för anesthesiologi och intensivvårdsmedicin, HUCS.

och aptiten. Met-enkefalin förekommer vitt distribuerad i det centrala nervsystemet och i immuncellerna; dess effekt sker via μ - och δ -opioidreceptorer. Dynorfin finns i flera delar av det centrala nervsystemet, såsom i hypothalamus och ryggmärgen samt i oxitocin- och vasopressinceller i *nucleus supraopticus*. Verkan sker via κ -opioidreceptorer. Slutligen har vi endomorfin som förekommer med stor utbredning i det centrala nervsystemet. Det verkar via μ -opioidreceptorer och är en mera potent μ -agonist än de övriga endogena opioidpeptiderna.

Det farmakodynamiska svaret på en opioid beror på den receptor som den binds till, dess affinitet för receptorn och om opioiden är en agonist eller antagonist. Till exempel den s.k. supraspinala analgetiska effekten av opioid-agonisten morfin medieras genom aktivering av μ_1 -receptorer, andningsdepressionen via μ_2 -receptorer samt sedationen och den spinala analgesin via κ -receptorer. Varje opioid har sin egna särskilda bindningsaffinitet till de olika opioidreceptorkategorierna som förklarar förekomsten av en stor variation i skalan av opioideffekter. Substansernas (läkemedlens) individuella molekyelstruktur är en viktig orsak till skillnader i läkemedelseffektens längd (duration), bl.a. via metabolismen, som kan ge upphov antingen till inaktiva eller till aktiva analgetiska substanser.

Biverkningar

Vanliga biverkningar vid smärtbehandling med opioider är illamående, kräkning, sedation, muntorka, mios och konstipation. Cancerpatienter som behandlas med opioider lider ofta av biverkningar som försämrar livskvaliteten. Opioidbetingade biverkningar, såsom illamående och konstipation bör behandlas aktivt, och helst profylaktiskt. Smärtbehandling av dessa patienter har behandlats utförligt av Hamunen, Heiskanen och Idman i Finlands Läkartidning (2009).

Mindre vanliga opioidbiverkningar är t.ex. dosberoende depression, förvirring, hallucinationer, delirium, hypotermi, brady- eller takykardi, ortostatisk hypotoni, svindel, huvudvärk, urinretention, spasm i ureträrer och gallågar, muskelstelhet, myoclonus och histaminutsöndring.

Opioidinducerad hyperalgesi är en sällsynt, men intressant biverkning. Den kan förekomma hos vissa patienter i palliativ vård, oftast om opioiddosen höjs snabbt. Paradoxalt upplever patienten mer smärta i

stället för att få lindring. Bäst åtgärdas detta genom s.k. opioid-rotation, d.v.s. övergång till behandling med en annan opioid med en annan receptoraffinitet.

Behandling med opioid kan störa immunfunktionen. Opioiderna minskar makrofagernas och lymfocyternas celldelnings- och migrationsförmåga. Även celldifferentieringen kan påverkas, men den kliniska relevansen av dessa cellstörningar i förhållande till smärtlindringen är inte klargjord.

Opioidantagonism

Opioidernas effekt (gynnsam och ogynnsam) kan reverseras med hjälp av opioidantagonister, såsom naloxon eller naltrexon. Bägge två finns tillgängliga i Finland, men den största erfarenheten har man av naloxon. De är kompetitiva antagonister och de binds med större affinitet till opioidreceptorerna än de agonister som givits för att aktivera receptorerna. En viktig sak att tänka på är att antagonisternas eliminerings-halvtid är oftast betydligt kortare än själva opioidens, och därför behövs vanligen upprepade antagonistdoser t.ex. vid behandling av opioidmissbruk (ex. heroin). Om stora doser av opioid givits för smärtbehandling och de förorsakat kliniskt komplicerad andningsdepression, kan naloxon effektivt reversera depressionen, men samtidigt eliminerar den även den tidigare givna opioidens analgetiska effekt.

Buprenorfin kan nämnas i detta sammanhang eftersom denna semisyntetiska opioid har en mycket hög affinitet till både μ - och κ -opioidreceptorer. Det har en partiell agonistaktivitet på μ -opioidreceptorer, partiell och full agonistaktivitet på ORL1- och δ -opioid-receptorer och dessutom en kompetitiv antagonistaktivitet på κ -opioidreceptorer. Tack vare antagonistaktiviteten är överdosering sällsynt vid oralt intag, men livshotande överdosering ses ibland efter intravenösa injektioner hos missbrukare.

Ett kombinationsläkemedel innehållande oxikodon (agonist) och naloxon (antagonist) marknadsförs numera för behandling av svår smärta (även icke-cancerbetingad) utan störande tarmfunktionspåverkan.

Framtidsperspektiv

Troligen är vi inte i akut behov av nya opioider för närvarande eftersom vi redan har ett brett spektrum som täcker de flesta kliniska behov och de kliniska opioidernas farmakologi är väl

känd. Däremot behövs större insikt i farmakogenetik för att klargöra varför opioiderna, och även andra läkemedel, har olika effekt och biverkningar i olika individer. Aktiv forskning pågår inom detta område även i vårt land och resultaten kommer med största sannolikhet att tillföra nyttig kunskap om smärtbehandling i en nära framtid.

Per Rosenberg
Kliniken för anesthesiologi och
intensivvårdsmedicin
HUCS, PB 340
00029 HNS
per.rosenberg@hus.fi

Referenser

Kalso E, Haanpää M, Vainio A. Kipu. Kustannus OY Duodecim, Helsingfors 2009.

Hamunen K, Heiskanen T, Idman I. Syöpäkivun hoidon kolme tasoa. Suom lääkäril, 2009;41:3413–21.

Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. Drugs 1991;41:326–344.

Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. Eur J Pain 2005;9:127–130.

Mercandante S. Prospects and challenges in opioid analgesia for pain management. Curr Med Res Opin 2011;27:1741–43.

Summary

Opioids – for better or worse

Opiates and opioids play a basic role in the treatment of severe pain. Opioid receptors (mainly μ , κ and δ opioid receptors) are distributed over the whole central nervous system, where the opioid analgesic mechanism of action is the greatest. However, they are located in the peripheral nervous system as well as in so-called immune cells present in blood and tissues. The variable and often unpredictable analgesic action of opioids depends partly on the individual character of the pain experience and partly on individual pharmacogenetic differences between patients. The elimination, or reduction of the intensity of opioid side-effects (e.g., nausea and constipation) have a great clinical importance for effective use of opioids and for maintaining an acceptable level of quality-of-life in cancer patients with pain and in non-cancer patients with severe chronic pain.

100 % subventionerad för cancersmärta

ABSTRAL® (fentanyl)

– FÖR GENOMBROTSSMÄRTA* VID CANCER



Abstral® fentanyl matchar
genombrottssmärtans profil^{1,2,3,4,5}

- > snabbblöslig sublingual
fentanyl resoriblett⁶
- > verkar inom 10 minuter^{1,6,7,8,9}
- > individuellt anpassad dos
genom titrering⁶



* Genombrottssmärta slår till snabbt, har en intensiv smärttopp och klingar oftast av inom 30 minuter. 1. Davies A (ed.) Cancer-related Breakthrough Pain, Oxford University Press, 2006. 2. McMenamin E, Farrar JT. Exp Rev Neurotherp 2002;2(5) 625-629 3. Weinberg DS et al. Clin Pharm Ther 1988;44:335-342 4. Coluzzi PH. Am J Hosp Palliat Care 1998;15:13-22 5. Zeppetella G. J Pain Symptom Manage 2008;35(5): 563-567 6. FIMEA Produktresumé 02/11/2011. 7. Bruera E et al. Pain 1992;50(1-2):75-77. 8. Zeppetella G et al. J Pain Symptom Manage 2000;20:87-92 9. WHO. Cancer pain relief. 1996; 2nd Edition; Geneva:WHO. 10. Lennernas B et al. Br J Clin Pharmacol 2005; 59(2): 249-253. **Abstral® Förkortad förskrivningsinformation Produktbeskrivning:** Abstral® (resoriblett, sublingual) 100, 200, 300, 400, 600 och 800 mikrogram fentanyl. **N02AB03 ♦ Rx F Indikationer:** Behandling av genombrottssmärta hos vuxna patienter som redan behandlas med opioider för långvarig cancersmärta. Genombrottssmärta är ett övergående smärtskov under en i övrigt kontrollerad långvarig smärta. **Dosering:** Abstral® skall endast administreras till patienter som betraktas som toleranta mot den opioidbehandling de får mot sin ihållande cancersmärta. Abstral® sublinguala resoribletter skall administreras direkt under tungan, i den djupaste delen och skall lösas upp helt och hållet utan att sväljas, tuggas eller sugas. Den optimala dosen av Abstral® bestäms genom en upptitrering, individuellt anpassad för varje patient. Flera olika doser finns tillgängliga för användning under dositeringsfasen. Initialt bör en Abstral® dos på 100 mikrogram användas och därefter titreras upp efter behov. Patienterna skall övervakas noggrant tills en optimal dos erhålls. Abstral ska ges vid maximalt fyra doseringstillfällen per dag. Användning till äldre samt speciella patientgrupper: Dositeringen måste ske med särskild omsorg vid behandling av äldre samt patienter med nedsatt njur- och leverfunktion. Abstral® får ej användas till patienter under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. Opioidnaiva patienter på grund av risken för livshotande andningsdepression. Uttalad andningsdepression eller grava obstruktiva lungsjukdomar. **Varningar och försiktighet:** Patienter och deras vårdgivare måste informeras om att Abstral® innehåller en aktiv substans i en mängd som kan vara dödlig för ett barn och att tabletterna därför alltid måste förvaras utom syn och räckhåll för barn. Innan behandling med Abstral® påbörjas är det viktigt att den behandling med långverkande opioid som patienten får för att kontrollera den ihållande smärtan har stabiliserats. Tolerans och fysiskt och/eller psykologiskt beroende kan utvecklas vid upprepad administrering av opioider såsom fentanyl. Liksom med alla opioider finns det en risk för kliniskt signifikant andningsdepression associerad med användning av Abstral®. Särskild försiktighet bör iaktas under dositering av Abstral® hos patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom eller andra medicinska tillstånd som predisponerar för andningsdepression. Abstral® skall endast administreras med yttersta försiktighet till patienter som kan vara särskilt utsatta för intrakraniella effekter av hyperkapni. Hos patienter med huvudskador kan det kliniska förloppet maskeras vid användning av opioider. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med bradykardi, hypovolemi hypotension, munsår eller mukositt. **Interaktioner:**

Fentanyl metaboliseras av CYP3A4. Läkemedel som hämmar CYP3A4-aktivitet kan potentiellt förstärka eller förlänga opioideffekterna. Det är även känt att grapefrukt-juice hämmar CYP3A4. Samtidig användning av andra CNS-depressiva medel kan framkalla en ökning av de CNS-deprimerande effekterna. Andningsdepression, hypotension och djup sedering kan uppträda. Alkohol potentierar den sederande effekten hos morfinbaserade analgetika. Användning av Abstral® rekommenderas inte till patienter som fått monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) de senaste 14 dagarna eftersom allvarlig och oförutsägbart potentiellering av MAO-hämmare har rapporterats med opioidanalgetika. **Graviditet:** Säkerheten hos fentanyl vid användning under graviditet har ej fastställts. Fentanyl skall endast användas under graviditet i de fall det är absolut nödvändigt. Fentanyl bör ej användas under värkarbete och förlossning (inklusive kejsarsnitt), eftersom fentanyl passerar över placenta och kan orsaka andningsdepression hos fostret eller det nyfödda barnet. **Amning:** Fentanyl utsöndras i bröstmjölk och bör endast användas till ammande kvinnor om nyttan tydligt uppväger de potentiella riskerna för både moder och barn. **Trafik:** Fentanyl kan nedsätta den mentala eller fysiska förmågan att utföra potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter bör avrådas från att framföra fordon eller använda maskiner om de drabbas av yrsel eller dåsigheit eller upplever dubbelseende eller dimsyn medan de tar Abstral®. **Biverkningar:** De biverkningar som är typiska för opioider kan förväntas med Abstral®. De allvarligaste biverkningarna är andningsdepression, hypotension och chock. Övriga mycket vanliga rapporterade biverkningar innefattar: illamående, kräkningar, förstoppning, huvudvärk, somnolens/trötthet och yrsel. Se produktresumén för ytterligare information. **Farmakodynamiska egenskaper:** Hos patienter med kronisk cancersmärta som står på stabila underhållsdoser av opioider, sågs statistiskt signifikant förbättring med avseende på skillnad i smärtintensitet för Abstral jämfört med placebo med början 10 minuter efter administration och framåt med ett signifikant lägre behov av annan anfallsdämpande behandling.

Förpackningar & priser (02/2011):

	AIP excl. moms	AUP inkl. moms
Abstral® 100 µg 10 resoriblett	67,00 €	101,53 €
Abstral® 100 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral® 200 µg 10 resoriblett	67,00 €	101,53 €
Abstral® 200 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral® 300 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral® 400 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral® 600 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €
Abstral® 800 µg 30 resoriblett	201,00 €	280,51 €

Resoriblett, sublingual i blister. Subvention: Subvention, högre särskild subvention (100 %) för cancersmärta (115, 116, 117, 128, 130). Narkotikaklassat receptbelagt läkemedel. Läs produktresumén före förskrivning. **Ytterligare information:** Pharmaca Fennica. **Datum:** Februari 2012. ProStrakan AB, Gustavslundsvägen 143, 167 51 Bromma, Sverige.



Coxibernas och paracetamolets verkningsmekanismer

EDWARD MUNSTERHJELM

Coxiberna introducerades på marknaden i början av 2000-talet sedan förekomsten av två olika varianter av cyklooxygenasenzymet (COX-1 och COX-2) klarlagts. Den tredimensionella strukturen hos COX-2 är något annorlunda än hos COX-1, vilket möjliggjorde syntetisering av COX-2-specifika molekyler. Paracetamolets verkningsmekanism är däremot ännu inte klarlagd. Hypoteser har framförts om inhibition av COX-1 eller COX-2 i centrala nervsystemet, interaktion med det serotoninerga smärtmodifierande systemet i ryggmärgen och aktivering av endokannabinoidsystemet i hjärnan.

Prostaglandinsyntesen

Prostaglandinerna är en grupp signalsubstanter med lipidstruktur, som har många viktiga fysiologiska funktioner och spelar en nyckelroll vid inflammationsreaktionen. Prostaglandinsyntesen startar då arakidonsyra frigörs från cellmembranet med hjälp av fosfolipas A_2 . Arakidonsyran utgör substratet för cyklooxygenas (COX), vilket omvandlar arakidonsyran till prostaglandin H_2 (PGH_2) med prostaglandin G_2 som mellanprodukt. PGH_2 omvandlas därefter till sina biologiskt aktiva slutprodukter av olika vävnadsspecifika isomeraser (Figur 1). Slutprodukterna utgörs av tromboxan A_2 (TxA_2), prostaglandin D_2 (PGD_2), prostaglandin E_2 (PGE_2), prostacyclin (PGI_2) och prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$). Från farmakologisk synpunkt är COX det centrala enzymet, eftersom detta hämmas av de icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedlen (NSAID).

Coxibernas uppgång och fall

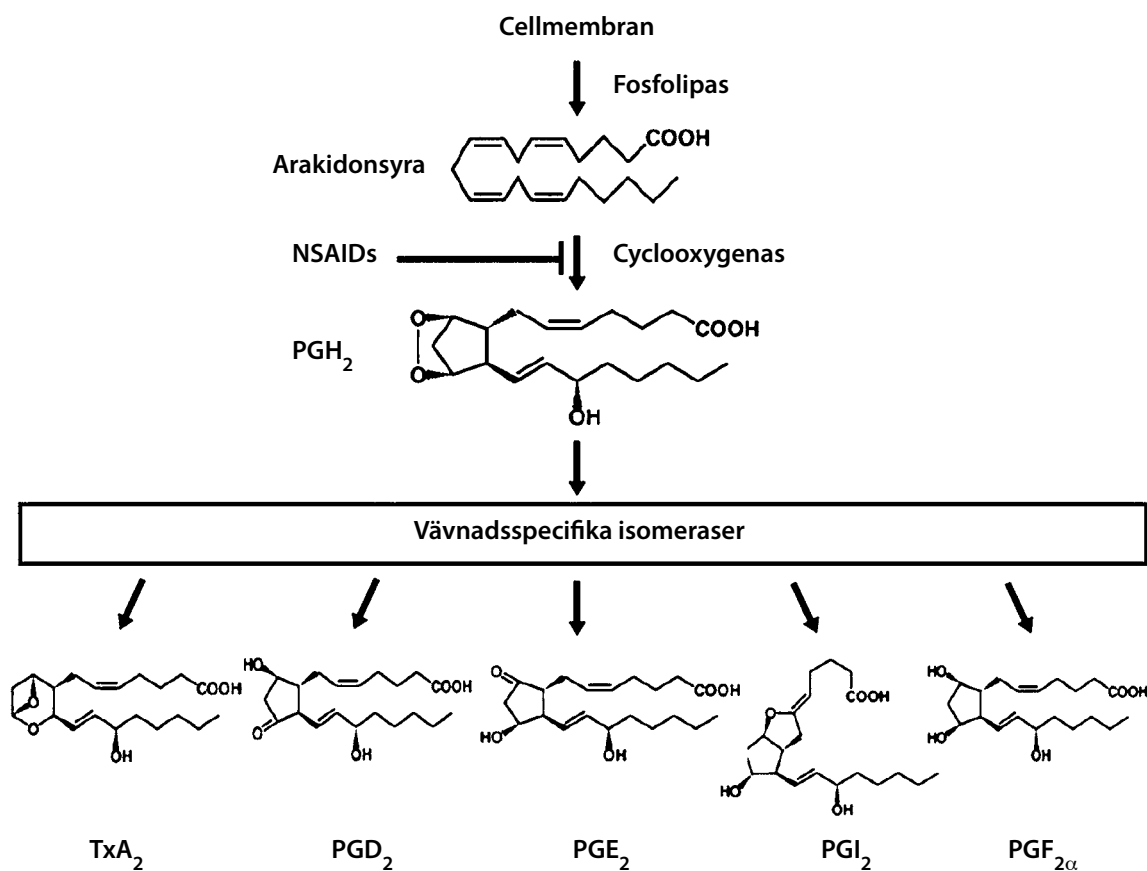
I början av 1990-talet klarlades förekomsten av två olika cyklooxygenasenzym, COX-1 och COX-2. COX-1 förekommer i många olika vävnader och producerar en stor del av de prostaglandiner som har fysiologiska uppgifter, medan vävnadsdistributionen av COX-2 är mer begränsad och aktiviteten hos COX-2 ökar kraftigt i samband med inflammation. Denna observation tillsammans med det faktum att COX-1 står för prostaglandinsyntesen i mag-tarmkanalen och trombocyterna

fick läkemedelsindustrin att vädra pengar. En molekyl som enbart hämmar COX-2 kunde kanske erbjuda samma smärtlindring och antiinflammatoriska effekt som traditionella NSAID:er, men utan risk för blödningar i mag-tarmkanalen. Cyklooxygenasets molekylstruktur visade sig även vara gynnsam i detta avseende. Det katalytiska centret ligger i botten på en relativt djup, hydrofob tunnel där arakidonsyran befinner sig som substrat för reaktionen. NSAID:erna hindrar reaktionen genom att lägga sig i tunneln och hindra arakidonsyran från att nå det katalytiska centret. Den hydrofoba tunneln i COX-2 är något vidare än i COX-1, vilket möjliggör specifik inhibition med litet större NSAID-molekyler.

Historien om coxibernas uppgång och fall utgör en av de mer spektakulära inom den moderna farmakologin. Utvecklingen av användbara molekyler gick i en rasande fart. Först ute var celecoxib. I september 2000 publicerades CLASS-studien där 4 573 patienter med artros eller reumatoid artrit fick antingen celecoxib (400 mg x2), ibuprofen (800 mg x3) eller diklofenak (75 mg x2) under minst sex

FÖRFATTAREN

MD **Edward Munsterhjelm** arbetar som specialistläkare inom anesthesiologi och intensivvård vid HNS (Mejlans sjukhus).

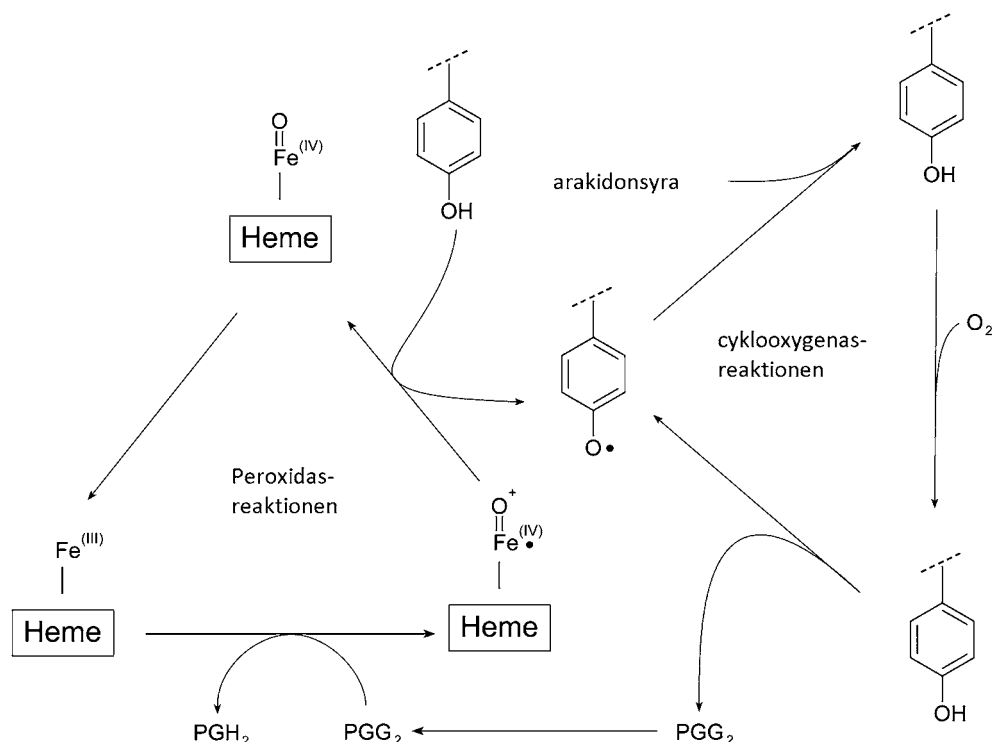


Figur 1: Prostaglandinsyntesen

månader (1). Studien visade, hos patienter som inte använde acetylsalicylsyra, en klart lägre incidens av blödning i mag-tarmkanalen i celecoxibgruppen i jämförelse med de traditionella NSAID:erna, 1,40 % vs 2,91 % ($P = 0,02$). Utmanaren rofecoxib låg inte långt efter. VIGOR-studien publicerades i november samma år, och resultatet var liktydigt (2). I jämförelse med naproxen var rofecoxib klart skonsammare mot mag-tarmkanalen (2,1 % vs 4,5 %), medan den smärtlindrande effekten var densamma. Celecoxib och rofecoxib har sedermera fått sällskap av valdecoxib, etoricoxib och lumiracoxib. Coxibernas gynnsamma biverkningsprofil vad mag-tarmkanalen beträffar hör till de bättre dokumenterade farmakologiska fakta. Över 80 000 patienter har deltagit i randomiserade studier som påvisar detta.

VIGOR-studien bjöd emellertid på en överraskning som sedermera skulle få hela molekylen på fall. Incidensen av hjärtinfarkt var klart högre i rofecoxibgruppen (0,4 % vs

0,1 %). Eftersom VIGOR-studien saknade placebogrupp var det inte möjligt att avgöra huruvida rofecoxib var skadligt och naproxen neutralt eller rofecoxib neutralt och naproxen gynnsamt vad risken för hjärtinfarkt beträffar. Forskarna tänkte sig att resultatet berodde på en skyddande acetylsalicylsyaliknande effekt av naproxen, via inhibition av COX-1. Även om denna tolkning kan anses rimlig, vill jag inte helt och hållet rentvå läkemedelsföretaget. Redan 1999 publicerades belägg för att syntesen av aggregationshämmande prostacyklin i kärlväggen sker via COX-2 i motsats till det proaggregatoriska tromboxanet i trombocyterna (3). Artikelförfattarna ställer sig frågan om detta kan leda till att prostacyklin/tromboxanbalansen tippas i en proaggregatorisk riktning vid användning av COX-2 specifika NSAID:er och om coxiber är säkra att använda hos patienter med ökad risk för arteriell trombos. Som vi vet gick det illa för rofecoxib. Rofecoxib fördubblar risken för artärtrombos vid långvarigt bruk (4),



Figur 2. Cyklooxygenasets verkningsmekanism.

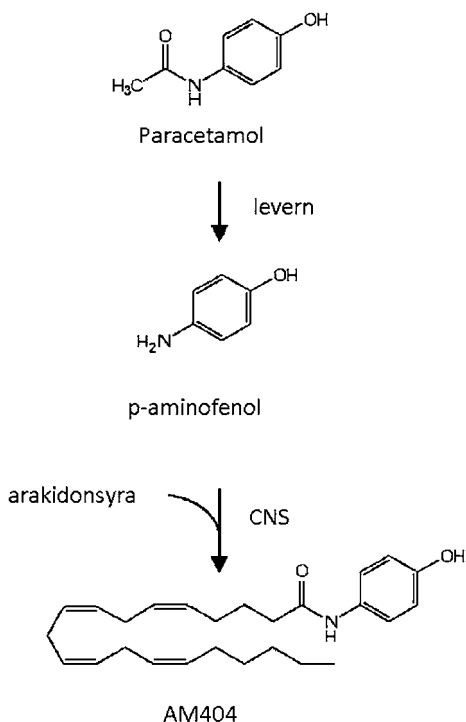
och molekylen drogs bort från marknaden. Fastän coxiberna inte blev den guldgruva läkemedelsfabrikanterna tänkte sig, klarlades en grundläggande farmakologisk mekanism. Ju högre COX-2 specificitet en NSAID besitter, desto mindre bieffekter uppvisar molekylen på mag-tarmkanalen, medan risken för artärtromboser ökar i motsvarande grad. Stigande COX-1-specificitet däremot minskar risken för hjärtinfarkt och stroke med ökande ulcusrisk som följd.

Paracetamolets verkningsmekanism gäcker

Paracetamol är en gammal trotjänare bland läkemedelsmolekylerna. Det har funnits på marknaden sedan 1955, men dess verkningsmekanism är ändå inte klarlagd. Ett flertal olika modeller har framlagts under decenniernas gång. Det hela tog sin början 1972, när Flower och Vane publicerade sitt klassiska experiment (5). De visade att paracetamol hämmade syntesen av prostaglandiner i hjärnvävnad (kaninhjärna) vid betydligt lägre koncentrationer än i perifer vävnad (hundmjälte). Då paracetamol i kliniskt

bruk har en dålig antiinflammatorisk effekt, var det logiskt att anta att paracetamol är en NSAID med verkan specifikt i det centrala nervsystemet (CNS). Det "stora genombrottet" gjordes 2002 då den tredje medlemmen av COX-familjen beskrevs (6). COX-3 är inte en produkt av en egen gen utan en följd av alternativ klyvning av proteinet som kodas av COX-1-genen. COX-3 föreföll vara den saknade biten i paracetamolpusslet. COX-3 förekommer bara i CNS och kan hämmas av klart lägre paracetamolkoncentrationer än COX-1 och COX-2. Tyvärr blev glädjen kortvarig för COX-3 förekommer inte alls hos människan. För mig har det förblivit oklart om allt var fel från början, eller om COX-3 faktiskt finns och har någon verklig funktion hos gnagare. I vilket fall som helst avtog intresset snabbt och hela diskussionen om COX-3 förblev ett sidospår.

Paracetamolets CNS-specifika, prostaglandinhämmande effekt har förklarats även på andra sätt. Om man betraktar cyklooxygenasets reaktionsmekanism närmare, framgår att reaktionen sker i två steg. I den egentliga cyklooxygenasreaktionen omvandlas arakidonsyra till PGG₂, som sedan reduceras



Figur 3.
Paracetamolets aktivering enligt endocannabinoid-hypotesen

till slutprodukten PGH_2 i den så kallade peroxidasreaktionen (Figur 2). I motsats till NSAID:erna, som hindrar arakidonsyran från att genomgå cyklooxygenasreaktionen, har man tänkt sig att paracetamol skulle inhibera peroxidasreaktionen (7). Peroxidasreaktionen är känslig för mängden syreradikaler i omgivningen, vilket möjligen kunde förklara paracetamolets dåliga antiinflammatoriska effekt. Vid inflammation bildas stora mängder syreradikaler som motverkar paracetamolets möjligheter att hämma peroxidasreaktionen. I CNS däremot är mängden syreradikaler minimal under normala omständigheter.

Paracetamolet har även ansetts verka via serotoninssystemet i CNS. Serotonin är en av de signalsubstanser som deltar i det komplexa systemet för att modifiera smärtimpulser i ryggmärgen och hjärnan. Paracetamol binder inte direkt till någon känd serotoninreceptor, utan en eventuell effekt är indirekt. Ett flertal försöksdjursstudier har dokumenterat en interaktion mellan paracetamol och serotoninreceptor typ-3 antagonister (setroner), som används som antiemetiska läkemedel. Hos försöksdjur hindrar setronerna para-

cetamolets smärtlindrande effekt, men hos människan är situationen mer oklar. En forskningsgrupp anser sig ha påvisat samma interaktion hos frivilliga försökspersoner (8), men motsvarande observation har inte kunnat reproduceras i professor Kalsos laboratorium i Helsingfors (9). En klinisk studie har gjorts på Kvinnoklinikens operationsavdelning i Helsingfors (10), men här kunde ingen klar interaktion påvisas.

Den senaste teorin om paracetamolets verkningsmekanism kopplar samman paracetamolet med endocannabinoidsystemet. Endocannabinoidsystemet består av ett antal fysiologiska signalsubstanser, som i likhet med prostaglandinerna syntetiseras av lipider från cellmembranet. Endocannabinoiderna, såsom N-arakidonyletanolamin (anandamid) och 2-arakidonoylglycerol, binder till såväl cannabinoidreceptorena (CB_1 och CB_2) som till kapsaicinreceptorn TRPV_1 . Endocannabinoidsystemet anses delta i regleringen av en stor mängd fysiologiska funktioner såsom humör, stress- och ångestnivå, aptit, temperaturreglering osv. En intressant omständighet är att endocannabinoidsystemet verkar vara nära kopplat till serotoninssystemet, en av paracetamolets möjliga verkningsmekanismer (se ovan). Här finns även en koppling till cyklooxygenaset, eftersom COX-2 utöver arakidonsyra även kan utnyttja de ovan nämnda endocannabinoiderna som substrat. Den eventuella fysiologiska betydelsen av denna koppling är dock tillsvidare oklar.

Några försöksdjursstudier har gett resultat som tolkats som att paracetamol verkar via endocannabinoidsystemet. Först ute var Högestätt o. medarb. (11) som 2005 påvisade att paracetamol kan omvandlas till lipidföreningen AM404 (Figur 3), som är en potent TRPV_1 -receptoragonist och dessutom hämmar både COX-1 och COX-2. Därefter har olika endocannabinoidantagonister använts i fyra olika försöksdjursstudier. Ottani o. medarb. (12) påvisade 2006 att CB_1 -receptorantagonisterna AM281 och SR141716A hindrade paracetamolets smärtlindrande effekt vid värmeinducerad smärta, medan Haller o. medarb. samma år (13) däremot inte kunde konstatera någon motsvarande effekt av SR141716A vid experimentell visceral smärta. Dani o. medarb. (14) konstaterade 2007 att paracetamol minskar den mekaniska allodyni och hyperalgesi som uppstår vid neuropatisk smärta och att effekten blockeras av såväl CB_1 -receptorantagonisten AM251 som CB_2 -antagonisten AM630. Den hittills

sista publicerade studien av Mallet o. medarb. 2008 (15) använde formalininjektion och mekaniskt tryck som smärtsamma stimuli och demonstrerade samma effekt av AM251 som Dani året innan. Dessutom kunde Mallet hindra paracetamolets effekt genom att blockera omvandlingen av paracetamol till AM404, likaså att den smärtlindrande effekten av CB₁-receptorstimulering kunde förhindras genom att slå ut det bulbospinala serotoninerga signalsystemet. Här växer det fram en komplicerad bild av en verkningsmekanism där paracetamolet utgör en prodrug som först måste metaboliseras till p-aminofenol i levern och därefter till AM404 i CNS för att sedan stimulera CB₁-receptorn, möjligen även CB₂-receptorn, och eventuellt TRPV₁-receptorn, och dessutom hämma COX. Denna reaktionskedja aktiverar sedan sjunkande serotoninerga banor som minskar smärtimpulsens fortskridning i ryggmärgen. Bilden förblir dock i mitt tycke osäker eftersom studierna är få och resultaten delvis motstridiga, inga studier har gjorts på människor och även paracetamol i sig förmår hämma COX. Det är naturligtvis möjligt att paracetamolets smärtlindrande effekt uppstår via flera mekanismer som verkar samtidigt.

Historien om coxibernas uppgång och fall bjuder på en farmakologisk rysare som ger en aning om de väldiga kommersiella intressen som driver den moderna läkemedelsutvecklingen. I jämförelse med det är jakten på paracetamolets verkningsmekanism mera ett stillsamt pussel som fortfarande saknar flera bitar. Hur bilden i slutändan utformas återstår att se, men jag tror att cyklooxygenaset kommer att visa sig spela en central roll även här.

Edward Munsterhjelm

Kliniken för anesthesiologi och

intensivvårdsmedicin

HUCS, PB 340

00029 HNS

edward.munsterhjelm@hus.fi

eller edward.munsterhjelm@fimnet.fi

Referenser

- 1 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000;284:1247–55.
- 2 Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520–28.
- 3 McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA et al. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:272–277.
- 4 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092–102.
- 5 Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). Nature 1972;240:410–411.
- 6 Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:13926–31.
- 7 Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. Arch Biochem Biophys 2001;387:273–280.
- 8 Pickering G, Lorient MA, Libert F et al. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. Clin Pharmacol Ther 2006;79:371–378.
- 9 Tiippana E, personligt tillkännagivande
- 10 Jokela R, Ahonen J, Seitsonen E et al. The influence of ondansetron on the analgesic effect of acetaminophen after laparoscopic hysterectomy. Clin Pharmacol Ther 2010;87:672–678.
- 11 Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermundt A et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. J Biol Chem 2005;280:31405–412.
- 12 Ottani A, Leone S, Sandrini M et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. Eur J Pharmacol 2006;531:280–281.
- 13 Haller VL, Cichewicz DL, Welch SP. Non-cannabinoid CB1, noncannabinoid CB2 antinociceptive effects of several novel compounds in the PPQ stretch test in mice. Eur J Pharmacol 2006;546:60–68.
- 14 Dani M, Guindon J, Lambert C et al. The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. Eur J Pharmacol 2007;573:214–215.
- 15 Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J et al. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain 2008;139:190–200.

Summary

Mechanism of action of coxibs and paracetamol

The coxibs are cyclooxygenase-2-specific molecules that are bulkier than traditional NSAIDs. The COX-2 specificity translates into a lesser degree of gastrointestinal toxicity but comes at the price of an increased incidence of arterial thrombosis. As a result, one drug rofecoxib, was withdrawn from the market. The mechanism of action of paracetamol remains unclear. Suggested mechanisms include CNS-specific COX-inhibition, interaction with descending pain-modulating serotonergic pathways, or activation of the endocannabinoid system.

Komplext regionalt smärtsyndrom (Complex regional pain syndrome, CRPS)

TARJA HEISKANEN

Komplext regionalt smärtsyndrom (Complex Regional Pain Syndrome, CRPS) kan utvecklas efter en skada eller operation, ibland också utan påtaglig skada. De centrala patofysiologiska mekanismerna är neurogen inflammation, autonom dysfunktion och maladaptiv neuroplasticitet. Det bästa sättet att behandla CRPS-patienter är genom multiprofessionellt samarbete, där det vid sidan av smärtbehandlingen är viktigt att förbättra extremitetens rörlighet och muskelstyrka. Till den farmakologiska behandlingen av CRPS hör läkemedelsbehandling mot smärta på samma sätt som vid övrig neuropatisk smärta (antidepressiva, antiepileptika, eventuellt också opioider). Det finns också vissa belägg för att kortikosteroider, NMDA-antagonister samt stimulering av ryggmärgens bakhorn har smärtlindrande effekt. Ju snabbare posttraumatiskt CRPS upptäcks och patienten hänvisas till adekvat behandling, desto bättre kan man förhindra att symtomen blir kroniska.

Inledning

Komplext regionalt smärtsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS) är ett månfacetterat lokalt smärtsyndrom som tidigare var känt under benämningarna reflektorisk sympatisk dystrofi eller kausalgi. CRPS uppkommer vanligen som följd av akut skada på en extremitet, men kan förekomma också utan klar skada. Den första beskrivningen i litteraturen av symtom som tyder på CRPS är från 1864, när Silas Weir Mitchell beskrev perifera nervskador med ständig brännande

smärta och tydliga trofiska förändringar hos några soldater som han hade behandlat under amerikanska inbördeskriget (1). Som namnet säger är symtomen vid CRPS mångskiftande och varierande: förutom smärta, svettning, svullnad och färgförändringar blir rörligheten i CRPS-extremiteten klart inskränkt, och när symtomen drar ut på tiden medför de också ofta psykisk belastning för patienterna. Att känna igen CRPS och att hänvisa patienten till behandling i tid är av största vikt för att man genom aktiv behandling ska kunna förebygga kronisk smärta och allt vad den för med sig.

FÖRFATTAREN

MD **Tarja Heiskanen** är specialist i anesthesiologi och arbetar som specialistläkare vid HUCS Smärt-klinik. Forskningsarbetet har koncentrerat sig på opioider och deras samverkan samt multiprofessionell behandling av kronisk smärta.

Prevalens och riskfaktorer

CRPS indelas i två typer enligt eventuell nervskada: typ I utan dokumenterad nervskada och typ II där nervskada har konstaterats. Incidensen för CRPS har rapporterats vara 5–26 nya fall per 100 000 personer per år (2, 3). CRPS uppkommer oftare i övre än i nedre extremiteten (2:1) och syndromet är vanligare hos kvinnor än hos män (4:1) (2). Prevalensen

ökar med åldern upp till 70 år (4). Tvärt emot gängse uppfattning predisponerar depression, ångest och andra psykiska faktorer inte för CRPS (5).

Ärftliga faktorer kan inverka på risken att utveckla CRPS: i en holländsk undersökning har det beskrivits 31 familjer där CRPS förekommer hos flera familjemedlemmar (6). Risken för syskon till under 50-åriga CRPS-patienter att drabbas av CRPS var i ett stort undersökningsmaterial mer än tre gånger så stor som hos normalbefolkningen (7). I den första genundersökningen av CRPS har konstaterats att syndromet har ett klart samband med vissa HLA-alleler samt med en allel som inverkar på produktionen av TNF- α , men evidensen för inverkan av genetiska faktorer på uppkomsten av CRPS är ännu preliminär (8).

Patofysiologi

CRPS utvecklas vanligen efter en fraktur, operation eller liten skada, men en del patienter (5–10 procent) kan få CRPS utan någon klar utlösande faktor (1). CRPS har enligt nutida uppfattning ingen klar och entydig uppkomstmekanism, utan många patofysiologiska mekanismer kan ge upphov till den kliniska symtombilden (8).

Neurogen inflammation är en viktig faktor vid uppkomsten av CRPS; en del smärtförmedlande nervfibrer har då vid sidan av sin afferenta funktion också en efferent neurosekretorisk inverkan. De neuropeptider som frigörs (bl.a. den med kalcitonin besläktade peptiden CGRP samt substans P) kan eventuellt förklara de trofiska och autonoma symtomen, så som svullnad, rodnad och riklig svettning. Vid kronisk CRPS blir extremiteten sval, vilket kan ha samband med den vasokonstriktiva inverkan av endotelin-1 (1).

Vid akut CRPS är extremiteten vanligen varm och rodnande, vilket kan förklaras dels av den neurogena inflammationen och dels av den alltför kraftiga vasodilatation som orsakas av den autonoma dysfunktionen. I en färsk dansk undersökning konstaterades CRPS-patienter ha hög hjärtfrekvens med nedsatt variabilitet jämfört med kontroller, vilket tyder på en allmän störning i autonoma nervsystemet (9). En tysk undersökning om det posttraumatiska förloppet hos patienter med radiusfraktur visade också att försvagad vasokonstriktiv reaktion, som tecken på bristfällig funktion i det autonoma nervsys-

temet, förutsåg utvecklingen av CRPS (10). Den autonoma dysfunktionen vid det akuta skedet av CRPS anses leda till att antalet perifera adrenerga receptorer kompensatoriskt ökar. Då CRPS övergår i det kroniska skedet reagerar dessa receptorer på cirkulerande katekolaminer, vilket ger kraftig svettning och vasokonstriktion i extremiteten. En extremitet med kronisk CRPS är också vanligen sval och blåaktig (8). Hos cirka en femtedel av CRPS-patienterna är extremiteten ända från akutskedet sval (11).

Till symtombilden vid CRPS hör i typiska fall motoriska och sensoriska avvikelser som tyder på förändringar i centrala nervsystemet. Nästan alla CRPS-patienter har en pares i den symtomgivande extremiteten som inte kan förklaras med svullnad eller kontraktur, och som är förenlig men en störning i centrala nervsystemet. Likaså förekommer sensoriska defekter som inte följer de perifera nervernas innerveringsområden (12). Genom funktionella bilddiagnostiska metoder har det konstaterats att den kortikala representationen för en hand med CRPS-symtom i kontralaterala primära somatosensoriska cortex är dramatiskt mindre än för den friska handen, och att man vid återhämtningen från CRPS ser att dessa maladaptiva kortikala förändringar korrigeras (12). Dessa funktionella och strukturella förändringar i centrala nervsystemet leder till central sensitisering, där bl.a. aktivering av NMDA-receptorer har stor betydelse. Central sensitisering kan orsaka smärta, hyperalgesi och allodyni samt göra att smärtan breder ut sig från det skadade området till närliggande friska områden (4). CRPS-symtomen kan också sprida sig till den kontralaterala extremiteten eller till en annan extremitet. Detta har man ansett tyder på avvikande reglering av den neurogena inflammationen i centrala nervsystemet (13).

Det har föreslagits att den kortikala reorganisationen vid CRPS skulle förklara de neurokognitiva förändringar som man ser hos vissa CRPS-patienter (14). Också fynd vid magnetenkefalografi, där man hos CRPS-patienter såg hjärnaktivitet av typ talamokortikal dysrytmi som avvek från kontrollerna, tyder på att förändringar i centrala nervsystemet ligger bakom symtomen vid CRPS. Liknande onormal rytmicitet i thalamus har tidigare registrerats hos patienter som lider av central neuropatisk smärta (15).

Man tror att viss grad av nervskada är den utlösande faktorn för CRPS-symtom också

Tabell I.
Diagnostiska kriterier för CRPS ("The Budapest Criteria")

1. Ständig smärta som är oproportionerligt kraftig i förhållande till den eventuella utlösande faktorn
 2. Minst ett symptom i tre av följande fyra kategorier
 - a. Sensorisk: hyperestesi och/eller allodyn
 - b. Vasomotorisk: temperaturskillnad och/eller färgförändringar i huden och/eller osymmetrisk hudfärg
 - c. Sudomotorisk/svullnad: svullnad och/eller förändrad svettning och/eller osymmetrisk svettning
 - d. Motorisk/trofisk: rörelseinskränkning och/eller rörelsestörning (svaghet, tremor, dystoni) och/eller trofiska förändringar (behåring, naglar, hud)
 3. Minst ett fynd i två eller flera av följande kategorier
 - a. Sensoriska
 - b. Vasomotoriska
 - c. Sudomotoriska/svullnad
 - d. Motoriska/trofiska
 4. Det finns ingen annan diagnos som förklarar symptomen och fynden bättre
-

hos patienter med CRPS av typ I, där det inte finns kliniska tecken på perifer nervskada, eftersom det i hudbiopsier från symptomgivande extremiteter har konstaterats märkbart svinn av nervfiber av både typ C och typ Aδ (8). Tills vidare har man inte kunnat avgöra om minskningen av antalet nervfiber har samband med den skada som utlöser CRPS hos människan, på samma sätt som hos försöksdjur.

Psykiska faktorer som ökar utsöndringen av katekolaminer (t.ex. depression, ångest, ilska) kan i teorin tänkas öka de vasomotoriska symptomen vid CRPS och öka smärtans intensitet. Psykisk ångest ökar faktiskt smärtintensiteten hos CRPS-patienter betydligt mera än hos andra smärtpatienter (16). Dessutom korrelerar depression och psykisk belastning betydligt mera med högre halter av adrenalin och noradrenalin hos CRPS-patienter än hos kontroller (17).

Klinisk bild

Det finns ingen objektiv diagnostisk metod för CRPS, så diagnosen ställs på basis av anamnes och klinisk status. De diagnostiska kriterier för CRPS som internationella föreningen för smärtforskning IASP har publicerat, förutsätter förutom smärta också både anamnestiska symptom och statusfynd inom vasomotorik, sensorik, sudomotorik och motorik (Tabell I) (18).

Största delen (75 procent) av CRPS-patienterna har smärta både vid rörelse och vid vila (19). Smärtan beskrivs som ständig, rivande, brännande eller stickande, med liknande termer som vid övrig neuropatisk smärta. Hos cirka hälften av patienterna konstateras hypoestesi för beröring eller stick på smärtområdet, medan hyperestesi ses hos cirka en tredjedel (19). Dynamisk allodyn (smärtförnimmelse när man stryker med en bomullssticka) som tyder på central sensitisering förekommer hos ca 30 procent av patienterna (20).

Vid akut CRPS är temperaturen i den distala delen av en extremitet med CRPS vanligen högre än på den friska sidan, vid kronisk CRPS däremot lägre. Temperaturskillnaden mellan extremiteterna kan vara två grader eller mera (21). Svullnaden i extremiteten är vanligen lokal, och den skiljer sig från den svullnad av pittingtyp som förekommer symmetriskt i nedre extremiteterna vid hjärtsvikt, eller den utbredda svullnaden i övre extremiteten efter avlägsnande av lymfknutorna i axelhålan. CRPS-extremiteten är vanligen svagare än den friska extremiteten, och rörelserna är inskränkta. Bradykinesi (t.ex. svårighet att snabbt knäppa med pekfingerspetsen mot tummen), dystoni (t.ex. krokställning i fingrarna eller inversion av vristen) och tremor är vanliga fynd (22).

Till differentialdiagnosen vid CRPS hör reumatiska och inflammatoriska sjukdomar,

tromboemboliska sjukdomar, kompartmentssyndrom samt vid typ II CRPS efterverkningar av nervskador (1).

Behandling

Förebyggande möjligheter

Eftersom orsaken till CRPS ofta är oklar, och kan uppstå t.o.m. utan en påvisbar vävnads- eller nervskada, kan det vara svårt att förebygga syndromets uppkomst. Trots det finns det klara bevis på nyttan av tillräcklig smärtlindrande medicinering redan i början av det akuta skedet, tidig mobilisering (även i det akuta skedet) samt regelbunden uppföljning särskilt efter en svår extremitetsskada för förhindrandet av att tillståndet blir kroniskt.

Farmakologisk behandling

Den smärtlindrande verkan av läkemedel som vanligen används mot neuropatisk smärta (antidepressiva, antiepileptika, opioider) har undersökts rätt litet hos CRPS-patienter, men dessa läkemedel används allmänt också vid CRPS, enligt behandlingsrekommendationerna för övrig neuropatisk smärta (23). Gabapentin har konstaterats förbättra smärtbemästringen i en grupp CRPS-patienter som inte reagerar på andra behandlingsmetoder (24).

Det finns inte evidens för nyttan av starka opioider vid behandlingen av CRPS-smärta (25). Man har dock fått goda resultat av en kombination av en opioid (morfin) och en NMDA-antagonist (memantin) vid behandling av långvarig CRPS-smärta. Vid sidan av smärtlindring höjde morfin-memantinmedicineringen också de undersökta patienternas sinnesstämning och förbättrade funktionsförmågan (26). En annan NMDA-antagonist, ketamin, lindrade smärtan hos CRPS-patienter och förbättrade livskvaliteten, när man använde subanestetiska intravenösa doser polikliniskt (fyra timmars infusion under 10 dagar) och följde upp patienterna i tre månader (27). Tioprocentig ketaminsalva som applicerades på huden på CRPS-extremiteten lindrade inte smärtan, men minskade allodynin i extremiteten.

Flera antiinflammatoriska behandlingsmetoder för att lindra symtomen vid CRPS har undersökts. Såväl kortikosteroider som N-acetylcystein och DMSO (dimetyl sulfoxid), som fångar in fria radikaler, lindrade smärta och förbättrade CRPS-extremitetens rörlighet vid en klinisk prövning (29). I en liten

randomiserad undersökning på 13 patienter konstaterades att en intravenös engångsinfusion av immunoglobulin lindrade smärta och minskade de autonoma symtomen i extremiteten signifikant bättre än placebo under en två veckors uppföljning (30). Det behövs dock ytterligare undersökningar bl.a. om optimal dos och administreringssätt av antiinflammatoriska substanser, samt för att klarlägga vid vilken symtombild bland de heterogena CRPS-patienterna som antiinflammatorisk behandling är till den största nytta.

I sin översikt över forskningsevidensen för behandling av CRPS hittade en kanadensisk arbetsgrupp 41 randomiserade undersökningar, och konstaterade att förutom de ovan nämnda har endast bifosfonater på ett övertygande sätt konstaterats lindra smärtan och svullnaden hos CRPS-patienter (31). Bisfosfonater motverkar osteoklastisk hyperaktivitet som kan orsaka lokal benresorption i CRPS-extremiteten. Kortikosteroider i korta kurer samt epiduralt klonidin kan vara till nytta, men ytterligare undersökningar behövs. Intratekalt baklofen lindrar eventuellt dystonin i samband med CRPS (32).

Övrig behandling

Blockader av sympatiska nervsystemet (steltumbedövning, lumbal sympatikusblockad) används mycket vid behandlingen av smärta hos CRPS-patienter, men i randomiserade prövningar har man inte fått övertygande belegg för deras nytta (31). I ett icke-randomiserat prospektivt arbete av holländska forskare uppnådde en tredjedel av patienterna minst 50 procentig smärtlindring under 2–7 dagar efter sympatikusblockad, men man fann inga faktorer som kunde förutse vilka patienter som hade nytta av ingreppet (33). En stor del (84 procent) av försökspatienterna fick övergående biverkningar av ingreppet. Sympatikusblockad rekommenderas därför bara vid sidan av rehabilitering vid behandlingen av CRPS-patienter som inte reagerar på övrig behandling, och man bör inte fortsätta med bedövningarna om patienten inte har klar nytta av blockaden (34).

Fysioterapi har traditionellt haft en central roll vid behandlingen av CRPS-patienter. Att inte använda extremiteten leder till att smärtan och de autonoma symtomen ökar, och man har tänkt sig att tidigt insatt fysioterapi förhindrar att CRPS-smärtan blir kronisk. I en undersökning som kartlade behandlingen av 135 CRPS-patienter lindrade fysioterapi

inte direkt smärtintensiteten, men patienterna valde färre ord för att beskriva smärtan i McGills smärtenkät, och extremitetens rörlighet förbättrades jämfört med kontrollgruppen (35). Med avseende på funktionsförmågan skilde sig fysioterapi, arbetsterapi och annan behandling dock inte från varandra (36). En holländsk arbetsgrupp har utvecklat ett fysioterapiprogram där belastningen progressivt ökas (pain exposure physical therapy) för patienter med CRPS. På samma gång försöker man med kognitivt-behavioristiska metoder minska smärtbeteendet och öka patienternas tillit till sin fysiska funktionsförmåga (37). Efter ett års uppföljning hade smärtan märkbart lindrats (57 procent från utgångsnivån), muskelstyrkan i CRPS-extremiteten ökats (52 procent) och patientens egen uppfattning om sitt hälsotillstånd förbättrats i denna lilla patientgrupp (20 patienter).

Stimulering av ryggmärgens bakhorn har konstaterats lindra CRPS-patienters smärta samt förbättra funktionsförmågan och livskvaliteten under flera års uppföljning (38). Den bästa nyttan av stimulationsbehandlingen hade CRPS I-patienter yngre än 40 år som fick stimulatorn installerad inom ett år efter symtomdebuten. Stimulatorerna är rätt dyra, och att installera dem kräver neurokirurgisk eller anestesilogisk specialkunskap och uppföljning (batteribyten).

Icke-invasiv transkraniell stimulering av cortex med magnetstimulation (rTMS) har visat sig vara effektiv för att lindra smärtan hos vissa CRPS-patienter, så att smärtintensiteten efter 10 stimulationsgångar minskade med i medeltal 51 procent hos stimulationspatienterna och 25 procent hos kontrollerna (39). Det finns dock inte ännu forskningsresultat som visar hur länge den smärtlindrande inverkan av rTMS räcker, och metoden är tills vidare inte kliniskt tillgänglig i Finland.

Exempel

CRPS typ I: En ung kvinna fick ont i handen när hon ledde en hund och hunden ryckte till hårt i remmen. Radiologiskt konstaterades inget avvikande i handen och ENMG tydde inte på nervskada. Ett halvt år efter skadan var handen smärtsam, svullen och blåaktig. Patienten stödde handen med den friska handen eller använde mitella. Hon behövde hjälp i alla sysslor börjande med att klä på sig. Efter en serie stellatumblockader, långvarig och intensiv fysioterapi, medicinering med nortriptylin och pregabalin samt supportiva psykologiska

kontakter hade handens rörelsebanor efter ett halvt år nästan normaliserats och smärtan hade avtagit. Patientens syster hade ett år tidigare haft CRPS i övre extremiteten.

CRPS typ II: En ung mans parförhållande tog slut. Mannen drack rikligt med alkohol samt tog depressions- och sömnmediciner och låg över ett dygn i samma ställning på golvet i sin bostad. Rabdomyolys utvecklades i glutealregionen och en fasciotomi måste utföras. Fasciotomisåren slöts en vecka senare. I ENMG konstaterades höggradig ischiasskada, så att bara enstaka motoriska enheter kunde registreras i tibialis- och peroneusnerverna. I foten och vaden utvecklades intensiv smärta, svullnad och hyperestesi. Patienten kunde inte alls stöda på benet och behövde kryckor för att röra sig. Fysioterapi inleddes genast efter utskrivningen från sjukhuset, och depressionsbehandling sattes in. Ett halvt år efter skadan kunde patienten sova hela natten utan att väckas av smärtan, benet var inte mera svullet, patienten gick utan kryckor och hade börjat träna på gym. Tramadolmedicineringen sattes ut, men depressionsmedicineringen och psykiaterkontakterna fortsattes.

Prognos

Det har publicerats bara några undersökningar om prognosen vid CRPS, och resultaten skiljer sig mycket från varandra. I en amerikansk retrospektiv undersökning baserad på sjukjournaluppgifter hade 74 procent av CRPS-patienterna tillfrisknat ett år efter diagnosen (2). I en holländsk undersökning, där man undersökte 102 CRPS-patienter i medeltal 5,8 år efter diagnosen, uppfyllde 64 procent av patienterna fortfarande kriterierna för CRPS (40). När patienterna själva bedömde sitt tillstånd ansåg 30 procent att de hade tillfrisknat helt, 54 procent tyckte att tillståndet var stabilt och 16 procent led av tilltagande symptom. Evidensen om tillfriskning från CRPS är svårtolkad eftersom patientmaterialet är heterogent, den diagnostiska precisionen varierar och det saknas konsensus om hur man definierar tillfrisknande (4).

Till slut

Det är viktigt att tänka på möjligheten av CRPS hos alla patienter som har ovanligt kraftiga smärtor efter en skada. Noggrann klinisk undersökning är nödvändig för att ställa

diagnosen CRPS. Smärtbehandlingen inleds enligt riktlinjerna för neuropatisk smärta och aktiv rehabilitering planeras för patienten. CRPS-patienterna bör redan i ett tidigt skede av symtombilden på lätta indikationer hänvisas till bedömning på en multiprofessionell smärtklinik eller fysiatrik poliklinik.

Tarja Heiskanen
HUCS Smärtkliniken
PB 140
00029 HNS
tarja.heiskanen@hus.fi

Summary

Complex regional pain syndrome, CRPS

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a neuropathic, usually posttraumatic pain syndrome involving a limb. It may be classified as type I or II, on the basis of absence or presence of nerve injury. The main pathophysiologic mechanisms of CRPS include neurogenic inflammation, dysfunction of the autonomic nervous system, and maladaptive plasticity of the central nervous system. Pain in CRPS is treated according to pharmacological methods used in neuropathic pain (antidepressants, antiepileptics, opioids). Other methods that may be effective are intrathecal baclofen, corticosteroids, epidural clonidine, and spinal cord stimulation. Early physiotherapy to improve muscle strength and prevent contractures is mandatory.

Referenser

1. Maihofner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *European Journal of Neurology* 2010;17(5):649–660.
2. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain* 2003;103(1-2):199–207.
3. deMos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129(1-2):12–20.
4. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurology* 2011;10(7):637–648.
5. Beerthuizen A, Stronks DL, Huygen FJ, Passchier J, Klein J, Spijker AV. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)—a prospective multicenter study. *European Journal of Pain*: Ejp 2011;15(9):971–975.
6. deRooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *European Journal of Pain*: Ejp 2009;13(2):171–177.
7. deRooij AM, de Mos M, van Hilten JJ, Sturkenboom MC, Gossio MF, van den Maagdenberg AM, et al. Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients?. *Journal of Pain* 2009;10(12):1250–55.
8. Bruehl S. An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology* 2010;113(3):713–725.
9. Terkelsen AJ, Molgaard H, Hansen J, Finnerup NB, Kroner K, Jensen TS. Heart rate variability in complex regional pain syndrome during rest and mental and orthostatic stress. *Anesthesiology* 2012 ;116(1):133–146.
10. Schurmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Lohr P, Andress HJ. Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Autonomic Neuroscience-Basic & Clinical* 2000;86(1-2):127–134.
11. Eberle T, Doganci B, Kramer HH, Geber C, Fecher M, Magerl W, et al. Warm and cold complex regional pain syndromes: differences beyond skin temperature?. *Neurology* 2009;10;72(6):505–512.
12. Maihofner C, Peltz E. CRPS, the parietal cortex and neurocognitive dysfunction: an emerging triad. *Pain* 2011;152(7):1453–54.
13. Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2000;88(3):259–266.
14. Robinson G, Cohen H, Goebel A. A case of complex regional pain syndrome with agnosia for object orientation. *Pain* 2011;152(7):1674–81.
15. Walton KD, Dubois M, Llinas RR. Abnormal thalamocortical activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) type I. *Pain* 2010;(1):41–51.
16. Bruehl S, Chung OY, Burns JW. Differential effects of expressive anger regulation on chronic pain intensity in CRPS and non-CRPS limb pain patients. *Pain* 2003;104(3):647–654.
17. Harden RN, Rudin NJ, Bruehl S, Kee W, Parikh DK, Kooch J, et al. Increased systemic catecholamines in complex regional pain syndrome and relationship to psychological factors: a pilot study. *Anesthesia & Analgesia* 2004 table of contents; ;99(5):1478–85.
18. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;150(2):268–274.
19. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes—analysis of 145 cases. *ActaNeuroScand* 2000;101(4):262–269.
20. Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 2006;120(3):235–243.
21. Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences—a diagnostic tool for CRPS?. *Pain* 2002;98(1-2):19–26.
22. vanHilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middelkoop HA. Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 2001;56(12):1762–65.
23. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006;13(11):1153–69.
24. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurology* 2004;4:13.

25. Harden RN. Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2005;84(3 Suppl):S17–28.
26. Gustin SM, Schwarz A, Birbaumer N, Sines N, Schmidt AC, Veit R, et al. NMDA-receptor antagonist and morphine decrease CRPS-pain and cerebral pain representation. *Pain* 2010;(1):69–76.
27. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009;147(1–3):107–115.
28. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 2009;146(1–2):18–25.
29. Fischer SG, Zuurmond WW, Birklein F, Loer SA, Perez RS. Anti-inflammatory treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;151(2):251–256.
30. Goebel A, Baranowski A, Maurer K, Ghiai A, McCabe C, Ambler G. Intravenous immunoglobulin treatment of the complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152(3):152–158.
31. Tran de QH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2010;57(2):149–166.
32. van der Plas AA, Marinus J, Eldabe S, Buchser E, van Hilten JJ. The lack of efficacy of different infusion rates of intrathecal baclofen in complex regional pain syndrome: a randomized, double-blind, crossover study. *Pain Medicine* 2011;12(3):459–465.
33. vanEijs F, Geurts J, van Kleef M, Faber CG, Perez RS, Kessels AG, et al. Predictors of pain relieving response to sympathetic blockade in complex regional pain syndrome type 1. *Anesthesiology* 2012;116(1):113–121.
34. Sethna NF, Berde CB. Sympathetic nerve blocks, pragmatic trials, and responder analysis. *Anesthesiology* 2012;116(1):12–14.
35. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain* 1999;83(1):77–83.
36. Oerlemans HM, Goris JA, de Boo T, Oostendorp RA. Do physical therapy and occupational therapy reduce the impairment percentage in reflex sympathetic dystrophy?. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1999;78(6):533–539.
37. van de Meent H, Oerlemans M, Bruggeman A, Klomp F, van Dongen R, Oostendorp R, et al. Safety of „pain exposure“ physical therapy in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Pain* 2011;152(6):1431–38.
38. Kumar K, Rizvi S, Bnurs SB. Spinal cord stimulation is effective in management of complex regional pain syndrome I: fact or fiction. *Neurosurgery* 2011 discussion 5578–80;69(3):566–578.
39. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *Journal of Pain* 2010;11(11):1203–10.
40. deMos M, Huygen FJ, van der Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, ChStricker BH, Sturkenboom MC. Outcome of the complex regional pain syndrome. *Clin J Pain* 2009;25(7):590–597.

Behandling av förlossningssmärta

MARIA BERGHÄLL

Det flesta kvinnor upplever svår smärta i samband med en förlossning. I Finland får 91 procent nuförtiden någon form av smärtlindring. Bra smärtbehandling innebär att man beaktar kvinnans behov av smärtlindring, hennes önskemål beträffande metod och sätter hennes och det ofödda barnets välbefinnande i fokus. I Finland behandlas förlossningssmärta med icke-farmakologiska metoder, inhaled dikväveoxid "lustgas", perifera och centrala nervblockader samt opioider intramuskulärt eller intravenöst. Lustgas och centrala nervblockader används mest. Epiduralblockad är den effektivaste metoden för smärtlindring och användningen har mer än fördubblats under de senaste 15 åren. Den kan dock inte erbjudas alla p.g.a sin invasiva art. Intravenöst administrerade opioider är ett alternativ till bedövningar, men användningen är än så länge mycket begränsad och söker sina former. Mångfalden av metoder och den ökade användningen av invasiv smärtlindring innebär ett större behov av resurser och utbildning av vårdpersonal.

Inledning

Under de senaste decennierna har betydande framsteg skett inom behandlingen av förlossningssmärta. Attityden till smärtlindring har blivit positivare och nya tekniker har införts. Förr ansågs smärtan vara en naturlig och oundviklig del av förlossningen. Inom obstetiken har man börjat poängtera vikten av bra smärtlindring och aktivt eftersträvat den. Sedan 1970-talet har man använt och lärt sig utnyttja den hittills effektivaste metoden, epiduralblockad, för att lindra förlossningssmärta utan att avsevärt inverka på själva förloppet av förlossningen eller den nyföddas hälsa. Det finns dock behov av bra alternativ då invasiva nervblockader inte kan användas. Intravenöst administrerad remifentanyl verkar lovande i detta avseende. Men trots många förbättringar är det fortfarande inte alltid självklart eller möjligt för kvinnan att få en tillräckligt bra smärtlindring i samband med en förlossning.

Kvinnors syn på förlossningssmärta och smärtlindring

Förlossningssmärta är bland de största smärtor en kvinna upplever. Inställningen till smärtan varierar kvinnor emellan. En del

ser förlossningssmärta som något naturligt och gott. De kan få en positiv självkänsla av att klara av smärtan och upplever att de växer som människor. En del vill undvika medikalisering av förlossningen och invasiva ingrepp. Däremot finns det kvinnor som inte ser någon mening i smärta utan upplever den som ett enda lidande. De utnyttjar gärna de medel som finns att tillgå för smärtlindring. Det är viktigt att vårdpersonalen respekterar, stöder och hjälper kvinnan utgående från hennes synpunkter och förväntningar och med kvinnans och fostrets välbefinnande i fokus. Detta även i fall där kvinnan ändrar ståndpunkt under förlossningens gång (1).

En förlossning är en mycket känsloladdad och personlig upplevelse. Minnet hänger med långt framöver, antingen i positiv eller i negativ bemärkelse. Vid utvärderingar av förloss-

FÖRFATTAREN

ML **Maria Berghäll** specialiserar sig i anesthesiologi och intensivvård vid Helsingfors universitet.

Tabell I.
Förlossningar enligt metod i Finland 2008 och 2009 (6)

	Alla	Förstföderskor
Spontan vaginal	75,1 %	63,7 %
Assisterad vaginal	9 %	16,2 %
Planerat kejsarsnitt	6,1 %	5,1 %
Akut kejsarsnitt	9,7 %	15,0 %

ningsupplevelser är några faktorer överlägset viktigast: kvinnans egna förväntningar, stödet från vårdpersonalen, en fungerande relation mellan kvinnan och vårdpersonalen och kvinnans möjligheter att påverka besluten (2,3). Smärtlindringen är sekundär, förutsatt att den varit tillräcklig eller motsvarat förväntningarna. En negativ förlossningsupplevelse kan försämra kvinnans psykiska välbefinnande i framtiden och rentav ge upphov till posttraumatiskt stressyndrom. Under därpå följande graviditeter kan den bidra till depression och leda till att kvinnan vill ha förlossning genom kejsarsnitt (4).

Smärtans intensitet varierar individuellt. I en undersökning från Finland uppgav 80 procent av kvinnorna att de hade svår eller olidlig smärta under öppningsskedet före smärtlindring och 67 procent under utdrivningsskedet. Efter bästa möjliga smärtbehandling upplevde fortfarande 10–25 procent att de fick otillräcklig smärtlindring. Orsakerna till utebliven eller otillräcklig behandling av smärtan tolkades av kvinnorna oftast bero på förlossningens snabba förlopp, att man helt enkelt inte hann ge smärtlindring. I en liten del av förlossningarna bedömdes orsaken bero på att smärtlindringen misslyckades tekniskt eller på att personalen var likgiltig (5).

Smärtlindring i Finland

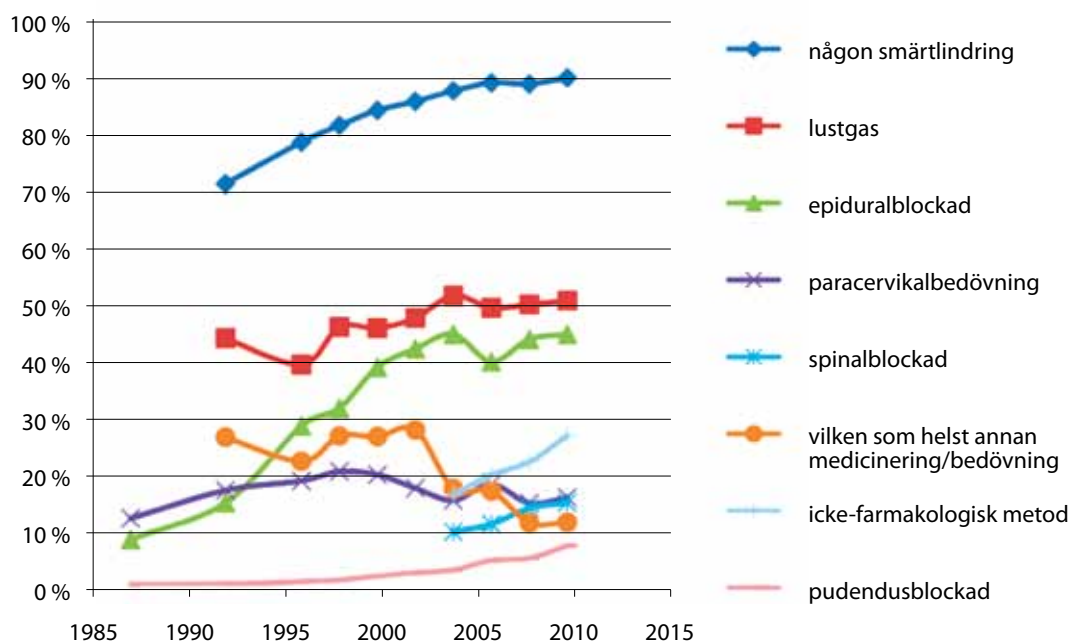
År 2010 föddes 61 371 barn i Finland och antalet förlossningar var 60 421. Av förlossningarna var 83,7 procent vaginala och resten planerade eller akuta kejsarsnitt (se Tabell I). Samma år fick 91 procent av de kvinnor som födde vaginalt åtminstone en form av smärtlindring medan motsvarande andel för 15 år sedan var 78 procent. Trenden har varit jämnt stigande sedan 1990-talets början (Figur 1). Centrala nervblockader och lustgas är de vanligaste metoderna för smärtlindring (6).

Många får flera olika former av smärtlindring. Oftast börjar man med icke-farmakologiska metoder och övergår till lustgas och bedövningar när smärtan ökar och intensifieras.

Uppkomsten av smärta vid förlossning

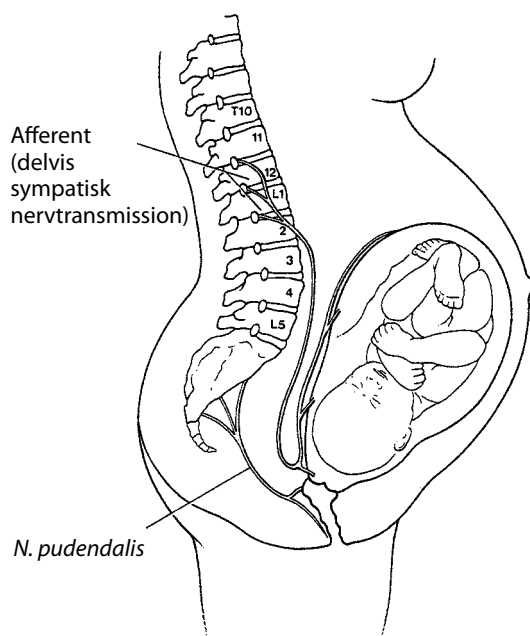
Förlossningen består av tre skeden. Öppningsskedet inleds då livmodern sammandrar sig regelbundet med minst 10 minuters intervall och livmodermunnen böjer vidgas. Under kontraktionerna trycks fostret mot livmoderns nedre segment och livmodermunnen och tänjer på vävnaderna. Detta förorsakar till en början en visceral smärta, molande värk och diffus eller obehaglig känsla. Känslan förmedlas via afferenta nerver till ryggmärgen på th 11–12-nivån och reflekteras till motsvarande somatiska dermatom på nedre magen och korsryggen (Figur 2). En del upplever bara en intensiv smärta i korsryggen. Under det fortsatta förlossningsarbetet blir kontraktionerna längre (60–90 sekunder), krampaktigare, smärtsammare och de kommer allt tätare. Smärtekänslan börjar även omfatta segmenten th 10–L1. Öppningsskedets längd har stor individuell variation. I medeltal tar öppningsskedet 10 timmar för förstföderskor och 6 timmar för omföderskor (7).

När livmodermunnen är utvidgad till 10 centimeter och fostret har sänkt sig djupt i bäckenet inleds utdrivningsskedet. Då krystar kvinnan under kontraktionerna för att förlösa barnet. Fostret tänjer och trycker på smärtekänsliga områden i bäckenet (muskler, fascior, blåsan, slidan, perineum och nerverna i lumbosakrala nervplexus), vilket ger upphov till en kraftig somatisk smärta som upplevs som skarp, brännande eller skärande. De här smärtimpulserna förmedlas via nervus pudendalis till de sakrala segmenten S2–4. Utdrivningsskedet räcker från några minuter upp till några timmar. Om förloppet fördröjs



Figur 1.

Andelen kvinnor som i samband med vaginal enkelbördsförlossning i Finland utnyttjat respektive smärtlindringsmetoder. Där inga uppgifter anges är information inte tillgänglig eller alltför opålitlig för att presenteras. Uppgifter för Kvinnosjukhuset (HUCS) saknas i statistiken för epidural- och spinalblockader samt andra metoder och för icke-farmakologiska metoder 2004 och 2005 (6).



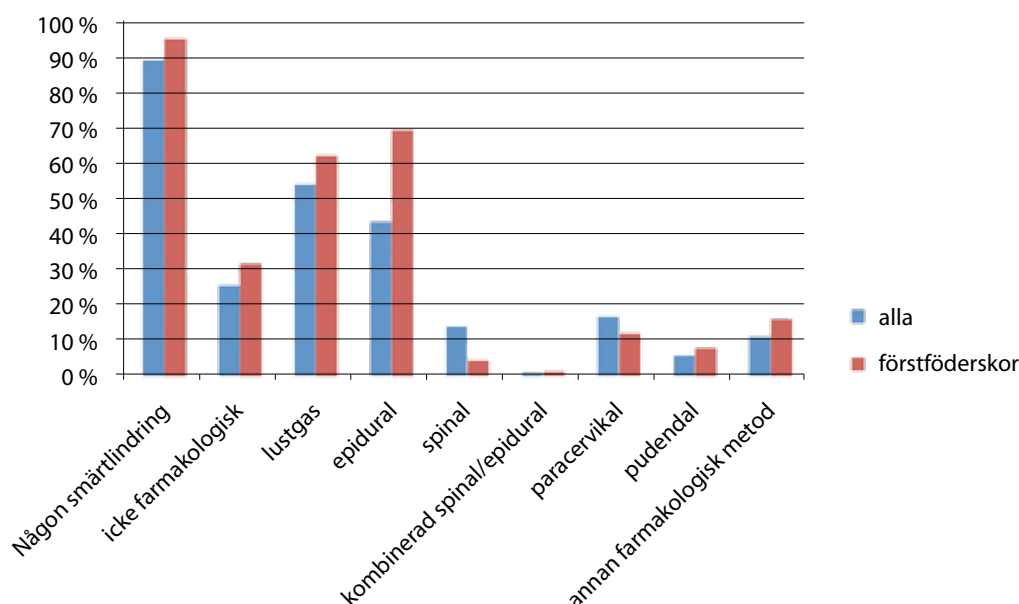
Figur 2.

Enervering av uterus och förlossningskanalen.

och fostret visar tecken på att må dåligt hjälper man till instrumentellt. Efter att fostret framfötts föds även placentan under efterbördsskedet, och därefter sutureras eventuella bristningar.

Betydelsen av bra smärtlindring

Förutom de psykiska aspekterna av otillräcklig smärtlindring kan dåligt behandlad smärta medföra komplikationer både för det ofödda barnet och för kvinnan. Smärtan stimulerar kvinnans andning. Minutvolymen kan öka med 150–300 procent. Hyperventilation ger upphov till hypokapni och alkalos som modern sedan kompenserar genom hyperventilation mellan kontraktionerna. Detta kan medföra hypoxi både för kvinnan och för fostret. Hyperventilation förorsakar vaso-konstriktion av blodkärlen i placentan, vilket ytterligare kan bidra till hypoxi hos fostret. Utan smärtlindring ökar kvinnans syreförbrukning och blodtryck samt hjärtats slagvo-



Figur 3.
Andelen kvinnor som under vaginal enkelbördsförlossning i Finland 2008 och 2009 utnyttjade respektive smärtlindring. Uppgifter både för alla och för förstföderskor. (6)

lym och minutvolym kraftigt. En frisk kvinna klarar av de här fysiologiska förändringarna i blodomloppet. Kvinnor med hjärtsjukdom, hypertoni, preeklampsi, pulmonell hypertoni eller anemi behöver effektiv smärtlindring för att dämpa de fysiologiska förändringarna och undvika komplikationer (8).

Alternativ vid smärtlindring

Förlossningssmärta kan påverkas och lindras av förlossningsförberedelse, icke-farmakologiska och farmakologiska metoder (Figur 3).

Förlossningsförberedelse ordnas på mödravårdsrådgivningen och vänder sig till de blivande föräldrarna. Där ges information om förlossningens förlopp, tillgängliga smärtlindringsmetoder och på vilket sätt maken kan stödja och hjälpa kvinnan vid förlossningen. Även förlossningskliniker ordnar besök då man går igenom liknande teman, får information om förlossningssjukhusets lokaler och olika förlossningsställningar och höra om rent praktiska angelägenheter som var och när man skall infinna sig, vad man skall ta med sig m.m. då förlossningen sätter igång.

Ur smärtlindringssynvinkel är förberedelse bra eftersom rädsla, ångest och osäkerhet påverkar smärtupplevelsen negativt. Kvinnor som på förhand är oroade för en mycket smärtsam förlossning tenderar att uppleva förlossningen negativare än kvinnor med en positivare förhållning (9). Därtill påverkar förhållandet till maken och förväntningar inför det nya barnet upplevelsen av smärta.

Icke-farmakologiska behandlingsmetoder

Det finns ett flertal icke-farmakologiska behandlingsmetoder. I Tabell II ges en kort översikt. De flesta metoder har inte kunnat påvisa smärtlindrande effekt och alla skulle behöva undersökas noggrannare. Endast akupunktur och hypnos kan möjligen minska behovet av övrig smärtlindring under en förlossning (10). Massage, varma omslag, varm dusch eller bad i kar kan kännas behagligt, lindra muskelspänningar och hjälpa kvinnan att slappna av. Inga negativa effekter har rapporterats.

Tabell II. Icke-farmakologisk smärtlindring vid förlossning (8)

Doula	En utbildad person som stöder kvinnan under förlossningen. Vanligen är en doula s.k. köpt tjänst.
TENS	Transkutan elektrisk nervstimulering. Hudelektroder som avger elektriska impulser placeras på området för smärtan, oftast ländryggen. Kvinnan kan själv använda apparaturen.
Kvaddlar	Barnmorskan injicerar 0,1 ml sterilt vatten på fyra ställen i ländryggen subkutant. Injiceringen kan upplevas som smärtsam.
Hypnos	Går ut på att åstadkomma suggestioner om avslappning. Metoden är tidskrävande och förutsätter närvaro av en person som är förtrogen med metoden.
Akupunktur	Tunna nålar sticks på olika ställen av kroppen. Smärtlindringen kan bero på att endorfiner frigörs och förhindrar eller minskar transmissionen av smärtförmimmelser.
Zonterapi	Lätt massage och tryck på händer och fötter.
Aromterapi	Användning av olja från växter och blommor i terapeutiskt syfte.
Herbalism	Användning av färska växter och örter.
Homeopati	Ytterst små doser av ämnen används för lindring av symtom.

Icke-farmakologisk smärtlindring används vid ca 26 procent av vaginala förlossningar. Metoderna utnyttjas oftast av förstföderskor och vid mindre förlossningsenheter (6) under det tidiga öppningsskedet då smärtan är lindrigare. Om metoderna hjälper kvinnan att hantera smärtan och vara tillfreds med situationen, utan att ha negativ effekt på förlossningen, kan de gärna tillämpas trots bristen på vetenskapligt påvisad effekt.

Farmakologiska behandlingsmetoder

Lustgas

Dikväveoxid (N_2O), "lustgas", är en relativt gammal metod för behandling av förlossnings-smärta och den finns dokumenterad redan på 1880-talet. Lustgas har analgetiska och sederande egenskaper, är nästan luktfri och irriterar inte slemhinnorna. Den inhaleras via en mask som täcker mun och näsa. Vid inandning av lustgas jämnar halten snabbt ut sig mellan alveolerna, blodkärlen och hjärnan och därmed kommer effekten snabbt, inom 30–60 sekunder. Detta möjliggör administrering av lustgas enbart under kontraktionerna.

Lustgas ges blandad med syrgas (oxygen), oftast i förhållandet 50–50, men en erfaren barnmorska kan öka dikväveoxidhalten till

60–70 procent. För att uppnå bra effekt skall gasblandningen börja inhaleras med lugna djupa andetag så fort kontraktionen anas. Om kontraktionen hinner bli smärtsam hjälper lustgasen inte längre. Mellan kontraktionerna andas kvinnan luft utan mask. Om hon glömmar att ta bort masken då kontraktionen lättat, är följden ofta att hon blir omtöcknad eller sederad och somnar och då brukar masken falla av. Lustgasen elimineras snabbt via lungorna efter avslutad inhalering och risken för kumulation i kroppen är minimal. Metoden kräver oftast handledning av barnmorskan och övning under några kontraktioner för att rätt teknik skall uppnås.

De vanligast rapporterade bieffekterna av lustgas är illamående, uppkastningar, trötthet, svindel och amnesi. Illamående och uppkastningar är ganska vanliga vid förlossningar, även utan att lustgas används, men det kan leda till att modern inte vill ha en tät mask över mun och näsa. Påverkan på hjärtfunktionen och blodomloppet är minimal. Lustgas har inte konstaterats påverka förloppet av förlossningen eller ha någon avsevärd inverkan på fostret (11).

Fördelarna med lustgas är att den kan ges under förlossningens alla skeden, även efteråt t.ex. vid suturering av bristningar, och

användas tillsammans med bedövningar och opioider. Lustgas kan ges i alla kroppsställningar, och kvinnan har själv kontrollen över smärtlindringen.

Opioider

Opioider används vid förlossningar då det finns behov av smärtlindring, men värkarbetet ännu inte är så långt framskridet att bedövning är aktuell. Petidin intramuskulärt används i stor utsträckning runtom i världen. Populariteten och användningen i Finland har sjunkit till under 2 procent av förlossningarna då bättre analgesi kan uppnås med andra metoder och till följd av potentiellt allvarliga biverkningar hos den nyfödda. Petidinet är mycket långverkande och det kan hos den nyfödda förorsaka andningsdepression, sederiing, acidosis, sugsvaghet och försämrat reaktionsbeteende. Effekterna kan observeras i flera dagar hos den nyfödda och de är störst om kvinnan får petidin 2–3 timmar innan barnet föds (8).

Som alternativ till bedövning behövs opioider som kan användas genom hela förlossningen utan biverkningar för den nyfödda. Kortverkande fentanyl och ultrakortverkande remifentanyl är i det avseendet bättre. Den smärtlindrande effekten verkar då vara bättre än med petidin.

Fentanyl intravenöst ger en analgetisk effekt inom några minuter och den håller i sig 30–60 minuter. En vanlig dos är 50 µg. Under den första timmen kan det vara nödvändigt med upp till 3–4 doser för att uppnå tillräckligt bra effekt. Därefter kan barnmorskan ge upprepade doser med 45–60 minuters mellanrum (12). Användning av PCA (patient-controlled-analgesia) är också möjligt. Fentanyl påverkar den nyfödda men inte lika länge som petidin. Det rekommenderas dock att den nyföddas syresaturation följs upp i 12 timmar efter förlossningen.

Remifentanyl har farmakokinetiska egenskaper som intravenöst administrerad gör den till ett bra opioidalternativ vid förlossning. Det är ultrakortverkande och den analgetiska effekten kommer och går snabbt. Plasmaesteraser eliminerar remifentanyl och halveringstiden är ca 3 minuter. Elimineringen är oberoende av lever och njurfunktion och det finns ingen risk för kumulation.

Än så länge är erfarenheterna av användningen begränsade men uppmuntrande. Användningen har koncentrerats till kvinnor som av någon anledning inte kan erbjudas

epiduralblockad eller annan bedövning p.g.a. kontraindikationer.

Remifentanyl administreras via en patientkontrollerad pump (PCA). Kvinnan trycker på en dosknapp varje gång hon upplever behov av mer smärtlindring. Då aktiveras pumpen att ge en på förhand inprogrammerad dos. Anestesiologen programmerar in dosen och en spärrtid då en ny dos inte ges trots tryck på knappen. Detta görs för att skydda mot överdosering. Avgörande för adekvat smärtlindring är rätt programmering. Den effektiva dosen för varje enskild kvinna i ett visst skede av förlossningen bör bedömas enskilt och justeras av anestesiologen. Doser kring 0,25–0,5 µg/kg med högst 2–3 minuters mellanrum föreslås. (12) Remifentanyl kan ge betydande sederiing, hypoxi och andningsdepression. Därför bör kvinnan vara kopplad till en pulsoximeter för kontinuerlig uppföljning av syresaturationen, ges extra syre 2–4 l/min, och inte lämnas ensam. Detta kräver lite mera resurser än vad som vanligen används vid förlossningar, och det kan således vara svårt att genomföra vid en del enheter.

Metoden kräver vaksamhet och noggrannhet av vårdpersonalen för att undvika komplikationer och misslyckad smärtlindring till följd av tekniska problem eller mänskliga misstag. Även om fostret metaboliserar remifentanilet snabbt bör det finnas beredskap att sköta en kortvarig andningsdepression hos den nyfödda.

Trots att den smärtlindrande effekten av remifentanyl är mindre än vid epiduralblockad verkar kvinnorna i stort sett vara nöjda med smärtlindringen. Opioidens euforiska eller sedativa effekt antas öka smärttoleransen (13,14).

Centrala nervblockader

Av alla smärtlindringsmetoder är epiduralblockad den effektivaste. Spinalblockad är jämförbar vad gäller effekt och utförande. Användningen av centrala nervblockader har ökat avsevärt under åren. År 1995 fick ca 20 procent av kvinnorna i Finland epiduralbedövning och 2010 användes epiduralblockad vid 45,1 procent och spinalblockad vid 14,4 procent av alla vaginala förlossningar. En central nervblockad kan sättas in när värkarbetet har kommit igång och fostret mår bra.

Epiduralblockaden administreras så att kvinnan ligger på sidan eller alternativt sitter upprätt, i så kallad fosterställning för att öppna mellan kotornas spinalutskott.

Lumbalnivån är att föredra. Nålen sticks in mellan spinalutskotten. När man lokaliserat epiduralutrymmet med hjälp av en loss of resistance-spruta träs en tunn epiduralkateter genom nålen ca 4–5 centimeter in i epiduralutrymmet. Nålen avlägsnas och epiduralkatetern tejpas stadigt fast på ryggen. Via epiduralkatetern ges bedövningsmedel, ofta i kombination med någon opioid. Genom att använda en stor volym (10–15 ml) svagt bedövningsmedel kombinerat med en opioid åstadkommer man en utbredd smärtlindring utan att i hög grad försämra motoriken. Bevarad motorik möjliggör t.ex. toalettbesök. Trots att många kvinnor inte motoriskt påverkas av bedövningen bör de inte röra sig ensamma.

Epiduralblockadens analgetiska effekt kommer inom 10–15 minuter och håller i ca 1–2 timmar. Trots att smärtan lättar brukar en känsla av tryck mot ändtarmen bestå. En välfungerande epiduralblockad ger kvinnan en möjlighet att pusta ut, vila och rentav sova, vilket kan vara välbehövligt under en smärtsam och långdragen förlossning speciellt nattetid. Blockaden upprätthålls genom upprepade engångsdoser eller kontinuerlig infusion eller med hjälp av PCA. Om ett akut kejsarsnitt skulle bli aktuellt, kan epiduralkatetern utnyttjas för anestesi. Då undviker man de komplikationsrisker som flera stick eller en generell narkos medför.

Spinalblockad

Spinalblockad används främst vid snabbt framskridande förlossningar, oftast hos omföderskor, då man antar att förlossningen är över inom någon timme. I motsats till epiduralblockad använder man bara en tunn nål som förs in ända till spinalutrymmet där en liten dos (1,5–2 ml) bedövningsmedel kombinerat med opioid sprutas in. Spinalblockadseffekten kommer ofta nästan omedelbart och består i 1–2 timmar, vilket brukar vara tillräckligt. Smärtan under krystningsskedet lindras effektivare av spinal- än av epiduralblockad, och därför ges spinalblockad ibland så sent som just innan utdrivningsskedet.

Man kan kombinera spinalblockad med epiduralblockad om förlossningen misstänks pågå längre än spinalblockadseffekten. Efter administrerad spinalblockad lägger man genast in epiduralkatetern. Då får man en snabb smärtlindring som kan upprätthållas och undviker att kvinnan återfår smärtor och måste kämpa med att ligga stilla medan en ny blockad utförs.

Kontraindikationer och komplikationer av centrala nervblockader

Betydande primär eller sekundär koagulationsstörning (t.ex. till följd av behandling med antikoagulantia), sepsis, lokal infektion eller tatuering precis där man borde sticka med nål ökar risken för komplikationer och är kontraindikationer för centrala nervblockader. Massiv obesitas kan göra det extra svårt för kvinnan att inta fosterställning och för anestesologen att palpera ryggraden och hitta epidural- eller spinalutrymmet. Situationen underlättas om epiduralkatetern läggs in innan kvinnan har svår smärta och om det är besvärligt för henne att vara stilla en längre stund; dessutom kan extra långa nålar behövas.

Biverkningar av epidural- och spinalblockader är ibland hypotoni som oftast kan skötas genom att ge vätska intravenöst. Kvinnans blodtryck bör mätas innan och med 5 minuters mellanrum upp till 30 minuter efter inledd blockad.

Postpunktionell huvudvärk kan uppstå efter en spinalblockad eller när en oavsiktlig durapunktion görs i samband med en epiduralblockad. Risken för den senare uppskattas till ca 1 procent (15). Patofysiologin är delvis oklar men man tänker sig att hålet i duran leder till att likvor läcker ut och att det intrakraniella trycket därmed minskar. Klassiska symtom för postpunktionell huvudvärk är lindrig till svår huvudvärk frontalt eller occipitalt ofta kombinerat med nackstelhet. Huvudvärken förvärras när man står och minskar då man lägger sig ner. Övriga symtom som kan förekomma är ljuskänslighet, illamående, uppkastningar, dubbelseende, hörselförändringar och tinnitus. Huvudvärken kan vara invalidiserande för en kvinna som nyligen fött och omöjliggöra skötseln av den nyfödda. Konservativ behandling med ökat vätskeintag, koffein oralt eller intravenöst, vila och antiinflammatoriska värkmediciner kan hjälpa. De kan också användas i förebyggande syfte när en durapunktion gjorts i samband med en epiduralblockad. Om konservativa metoder inte hjälper kan postpunktionell huvudvärk behandlas med "epidural blodlapp" som innebär att 10–20 ml av patientens eget blod sprutas in i epiduralutrymmet i nivå med "hålet", som ett plåster. Effekten inträder nästan omedelbart.

Allvarliga komplikationer av spinal- och epiduralblockader är lyckligtvis mycket sällsynta. Komplikationer som meningit,

epiduralabscess, epiduralhematom och direkt nervskada kan ge invalidiserande och bestående skada. Incidensen av spinalhematom som följd av en epiduralbedövning i samband med en förlossning, uppskattas till ca 1:200 000. I Finland har veterligen inget fall av epiduralhematom rapporterats. I Sverige rapporterades två fall 1990–1999, det ena efter spinal- och det andra efter epiduralbedövning. I båda fallen hade kvinnorna uppenbar koagulopati (15).

Centrala nervblockader är effektiva men krävande metoder. De förutsätter dels att anestesiologyn och vårdpersonalen har adekvat utbildning, dels noggrannhet i fråga om aseptik och uppföljning av kvinnorna under och även efter förlossningen, eftersom komplikationer oftast manifesterar sig flera dagar senare.

Paracervikalblockad

Obstetrikern kan utföra en paracervikalblockad. Då injiceras 5 milliliter bedövningsmedel på två ställen (2–3 mm djupt) i botten på vagina (fornix vaginae) nära livmoderhalsen. Blockaden lindrar bara smärtan i öppnings-skedet. Effekten kommer snabbt men är relativt kort, 1–1,5 timmar och 60 procent av kvinnorna anser att smärtlindringen räcker till. Blockaden kan upprepas men högst tre gånger. En allvarlig komplikation är bradykardi hos fostret. Det kan leda till hypoxi och acidos och i värsta fall till fosterdöd. Orsaken till bradykardin är inte entydig. Den kan bero på direkt toxisk inverkan av bedövningsmedlet, vasokonstriktion av livmoderartären eller hypertonus av livmodern. Risken för bradykardi är ca 2–5 procent med de ytligare injektioner och mindre mängder bedövningsmedel som används i dag. Paracervikalblockad användes i ungefär 15 procent av förlossningarna i Finland 2010. Den lämpar sig bäst under en snabb förlossning för friska kvinnor med en fullgången graviditet och ett välmående foster (8).

Pudendalbedövning

Nervus pudendalis fortleder smärtförnimmelser från bäckenbotten, vagina, perineum, ändtarmen och urinblåsan till sakralsegmenten S2–4 (Figur 1). Under utdrivningsskedet uppstår smärta främst där. Obstetrikern injicerar bedövningsmedel på bägge sidor under sakrospinalligamenten via vagina just innan utdrivningsskedet. Blockaden är tekniskt

svår att utföra och andelen blockader som lyckas varierar. Den kan utnyttjas speciellt om ingen central nervblockad använts och man planerar att använda sugklocka eller tång vid förlossningen. (8)

Kvinnans möjlighet att få smärtlindring

Varierande grad av tillgänglighet till anesthesiology vid förlossningssjukhus påverkar valet av metod för smärtlindring. Vid en del sjukhus har den jourhavande anestesiologyn ansvar för flera avdelningar och operations-salen, vilket leder till att en anesthesiology inte nödvändigtvis är tillgänglig varje gång en central nervblockad efterfrågas. Då blir kvinnan tvungen att vänta eller utnyttja en annan metod som barnmorskan eller obstetrikern kan ge. Den smärtlindring som ges kan misslyckas tekniskt så att man blir tvungen att försöka på nytt eller byta metod. På grund av dessa faktorer kan kvinnan ibland bli tvungen att kämpa sig igenom en förlossning utan den smärtlindring hon hoppats på. Då behövs extra mycket stöd och uppmuntran från vårdpersonalen. Undersökningar visar att vårdpersonalen i regel underskattar den smärta kvinnan upplever. Den vårdpersonal kvinnan möter under sin graviditet och förlossning bör ha som mål att varje kvinna får uppleva en positiv förlossning genom att hon förbereds för förlossningen och erbjuds smärtlindring, stöd och hjälp i den grad hon önskar.

Maria Berghäll

**Kliniken för anesthesiology
och intensivvårdsmedicin**

HUCS

PB 340

00029 HNS

maria.berghall@hus.fi

Referenser

1. Waldenström U, Irestedt L. Obstetric pain relief and its association with remembrance of labor pain at two months and one year after birth. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2006; 27(3):147–156.
2. Hodnett ED. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;5:S160–S174.
3. Waldenström U. Experience of labor and birth in 1111 women. *J Psychosom Res* 1999;5:471–482.
4. Tschudin S, Alder J, Hendriksen S, Bitzer J, Popp KA, Zanetti R, Hösl I, Helzlsouer W, Geissbühler V. Previous birth experience and birth anxiety: predictors of caesarean section on demand? *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2009; 30(3):175–180.
5. Sarvela J, Aho A, Halonen P, Yli-Hankala A, Teramo K, Korttila K. Yliopistosairaalan synnyttäjien kokemukset kivunhoidosta 2000–2001 Helsingissä ja Tampereella. *Suom Lääkäril* 2005;7:775–780.
6. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2010. Terveiden ja Hyvinvoinnin Laitos 27/2011. ISSN 1798-0887. http://www.stakes.fi/tilastot/tilastotiedotteet/2011/Tr27_11.pdf
7. Haukkamaa M. Normaali synnytys. I: Ylikorkala Olavi, Kauppila A. (toim.) Naistentaudit ja synnytykset. Andra upplagan. Kustannus Oy Duodecim;1996.
8. Jaakkola M-L, Alahuhta S. Obstetrinen analgesia ja anestesia. I: Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K & Takkinen O. (toim.): Anestesiologia ja tehohoito. Andra upplagan. Kustannus OY Duodecim; 2006.
9. Waldenström U, Hildingsson I, Rubertsson C, Rådestad I. A negative birth experience: Prevalence and risk factors in a national sample. *Birth* 2004;31:17–27.
10. Smith CA, Collins CT, Cyna AM, Crowther CA. Complementary and alternative therapies for pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003521. DOI: 10.1002/14651858.CD003521.pub2.
11. Ahonen J, Tarvonen M, Sainio S. Typpioksiduuli synnytyskivun hoidossa. *Duodecim* 2009;125:1060–8.
12. Ahonen J. Synnytyskivun hoito tilanteessa, jossa epiduraalipuudutuksen käyttö ei ole mahdollista HUS Naistensairaala 30.9.2002. <http://intra.hus.fi/content.aspx?path=772,834,2068,3824,154666.155399>
13. Volmanen P, Savola J, Akural EI, Raudaskoski T, Korttila K, Alahuhta S. Intravenous remifentanyl vs epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomized, controlled, double-blinded study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:249–255.
14. Hill D. Remifentanyl in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 21:270–274.
15. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology* 2004;101:950–959.

Summary

Treatment of labour pain

Most women experience severe pain during labour. In Finland, 91 percent of parturients obtain some form of pain relief; nitrous oxide and epidural analgesia are the most frequently used. Good pain management focuses upon the parturient's personal need for pain relief and her method of choice, and strives for the well-being of the woman and her unborn. Epidural analgesia is the most effective method for pain relief and has increased in popularity. Invasive methods such as intrathecal analgesia and intravenous opioids call for increased resources and education of nursing staff to avoid complications.

Det nyfödda barnets smärta – hur kan vi förhindra och lindra den?

ELISABETH NORMAN OCH VINETA FELLMAN

Neonatal intensivvård räddar mycket underburna och svårt sjuka nyfödda barn till överlevnad under en känslig period av hjärnans utveckling. Vården medför dels upplevelser av stress eller smärta, dels smärtlindrande läkemedelsbehandling, vilka var för sig kan ha potentiellt skadliga centralnervösa effekter. Då varken någon "gyllene standard" för objektiv smärtskattning eller evidensbaserade riktlinjer för behandling med analgetika och sedativa till nyfödda barn finns att tillgå, varierar behandlingen i nyföddhetsperioden. Smärtforskare rekommenderar en "balanserad strategi" där barnen skall försäkras smärtfrihet; i första hand med icke-farmakologiskt omhändertagande, men vid behov enligt standardiserad smärtskattning med farmakologisk behandling med så små doser av läkemedel som möjligt som är testade och befunna säkra i den neonatala populationen.

Inledning

Omkring 10 procent av alla nyfödda barn vårdas på neonatalavdelning efter födelsen, och de som behöver den längsta vårdperioden är mycket prematurt födda. Under det senaste decenniet har deras överlevnad ökat markant (1). En del är mycket svårt och långvarigt sjuka och riskerar att under vårdtiden utsättas för ett stort antal upprepade smärtsamma provtagningar eller procedurer förutom den sjukdomsrelaterade smärtan (2). De prematura barnen genomgår neonatal intensivvård under en känslig period av snabb och betydelsefull centralnervös utveckling. Vissa neurologiska och neuropsykologiska förändringar, såsom beteendemässiga och kognitiva avvikelser påvisade vid uppföljningsstudier av

nyfödda prematura eller kritiskt sjuka nyfödda barn, kan tillskrivas såväl de smärtupplevelser de utsatts för som bieffekter av de analgetika och sedativa läkemedel de erhållit.

Modern neonatal intensivvård av prematurer är "brain-oriented", vilket innebär att man försöker skydda den omogna hjärnan med vårdstrategier som eftersträvar att ge de bästa förutsättningar för en optimal utveckling utanför den fysiologiskt riktiga miljön i livmodern. Nya metoder för övervakning bidrar till detta och kontinuerlig monitorering av kortikal aktivitet med amplitud-integrerat EEG (aEEG) och av cerebral perfusion med "near infrared spectroscopy" (NIRS) blir allt vanligare på neonatala intensivvårdsavdelningar.

Intensiv forskning har de senaste decennierna fokuserat på skattning, prevention och behandling av smärta/stress hos nyfödda barn och resulterat i ökad kunskap och rekommendationer, men fortfarande saknas evidensbaserade riktlinjer delvis p.g.a. att patienternas överlevnadsmöjligheter och sjukdomsspektrum förändras. Behovet och intresset är stort för att, i enlighet med internationell konsensus och EU-direktiv, utveckla en strategi för objektiv skattning av smärta hos denna icke-verbala patientgrupp, men också av farmakokinetiska, farmakodynamiska och farmakogenetiska studier för att ge barnen en säker och optimal behandling med läkemedel som är utprovade, anpassade och doserade efter de sjuka nyfödda barnens förutsättningar.

FÖRFATTARNA

MD **Elisabeth Norman** är specialist i neonatologi, och överläkare på den neonatala intensivvårdsenheten, Neonatalkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, Sverige. Hon forskar om smärtskattning och smärtlindring i neonatalperioden.

MD **Vineta Fellman** är professor i neonatologi vid Lunds universitet och Helsingfors universitet och överläkare vid Neonatalkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund, Sverige.

Smärtupplevelse hos nyfödda barn

Under 1980- och 1990-talet blev man allmänt medveten om att kraftig, upprepad eller långvarig smärta och stress hos nyfödda barn inte bara resulterar i akuta fysiologiska effekter (3), utan i permanenta strukturella och funktionella förändringar i smärtrespons och hjärnfunktion (4, 5). Gränsen mellan stress och smärta är diffus, och kontinuerlig stress ökar smärtkänsligheten hos nyfödda barn. Smärtupplevelsen är beroende av barnets mognadsgrad; ju lägre gestationsålder desto lägre smärtrösklar och desto högre smärtkänslighet och risk för kvarstående seneffekter (5, 6). Vid en jämförelse av prematurfödda barn med eller utan hjärnskada undersökta vid en ålder motsvarande 32 gestationsveckor (gv) kunde man inte påvisa någon skillnad i smärtrespons (7). Det är en viktig observation som innebär att även de sjukaste prematurfödda barnen kan bedömas efter samma smärtekriterier som friskare barn. Även kortisolsvaret som reaktion på stress varierar med gestationsåldern hos barnet, med ett minskat svar hos de minst mogna barnen och ett kvarstående kompensatoriskt ökat svar lång tid efter avslutad neonatalvård (8, 9).

Prevention av smärta och smärtbehandling hos neonatala barn

Vid ett flertal internationella möten har man skapat konsensusriktlinjer för att se till alla barns rätt till smärtfrihet (10). Aktuella riktlinjer och rekommendationer syftar till att minimera smärtupplevelser i första hand med stödjande och utvecklingsrelaterad omhändertagande samt icke-farmakologisk smärtlindring och i andra hand, vid behov, ge farmakologisk behandling utifrån en algoritm baserad på objektiv smärtskattning (Figur 1).

Viktigt är att minimera antalet smärtsamma procedurer och skapa rutiner som inte är smärtsamma, t.ex. att undvika blodprovstagning genom upprepade hålstick (Figur 2).

Balansen mellan för- och nackdelar med farmakologisk behandling av smärta hos nyfödda barn är svår, utmanande och av största betydelse. Potentiellt skadliga effekter av sedativa eller analgetika kan bero på direkt toxisk påverkan på den omogna hjärnan (såsom apoptotisk neurodegeneration) eller på indirekt påverkan till följd av negativa biverkningar, såsom hypotoni och/eller hypoxi. Neurotoxisk påverkan av läkemedel på den omogna hjärnan finns väl beskrivet inom experimentell djurforskning, men om det gäller

även i vår kliniska verklighet är oklart (11). Uppföljningsstudier på barn som erhållit sedativa och/eller analgetiska läkemedel under neonatalperioden är få och motsägelsefulla avseende seneffekter.

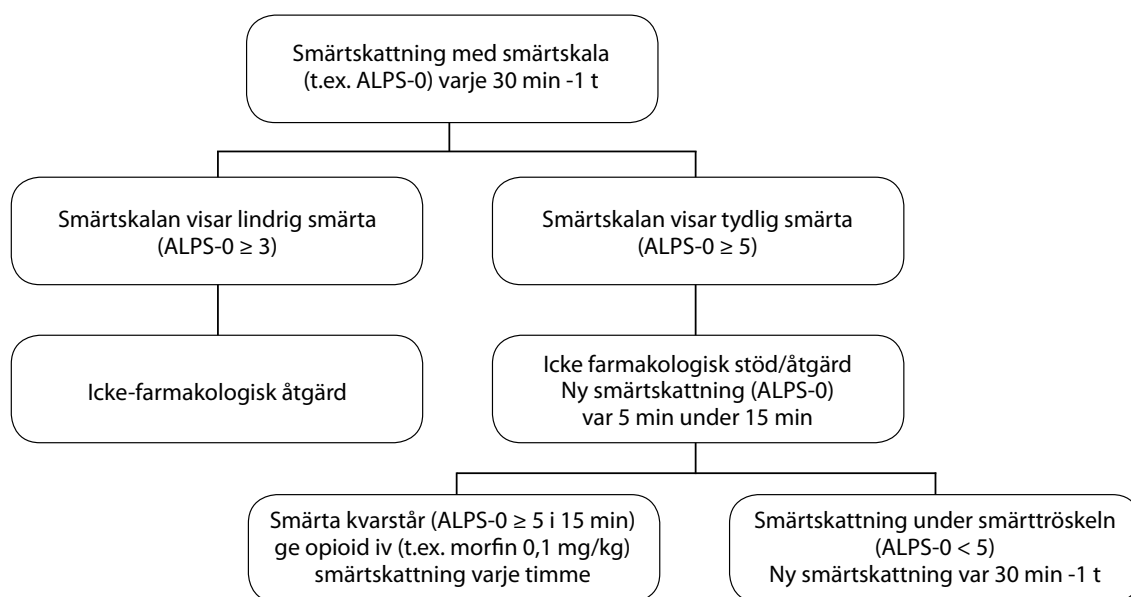
Smärtskattning vid neonatalvård

Objektiv smärtskattning är en förutsättning för att kunna ge en adekvat och säker smärtbehandling till de nyfödda som inte tydligt kan meddela sitt behov. Prematura och fullgångna barn uttrycker sin smärtupplevelse på olika sätt. Ett fullgånget barn som utsätts för smärtstimuli reagerar oftast med ökad muskeltonus, takykardi och kraftig mimik även under respiratorbehandling, medan ett litet prematurt barn reagerar med sänkt tonus, bradykardi och mimikfattighet. Under intensivvård utsätts barnen för både akut smärta vid procedurer och kontinuerlig smärta p.g.a. sjukdom eller respiratorbehandling. Därför har olika smärtskattningsinstrument utformats och validerats efter mognadsgrad och typ av smärta.

Det flesta beteendebaserade smärtskattningsskalorna är utvecklade för skattning av procedursmärta. Andra smärtskattningsmetoder är mätning av hjärtfrekvensvariabilitet eller hudkonduktans, vilka mäter det autonoma nervsystemets svar på smärta, eller biokemisk analys av stressmarkörer, som katekolaminer eller kortisol. Med EEG och NIRS (Near Infrared Spectroscopy) har man kunnat registrera kortikala svar vid smärtstimuli hos både fullgångna och prematurfödda barn så tidigt som i en ålder motsvarande 25 graviditetsveckan (12, 13), men ingen av dessa metoder har kunnat genomföras i klinisk rutin.

Icke-farmakologisk behandling

Icke-farmakologisk prevention och behandling av stress och smärta hos nyfödda barn har utvecklats ur en strategi för omhändertagande av för tidigt födda barn med fokus på individuellt och utvecklingsrelaterat behov, det s.k. NIDCAP-programmet (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program). I uppföljningsundersökningar har vårdmetoden visat sig vara nyttig bedömd med neuroradiologiska och psykologiska metoder (14). Genom att observera barnet och bedöma det individuellt har man möjlighet att möta barnets behov med stödjande och fysiologiskt optimerande åtgärder för att minska stress och smärtkänslighet och skapa bättre tolerans för ansträngningar. Studier har visat att flera s.k. NIDCAP-variabler är känsliga indikatorer för



Figur 1. Algoritm för smärtlindring av nyfödda barn. Rutinmässig smärtskattning av alla barn på en neonatalavdelning är en förutsättning för adekvat non-farmakologisk vård kombinerad med farmakologisk behandling vid behov enligt smärtpoäng. (ALPS-O är en smärtskala för prematura barn).

smärta hos prematurfödda barn (15) (Figur 3).

Icke-nutritivt sugande på napp, amning och känguruvård är icke-farmakologiska strategier som lindrar smärta vid bl.a. venös provtagning (16). Oralt administrerad 30 % glukos, helst som komplement till icke-nutritivt sugande, ges idag rutinmässigt vid alla lindrigt eller måttligt smärtsamma procedurer (17) .

Farmakologisk behandling

Acceptans av att även små barn upplever smärta har medfört förändrad attityd hos neonatologer och vårdpersonal på neonatalavdelningar. De senaste decennierna har det blivit allt vanligare att administrera analgetika och sedativa läkemedel till nyfödda barn utifrån samma riktlinjer som till andra patientgrupper.

1. Opioider

Intravenös smärtlindring inom neonatal intensivvård har framför allt bestått av opioider, främst morfin, ibland i kombination med bensodiazepinpreparat. I början av 2000-talet fick även de mest prematurfödda barnen rutinmässigt opioider för sedering vid respiratorbehandling. Två randomiserade kontrollerade multicenterstudier (18, 19) kunde dock inte påvisa någon säker analgetisk effekt av



Figur 2. Ett 25 veckor gammalt barns fot. Kapillär blodprovstagning hos nyfödda barn sker oftast i hälen och är en mycket smärtsam procedur som bör undvikas.



Figur 3. Smärtreaktion hos ett 30 veckor gammalt barn. Barnet lägger händerna för ansiktet och spretar med fingrarna, en typiskt smärtreaktion hos prematurer. Fotograferad av Ann-Cathrine Berg.

morfininfusion under respiratorbehandling jämfört med placebo. Däremot påvisades en ökad risk för neurologiska biverkningar, ökad risk för hypotension hos de mest prematura barnen samt förlängd tid till full enteral nutrition och förlängd behandlingstid i respirator. Även nypublicerade studier påvisar kraftig och långvarig negativ påverkan på såväl blodtryck som elektrokortikal aktivitet hos prematura barn (8). Sederling med morfininfusion hos prematura barn anses nu indicerat endast vid kontinuerlig eller postoperativ smärta och ges ofta i kombination med lågdos naloxxonhydroklorid per os, även om evidensen för detta är liten. I Finland har man använt fentanylinfusion vid respiratorbehandling av såväl prematurfödda som fullgångna barn. Så små doser som möjligt rekommenderas och titrering kan ske med additiva bolusdoser vid behov enligt smärtskattning. Fullgångna barn i behov av sederling får i klinisk rutin ofta en kombination av opioidinfusion och midazolam. Ett observandum är de försämrade förutsättningar för läkemedelsmetabolism som ses vid hypotermibehandling, varvid opioiddosen bör reduceras (20).

Morfin har en lång halveringstid och därmed en risk för att medföra takyfyfylaxi. Mycket talar också för att opioidreceptorerna omorganiseras efter födelsen och att detta inte hunnit ske hos det prematura barnet (21), och att genetiska olikheter i opioidreceptorer kan bidra till att olika individer har olika behov av opioider för smärtlindring (22). Därtill ses olikheter i metabolisering till de huvudsakliga morfinmetaboliterna, morfin-3-glukuronid (M3G) och morfin-6-glukuronid (M6G), med olika effekter beroende på gestationsålder och postnatal ålder (22). Generellt försöker man idag minska opioidbehandlingen även vid manifest smärta såsom under postoperativ vård, vilket kan ske t.ex. genom kombinationsbehandling med paracetamol (23).

Hos nyfödda barn har levern en nedsatt förmåga att metabolisera läkemedel, och därför är trenden att även i denna patientgrupp använda alltmer kortverkande läkemedel, såsom fentanyl eller remifentanyl. Remifentanyl är en ultrakortverkande opioid som hydrolyseras av blod- och vävnadsesteraser och är således oberoende av njur- och leverfunktion, vilket gör detta läkemedel väldigt

lämpligt för nyfödda barn. Farmakokinetiska data för remifentanil är bristfälliga, men en nypublicerad studie visar att prematura barn har en lika hög esterasaktivitet i navelsträngsblod som fullgångna barn, vilket talar för att metabolismen av remifentanil inte är nedsatt hos prematurer (24). Ett flertal nya studier har påvisat god effekt av detta preparat vid korta smärtsamma procedurer, såsom trakeal intubation, och det används nu alltmer inom neonatal intensivvård (25). Infusionsbehandling med såväl fentanyl som remifentanil kan medföra thoraxrigiditet med försvårad ventilation, varvid ett behov av muskelrelaxantia kan uppstå.

Hos prematurfödda barn strävar man efter att minska behovet av respiratorbehandling genom en s.k. INSURE-procedur (INTubation for SURfactant and EXtubation), dvs. en kortvarig intubation för endotrakeal administration av surfactant, följd av omedelbar extubering till CPAP-behandling (26). För detta ändamål fungerar remifentanil väldigt bra (8).

Endotrakeal intubation är väldigt smärtamt och kan medföra akut hypertension och hypoxi med risk för neurologiska skador hos sårbara prematurfödda barn, och också traumatiska skador, bl.a. på stämbanden till följd av intubationssvårigheter. Enligt gällande rekommendationer får intubationer inte ske utan premedicinering, utom vid akut intubation direkt efter födelsen på förlossningsavdelning då ingen venös access etablerad. Ett flertal intubationsstudier har kunnat visa att premedicinering med sedativa, analgetika och muskelrelaxantia enligt gängse rutin för övriga patientpopulationer underlättar intubationen och är fördelaktigt för en snabb och atraumatisk intubation också för nyfödda barn (8, 27).

2. Övriga analgetika

Ketamin används ibland vid peroperativ anestesi hos de fullgångna barnen, men endast i undantagsfall för prematura barn då bieffekter som blodtrycksökning är kända. Experimentell forskning har också påvisat en ökad risk för apoptotisk neurodegeneration vid administration till prematura råttor (11).

För lindrig eller måttlig smärta används paracetamol framgångsrikt inom neonatalvården. Utförlig farmakokinetisk kartläggning finns idag för samtliga administrationsvägar och vid behandling i tidiga prematura åldrar (28). Vid längre behandlingstid bör man kontrollera laboratorieparametrar för leverstatus, men några biverkningar finns inte publicerade.

Additiv intravenös behandling av paracetamol har framgångsrikt kunnat minska dosen och behandlingstiden med opioider för postoperativ smärta. Regelmässigt bruk av paracetamol vid intermediär neonatalvård som t.ex. vid irritabilitet efter förlossning med vakuumextraktion underlättar tillfrisknandet betydligt, och därmed möjligheterna till en tidigare etablerad amning och hemgång.

Lokalanalgetika såsom EMLA (eutektisk blandning av lidokain och prilokain) och lidokain, ibland givna i kombination med sedativum, är idag vedertaget inom all neonatalvård för smärtsamma procedurer som friläggning av kärl, applikation av thoraxdränage, lumbalpunktion etc., men också vid arteriella, venösa eller subkutana injektioner.

3. Sedativa

Den traditionella sedationsbehandlingen av prematura barn med bensodiazepiner avrådes idag p.g.a. risk för blodtryckssänkning och minskad cerebral perfusion (11, 29). Data talar också för att midazolam saknar sedativ effekt hos vissa nyfödda barn (11). Förstahandspreparat för sedering vid respiratorbehandling av fullgångna barn är dock fortfarande midazolam, ofta i kombination med någon opioid (morfin eller fentanyl).

Klonidin har sedan länge använts inom pediatrik intensivvård, så också för de yngsta barnen, och har i denna population också funnit en betydelsefull roll vid avveckling av opioidbehandling efter långvarig postoperativ vård eller vid behandling av abstinens. Med såväl analgetiska som sedativa egenskaper och i avsaknad av risk för takyfylaxi har detta läkemedel befunnits väldigt användbart också i neonatal intensivvård. Det finns inga studier publicerade på behandling med klonidin i nyföddhetsperioden, utan enbart ett fåtal experimentella studier som talar för att klonidin skulle vara neuroprotektivt. Klonidin används inom neonatal intensivvård som sedativum och analgetikum vid långvarig behandling med opioider för att kunna minska dosen och behandlingstiden med de senare. Sponering av opioidbehandlingen kan då genomföras tidigare och risken för utveckling av takyfylaxi minskar under "klonidinskydd".

Propofol är ett sedativum med extremt kort anslagstid och effekt som används mycket inom anestesi- och intensivvård av vuxna och äldre barn. Trots dess positiva egenskaper och goda renommé inom andra patientgrupper har propofol inte funnit sin plats inom vården av nyfödda barn. Det har ifrågasatts främst

med hänsyn till det s.k. ”Propofolsyndromet” och p.g.a. upprepade studier som påvisar risk för cirkulatorisk hypotension (30).

Tiopental används av tradition i Sverige främst vid induktion av anestesi, men har p.g.a sin korta anslagstid blivit alltmer populärt i kombination med analgetika och muskelrelaxantia som premedicinering, vid s.k. ”rapid sequence induction/intubation”, inför intubation (8).

Fortsatt forskning och utveckling av neonatal smärtbehandling

Adekvat och säker prevention och behandling av smärta och stress är av största betydelse också i den neonatala intensivvården, där barn vistas under en sårbar period av utveckling, utmognad och omställning från fosterliv till livet utanför livmodern. Hjärnans utvecklingsfas gör att den är känslig för såväl fysiologisk instabilitet som stark smärtstimuli och eventuell läkemedelspåverkan. Kropens förutsättningar för absorption, metabolism och elimination är högst individuella i nyföddhetsperioden och cirkulationen hos framför allt de prematura barnen har ännu inte stabiliserats.

Den tradition med ”one drug, one dose and one treatment fits all” som tidigare varit förekommande inom neonatal smärtbehandling är nu helt adekvat ifrågasatt och övergiven, och rekommendationer och riktlinjer eftersträvar individualiserad vård med icke-farmakologisk och farmakologisk behandling utifrån objektiv smärtskattning. Förutsättningarna för en sådan strategi kräver ett fortsatt intensivt arbete för att finna en objektiv och kliniskt genomförbar metod för

objektiv smärtskattning utifrån en adekvat klinisk situation och gestationsålder samt farmakokinetiska, farmakodynamiska och farmakogenetiska studier i den neonatala patientpopulationen. Trots att opioider använts i flera decennier i nyföddhetsperioden finns det inget läkemedel som är godkänt för den populationen. Enligt ”The European regulation on medical products for pediatric use” (januari 2007) ändrades regelverket dramatiskt för godkännande av nya läkemedel med direktiv om att samtliga läkemedel skall vara farmakokinetiskt och farmakodynamiskt testade samt adekvat spädda och förpackade för den patientpopulation de avses för. Som ett resultat av detta startas nu en ny multi-internationell studie, NeoOpioid, med syfte att kartlägga effekten och de farmakologiska egenskaperna av morfin och fentanyl för smärtbehandling av nyfödda barn. Ytterligare, företrädesvis randomiserade kontrollerade studier, kommer att behövas för att försäkra våra nyfödda sjuka barns självklara rätt till en smärtfri och optimal neonatal vård.

Elisabeth Norman

Neonataalkliniken

Skånes universitetssjukhus, Lund

SE-221 85 Lund, Sverige

e-post: elisabeth.norman@med.lu.se

Vineta Fellman

Lunds och Helsingfors universitet

PB 281

00029 HUUS, Finland

e-post: vineta.fellman@helsinki.fi

Summary

Pain in the newborn infant – its prevention and alleviation

Newborn infants undergo intensive care during a vulnerable period involving hemodynamic instability and a rapidly developing immature central nervous system. Strong or repeated pain experience, as well as misuse of analgesics and sedatives, may lead not only to acute physiological reactions but also to neurological and neuropsychological sequelae. No “golden standard” for pain assessment exists, and no evidence-based recommendations for pain treatment in the neonatal population. Currently a “balanced approach” is recommended, meaning first non-pharmacological, and then, if pain assessment demands, also pharmacological treatment with drugs in appropriate doses for adequate analgesia, but never more drugs than necessary.

Referenser

1. Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Kallen K, Lagercrantz H, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *Jama* 2009;301(21):2225–33.
2. Barker DP, Rutter N. Exposure to invasive procedures in neonatal intensive care unit admissions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1995;72(1):F47–48.
3. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet* 1987;1(8524):62–66.
4. Porter FL, Grunau RE, Anand KJ. Long-term effects of pain in infants. *J Dev Behav Pediatr* 1999;20(4):253–261.
5. Fitzgerald M, Walker SM. Infant pain management: a developmental neurobiological approach. *Nat Clin Pract Neurol* 2009;5(1):35–50.
6. Anand KJS, Stevens BJ, McGrath PJ. Pain in neonates and infants. 3rd ed. Edinburgh; New York: Elsevier;2007.
7. Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C, Whitfield MF. Does parenchymal brain injury affect biobehavioral pain responses in very low birth weight infants at 32 weeks' postconceptional age? *Pediatrics* 2002;110(3):570–576.
8. Norman E, Wikström S, Hellström-Westas L, Turpeinen U, Hamalainen E, Fellman V. Rapid Sequence Induction is Superior to Morphine for Intubation of Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2011;159(6):893–899 e1.
9. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, Weinberg J, Yu W, Thiessen P. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr* 2007;150(2):151–156.
10. Anand KJ. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(2):173–180.
11. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJ, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. *Pediatr Res* 2010;67(2):117–127.
12. Bartocci M, Bergqvist LL, Lagercrantz H, Anand KJ. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain* 2006;122(1–2):109–117.
13. Slater R, Worley A, Fabrizi L, Roberts S, Meek J, Boyd S, et al. Evoked potentials generated by noxious stimulation in the human infant brain. *Eur J Pain* 2009;May 28.
14. Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, et al. Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 2004;113(4):846–857.
15. Holsti L, Grunau RE, Oberlander TF, Whitfield MF. Specific Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program movements are associated with acute pain in preterm infants in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2004;114(1):65–72.
16. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, van Lingen RA, Gessler P, McDougall J, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in pre-term and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain* 2007;11(2):139–152.
17. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD001069.
18. Simons SH, van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivenvoorden HJ, Jongeneel N, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290(18):2419–27.
19. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1673–82.
20. Roka A, Melinda KT, Vasarhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabo M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008;121(4):e844–849.
21. Nandi R, Fitzgerald M. Opioid analgesia in the newborn. *Eur J Pain* 2005;9(2):105–108.
22. van den Anker J, Tibboel D, van Schaik RH. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of analgesic drugs in Pain in Neonates and Infants; Pain research and Clinical Management. Third ed: Elsevier; 2007.
23. van den Anker JN, Tibboel D. Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol. *Arch Dis Child* 2011;96(6):573–574.
24. Welzing L, Ebenfeld S, Dlugay V, Wiesen MH, Roth B, Mueller C. Remifentanyl degradation in umbilical cord blood of preterm infants. *Anesthesiology* 2011;114(3):570–577.
25. Penido MG, Garra R, Sammartino M, Pereira e Silva Y. Remifentanyl in neonatal intensive care and anaesthesia practice. *Acta Paediatr* 2010;99(10):1454–63.
26. Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson AS, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology* 2008;93(4):309–315.
27. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ. Premedication for non-emergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics* 2010;125(3):608–615.
28. Allegaert K, Palmer GM, Anderson BJ. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: size matters most. *Arch Dis Child* 2011;96(6):575–580.
29. Ng E, Taddio A, Ohlsson A. Intravenous midazolam infusion for sedation of infants in the neonatal intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD002052.
30. Welzing L, Kribs A, Eifinger F, Huenseler C, Oberthuer A, Roth B. Propofol as an induction agent for endotracheal intubation can cause significant arterial hypotension in preterm neonates. *Paediatr Anaesth* 2010;20(7):605–611.

Ryggvärk: Orsaker och fysiatriska behandlingsmöjligheter

MATS GRÖNBLAD

Ryggvärk är ett mycket vanligt symtom som kan dölja någon allvarlig sjukdom. Därför får man aldrig glömma bort att ta en grundlig anamnes och göra en systematiskt klinisk undersökning, även om allvarliga orsaker är sällsynta, särskilt på en allmänläkarmottagning. I den absoluta merparten av fallen handlar det om ospecifik ryggvärk och om inga så kallade röda varningsflaggor eller neurologiska bortfallsymtom förekommer är röntgenundersökningar onödiga. Vid akut ryggvärk kan smärtan dämpas med lämpliga analgetika eller muskelrelaxantia. Därefter bör målet vara att patienten återgår till normal funktion genast när det är möjligt. Däremot rekommenderas inte sängläge som terapi. Behandlingsresultatet kan förbättras något och resurser sparas med kortare sjukskrivning om patienterna i primärstadiet grupperas utifrån bördan av psykosociala riskfaktorer för att ryggvärksproblemet senare skall bli kroniskt.

Ryggvärk – ett medicinskt och samhällsekonomiskt problem

Ryggvärk är mycket vanligt förekommande - epidemiologiska undersökningar har visat att cirka 80 procent har upplevt ryggvärkssymtom någon gång under sitt liv. Efter symtom i övre andningsvägarna är ryggvärk den näst vanligaste orsaken till läkarbesök (1). Bland personer under 45 år är ryggvärk den vanligaste orsaken till sjukskrivning (2). Vidare vet man att symtomen ofta börjar redan i skollåldern och fortsätter att förekomma ända upp i ålderdomen. Det är alltså på sätt och vis "normalt" att ha ryggvärk då och då. De flesta upplever skov av övergående ryggvärksymtom som avklingar senast efter ungefär sex veckor. Man talar då om akut ryggvärk. Om symtomen pågår mellan sex veckor och tre månader, talar man om subakut ryggvärk. När smärtsymtomen inte avklingar utan pågår i mer än tre månader, talar man om kronisk ryggvärk. Detta är emellertid en förenkling. Tidskurvan för smärtsymtomens intensitet och längden för smärtskoven uppvisar stora individuella variationer. En engelsk forskargrupp från Keele universitetet kunde i en prospektiv epidemiologisk studie, där de följde upp 342 ryggvärkspatienter med ospecifik ryggvärk med en månads mellanrum i ett års tid, påvisa fyra olika mönster för hur smärtintensiteten uppförde sig med tiden (3). De fick fram två större grupper, 36 procent hade en stabil låg

smärtnivå och 30 procent en låg smärtnivå som snabbt gick helt över. Dessutom fanns det två mindre patientgrupper som uppförde sig annorlunda. För det första hade 21 procent fortsatt hög smärtnivå och benämndes svåra kroniska fall. Den andra, som var den minsta gruppen (13 procent), bestod av patienter med smärta som fluktuerade mellan låga och höga nivåer.

Ryggvärkspatienter medför en enorm samhällsekonomisk börda delvis på grund av sitt stora antal, men främst på grund av att en del av patienterna, de vars ryggvärk blir ett kroniskt problem, orsakar stora indirekta kostnader i samband med långa eller ofta återkommande sjukskrivningar och sjukpensionering. Till exempel i USA där kostnaderna för "ryggvärksepidemin" visar en hotande uppåtående spiral har man beräknat att det årligen handlar om över 100 miljarder dollar

FÖRFATTAREN

Docent **Mats Grönblad** är överläkare vid Pejas sjukhus, fysiatriska kliniken, HUCS. Åren 2000-2010 var han Finlands koordinator för Rörelseorganens årtionde, som hade utlysts av Förenta nationerna och utnämndes till ambassadör för årtiondet.

(4). Däremot har Nederländerna uppvisat mer positiva resultat och lyckades minska de årliga totalkostnaderna från 4,3 miljarder euro 2002 till 3,5 miljarder euro 2007 (5). Landet åstadkom alltså en minskning på närmare 1 miljard euro, men kostnaderna är fortfarande höga också i Nederländerna. Det är således förståeligt att ryggforskarna kämpar hårt för att försöka finna metoder för att lösa detta enorma problem eller åtminstone reducera problemet. Man har sett att för mycket diagnostik och behandling inte nödvändigtvis leder till bättre resultat, snarare tvärtom, och dessutom blir det dyrt för samhället (6).

Specifik och ospecifik ryggvärk

Förutom att cirka 80 procent har symtom på ryggvärk någon gång under sitt liv, har 85–95 procent det som brukar kallas ospecifik ryggvärk. Med det avses att det inte går att påvisa någon speciell anatomisk struktur eller någon definitiv patofysiologi som förklarar varför ryggen värker. Problemet med röntgenundersökningar vid ryggvärk är att patienten kan ha omfattande förändringar på bilderna, men vara till och med helt symtomfria, medan helt obetydliga röntgenfynd kan ses vid uttalade ryggvärkssymtom. Därför anses det att röntgen- och magnetundersökning sällan påverkar valet av behandlingsform om inga neurologiska bortfallssymtom har kunnat upptäckas eller om anamnesen och den kliniska undersökningen inte väckt någon misstanke om någon allvarlig orsak till ryggvärken. Det finns visserligen ett flertal mera sällsynt förekommande specifika orsaker till ryggvärk som alltid bör hållas i minnet vid differentialdiagnostiken (Tabell I). Figuren (Figur 1) visar ett exempel på ryggvärk vid ett njurstensanfall. Doktor Tenzer-Iglesias vid universitetet i Miami som behandlar mycket äldre patienter med ryggvärk var en av deltagarna i ett rundabordssamtal om ryggvärk (7) och påpekade att ultraljudsundersökning för att utesluta abnormallt aortaaneurysm rekommenderas för manliga rökande patienter över 65 år med ryggvärk. Mest handlar det emellertid om ospecifik ryggvärk och det är verkligen ingen brist på uppkomstteorier. Tabell II visar några exempel på vad ospecifik ryggvärk kan tänkas bero på. Problemet är alltså inte en brist på teorier eller forskningsverksamhet. Till dags dato har nämligen närmare 1 000 randomiserade kontrollerade studier utförts inom ryggforskningsområdet! Trots det söker forskarna fortfarande en mera gångbar lösning

Tabell I.

Några specifika orsaker till ryggvärk.

Mekaniska orsaker

- Kompressionsfraktur vid osteoporos
- Traumatisk fraktur
- Spondylolys, spondylolistes
- Svår skolios eller kyfos

Icke-mekaniska orsaker

- Malignitet
- Infektion
- Inflammatorisk spondylartropati (ankyloserande spondylit, psoriatisk spondylit, Reiters syndrom, inflammatorisk tarmsjukdom)
- Pagets sjukdom

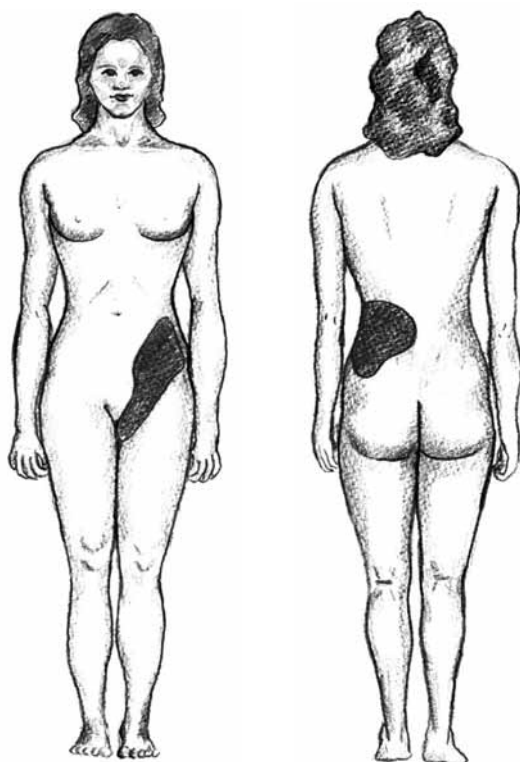
Överförd smärta

- Sjukdomar i bäckenet (prostatit, endometrios, inflammatorisk bäckensjukdom)
- Njursjukdom (njursten, pyelonefrit, njurabscess)
- Aortaaneurysm
- Gastrointestinal sjukdom (pankreatit, cholecystit, penetrerande magsår)

Tabell II.

Några exempel på vad ospecifik ryggvärk ansetts kunna bero på.

- Genetiska faktorer som predisponerar för ryggvärk och förekomst av degenerativa vävnadsförändringar såsom kotdiskdegeneration – till exempel: identiska tvillingar har så gott som 100-procentigt identiska ryggmagnetbilder!
- Samverkan av många samtidiga vävnadsdegenerativa förändringar
- Inväxt av blodkärl och nerver i en normalt avaskulär och aneural kotdisk
- Förändrad inre tryckdistribution i kotdisken – ökat tryck på nerver i diskens periferi
- Försträckning av ryggmuskulatur med efterföljande muskelspasm
- Minskat syreupptag i paraspinalmuskler – ryggrehabilitering, motion ger förbättring?
- Obalans i samspelet mellan olika ryggmuskler, eventuellt inbegripande även andra ryggstrukturer
- För långsam muskelrespons vid plötslig belastning – nedsatt "försvarsmekanism" i passiva ryggstrukturer (kotdisk, ligament, ledkapsel)
- Dysbalans i mönstret av kotrörelser, i mer extrema fall påvisbar instabilitet
- Värksymtom som uppkommer i ryggleder (fasett- och sakroiliakalleder)
- Mekaniskt tryck på och irritation av nerver i övriga ryggvävnader
- Den "biopsykosociala" modellen, som anses kunna förklara varför akut ryggvärk inte går över utan övergår i ett kroniskt stadium, utgör basen för ryggrehabilitering



Figur 1a och 1b: Ryggvärk förekommer ofta i samband med njurstensanfall.

Tabell III.
Röda flaggor vid diagnostik av ryggvärk.

Anamnes som talar för möjlig fraktur

- Större trauma
- Mindre trauma hos äldre eller patienter med osteoporos

Möjlig tumör eller infektion

- Canceranamnes
- Allmänsymtom som feber, uttalad avmagring
- Nyligen haft bakterieinfektion
- Intravenöst drogmissbruk
- Immunsuppression
- Smärtan värre nattetid eller i liggande ställning

Signifikanta neurologiska bortfallssymtom

- Uttalad eller progredierande muskelsvaghet, uttalad eller progredierande känselbortfall
- Störd blås- eller tarmfunktion

Tabell IV.
Behandlingsmetoder som påvisats ha moderat effekt på kronisk ryggvärk.

- Motion, träning
- Manuell terapi
- Kognitiv beteendeterapi
- En del smärtstillande mediciner, bland annat antiinflammatoriska medel
- Akupunktur

på problemet, och i synnerhet försöker man finna möjligheter att minska kostnaderna i dessa tider av ekonomisk osäkerhet (6).

Behandling av patienter med ryggvärk

Det första man skall göra är att utesluta allvarligare orsaker till ryggvärk (8) (Tabell I), främst med informationen från en grundlig anamnes. Vid differentialdiagnostiken kan man ta så kallade "röda flaggor" till hjälp (8-10) (Tabell III). Röda flaggor vid akut ryggvärk talar för ett behov av fortsatta diagnostiska undersökningar och oftast också för remittering från primärvården till specialistläkarmottagning. Då inga röda varningsflaggor kan påvisas, kan man försäkra patienten om att det inte finns belägg för någon allvarlig sjukdom, även om ryggvärken kan vara nog så intensiv och kräva adekvat analgetisk medicinerings tills värken lugnat ned sig. Om smärtan inte reagerar tillräckligt bra på paracetamol, får man ofta god respons med icke-steroida antiinflammatoriska medel

(NSAID) och/eller med muskelrelaxantia. Vid kronisk ryggvärk har muskelrelaxantia ofta en svagare effekt (11, 12). Då NSAID är kontraindicerade eller värklindringen blir otillräcklig kan man använda opiater, oftast kortverkande, men de rekommenderas inte som förstahandsmedel på grund av riskerna för missbruk och beroende (11, 12). I USA har det kraftigt ökade användningen av opiater för icke-cancerrelaterad smärta lett till en medicinsk krissituation (13). Speciellt med äldre patienter bör man komma ihåg risken för biverkningar och använda minsta effektiva styrka och välja ett muskelrelaxantium med de lindrigaste biverkningarna (11). Det finns inga belägg för att akut ryggvärk (upp till 6 veckor) skulle gå snabbare över med ryggräning eller fysioterapi. Ytlig värmebehandling kan dock i vissa fall ge snabbare hjälp vid akut ryggvärk och eventuellt också vid muskelspasm, men det finns inga bevis för att injektioner i så kallade triggerpunkter, fasettledsinjektioner eller akupunktur hjälper vid akut ryggvärk (12, 14). Under de senaste

årtiondena har sängläge påvisats försämra prognosen i motsats till tidigare uppfattningar då man så gott som alltid rekommenderade också längre perioder av sängläge som terapi vid akut ryggvärk. Numera har man gjort en helomvändning och anser med utgångspunkt i ett flertal randomiserade studier att det är bäst för ryggen att man rör sig normalt, lever ett normalt liv så snart det är möjligt och även återgår till normala arbetsuppgifter fastän värken ännu inte helt avklingat. Aktivitet och motion är bra för ryggen. En teori som framkastats är att långvarigt sängläge eller immobilisation av ryggen leder till en ansamling av metabola produkter i ryggmuskulerna, som bara förlänger ryggmuskelspasmen eller funktionsstörningen (7).

Problemet är inte att det råder brist på terapiformer vid ryggvärk. Nyligen jämfördes ryggvården i ryggglitteraturen med tillvägagångssättet i ett shoppingcenter. Allt som oftast dyker det upp en ny mirakelterapi som utges för att hjälpa alla eller så gott som alla som lider av besvärlig ryggvärk. Särskilt i USA lanseras sådana vårdnyheter med stora rubriker i pressen innan metoden har hunnit utvärderas med kontrollerade randomiserade studier. Då urvalet av behandlingsmetoder sedan granskas noggrannare faller de flesta bort eftersom de är ineffektiva. Tyvärr har man även kunnat notera, och det står att läsa i officiella rekommendationer för behandling av kronisk ryggvärk, att även de bästa metoderna på sin höjd har en moderat effekt på smärtintensitet, upplevd funktionsnedsättning och arbetsoförmögenhet (Tabell IV). Vid universitetet i Ottawa har det gjorts en genomgång av litteraturen (15) som visar att så kallade alternativa terapiformer i vissa fall kan lindra rygg- och nacksmärta, men att någon långvarig effekt inte är att förvänta. Sammanfattningsvis kan man konstatera att behandling med akupunktur är bättre än placebo och att manipulationsbehandling likaså är bättre än placebo eller ingen behandling alls och dessutom bättre än akupunktur. Däremot är behandling med mobilisation bättre än ingen behandling alls, men inte bättre än placebo, visar genomgången. Skillnaden mellan dessa två former av manuell terapi är en stöt utöver ledens normala rörelseomfång vid manipulation medan mobilisation håller sig inom ledens normala rörelseomfång. Vidare är massage som ofta uppskattas av dem som blir behandlade bättre än placebo eller ingen behandling alls, och dessutom bättre än sedvanlig fysioterapi. Forskarnas

Tabell V.

Faktorer som bäst förutspår längden på sjuksjukskrivning vid akut ryggvärk.

- Patientens egen uppfattning om återgång till arbetet
- Interaktionen med vården och vårdpersonalen
- Patientens egen bedömning av smärtintensitet och funktionsnedsättning
- Utstrålade smärta i benen
- Arbetsrelaterade faktorer såsom fysisk belastning, arbetstrivsel och möjligheten till modifierat arbete

Tabell VI.

Prediktorer för långvarig funktionsnedsättning i samband med akut ryggvärk.

Hur mycket har du störts av följande den senaste månaden (skala: 0 = inte alls, 4 = oerhört):

- Känsla av att allt kräver ansträngning
- Känsla av andnöd
- Värme- eller köldkänslor
- Domningskänslor i delar av kroppen
- Smärta i hjärtat eller bröstet

(Dividera det sammanlagda poängtalet med antalet besvarade frågor: < 0,80 = låg risk, > 0,80 = hög risk)

rekommendation är att man gott och väl kan testa sådana alternativa terapiformer, men de understryker att man inte kan vänta sig att få någon långvarig effekt. Därtill bör det tilläggas att ledmanipulation, speciellt av nackryggraden, kan leda till allvarliga komplikationer och endast bör utföras av vårdpersonal med tillräcklig utbildning i manuell terapi. En allmän regel vid ryggvärk är att motionera om inga kontraindikationer kan påvisas. Ett undantag är unga tävlingsidrottare, speciellt gymnaster, som med sina mycket intensiva träningsprogram och en ännu inte fullt utvecklad ryggrad kan överbelasta benbyggnaden i ryggen. Det kan resultera i stressosteopati som vid fortsatt överbelastning kan leda till fraktur. Behandlingen består av en paus med idrottandet, ofta i flera månader, tills ryggen är symtomfri. Men det kan ibland vara svårt att övertala en ivrig, ung tävlingsidrottare att verkligen ta en paus.

Prognostiska faktorer

Under årens lopp har ett stort antal undersökningar gjorts där man försökt få en klarare uppfattning om vad det är för faktorer som ökar sannolikheten för att ryggvärk blir långvarig i kombination med långa sjukskrivningar. Vid Institute for Work and Health i Toronto gjorde man nyligen en sammanställning av 25 studier där sjukskrivningen hade pågått mer än en dag men mindre än sex veckor. Man fann ett antal faktorer som bäst förutspådde tiden innan återgång till arbetet (16) (Tabell V). Forskarna ansåg att resultatet av kartläggningen var lovande eftersom sådana prognostiska faktorer går att påverka och då eventuellt kan resultera i kortare sjukskrivningar. I en annan färsk undersökning, där forskare från samma kanadensiska institut för arbetshälsa deltog (17), fann man fem rätt överraskande prediktorer för långvarig funktionsnedsättning efter akut ryggvärk (Tabell VI).

En vårdprincip som alldeles nyligen framkastats vid Keele universitetet i England och som visat sig vara lovande går ut på att psykosociala riskfaktorer för att ryggproblemet senare förvandlas till ett kroniskt tillstånd identifieras i primärstadiet (18). Undersökningen omfattade 1 573 vuxna patienter med ospecifik ryggvärk och den har redan nu lett till ändrade vårdrutiner vid ett flertal primärvårdscenter i både Skottland och England. De patienter som rekryterades till undersökningen hade besökt allmänläkarmottagningar på tio olika orter i England 2007 och 2008 och patienter med allvarligare ryggsjukdomar hade utslutits. I all korthet var principen den att endast en liten minoritet av patienterna kräver ett mera omfattande vårdprotokoll, medan patienterna med låg risk klarar sig med

ett besök hos fysioterapeut i kombination med ett mycket begränsat instruktionsprogram. Däremot fick patienterna med den högsta risken en nio dagars psykologiskt inriktad specialkurs ledd av en fysioterapeut. På kursen uppmärksammades inte bara symtom och fysisk funktion, utan även psykosociala hinder för att patienterna skulle kunna bli bättre. Vid fyra och tolv månaders uppföljning kunde lovande resultat påvisas för ett mått på subjektivt nedsatt funktion, livskvalitet och nedsatta kostnader. Det kom fram att närmare hälften av patienterna med låg risk i onödan skickades vidare för fortsatt vård, när man inte tillämpade protokollet i kontrollgruppen. När man däremot följde protokollet enligt de kartlagda riskfaktorerna, var resultatet att patienterna gjorde färre återbesök hos allmänläkare, använde färre mediciner och dessutom hade färre sjukskrivningar. Men även om vårdprotokollet verkar vara inne på rätt spår var skillnaderna rätt så blygsamma, i synnerhet efter tolv månader. Det som studien dock tycks visa är att man dels kan få bättre behandlingsresultat, dels kan spara resurser och minska sjukskrivningarna, när man på förhand har en uppfattning om vilka patienter som kan bli svåra fall och kräver mer omfattande kognitiv beteendeterapi och samtidigt vet vilka som klarar sig med en mycket mer begränsad kontakt med hälsovården. Att behandla alla ryggpatienter enligt samma vårdprotokoll förefaller alltså att vara fel vägval.

Mats Grönblad

HUCS, Pejas sjukhus, Fysiatriska kliniken

PB 900

00029 HNS

mats.gronblad@hus.fi

Summary

Low back pain: causes and treatment options

Low-back pain is very common and most often non-specific. One should, however, keep in mind severe underlying causes of low-back pain. A thorough history, including red flags and a systematic physical examination are important. First-line medications for acute back pain are acetaminophen (paracetamol) and NSAIDs. Muscle relaxants, particularly as combination therapy, will also provide moderate analgesic benefit. Return to normal function as soon as possible should be the goal of treatment, and bed-rest is not recommended. A recent promising study has shown that stratified therapy on the basis of assessment for psychosocial risk factors for chronification will produce better treatment effects and less expense.

Referenser

1. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. Review. *N Engl J Med* 2001;344:363–370.
2. United States Bone and Joint Decade. USBJD condition kit on low back pain. Rosemont, IL, 2007. http://www.usbjd.org/research/research_op.cfm?dirID=260.
3. Dunn KM, Jordan K, Croft PR. Characterizing the course of low back pain: A latent class analysis. *Amer J Epidemiol* 2006;163:754–761.
4. Luo X, Pietrobon R, Sun SX, Liu GG, Hey L. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States. *Spine* 2004;239:79–86.
5. Lambeek LC, van Tulder MW, Swinkels IC, Koppes LL, Anema JR, van Mechelen W. The trend in total cost of back pain in the Netherlands in the period 2002 to 2007. *Spine* 2011;36:1050–8.
6. Wiesel SW, Schoene ML, Nelson C (eds). Has there been any progress in the management of low back pain? *The Back Letter* 2011;26:109–116.
7. McCarberg BH, Ruofi GE, Tenzer-Iglesias P, Weil AJ. Diagnosis and treatment of low-back pain because of paraspinous muscle spasm: A physician roundtable. *Pain Medicine* 2011;12: S119–127.
8. Grönblad M. Lumbar disc disorders. In *The Lumbar Spine*, 3rd edition, Herkowitz HN, Dvorak J, Bell G, Nordin M, Grob D (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004:299–306.
9. Bigos S, Bowyer O, Braen G et al. Acute low back problems in adults. Clinical practice guideline no. 14, Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research 1994:1–26 (AHCPR publication no. 95–0642).
10. New Zealand Low Back Pain Guide. Accident Rehabilitation and Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee, Wellington, 1997.
11. Chou R. Pharmacological management of low back pain. *Drugs* 2010;70:387–402.
12. Chou R, Quaseem A, Snow V et al. Diagnosis and treatment of low back pain: A joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–491.
13. Wiesel SW, Schoene ML, Nelson C (eds). Medicine grappling with the huge opioid crisis. *The Back Letter* 2011;26:136.
14. Shen FH, Samartzis D, Andersson GB. Nonsurgical management of acute and chronic low back pain. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:477–487.
15. Furlan A, Yazdi F, Tsertsivadze A et al. Complementary and Alternative Therapies for Back Pain. II. Evidence Report/Technology Assessment No. 194. (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10059-I (EPCIII). AHRQ Publication No. 10(11)-E007, Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, October 2010.
16. Steenstra I. The crystal ball. Predicting return to work following low-back pain. *At work* 2011;66:5, Institute for Work & Health. www.iwh.on.ca.
17. Dionne CE, Le Sage N, Franche RL, Dorval M, Bombardier C, Deyo RA. Five questions predicted long-term, severe, back-related functional limitations: Evidence from three larger prospective studies. *J Clin Epidemiol* 2010;64:54–66.
18. Hill JC, Whitehurst DG, Lewis M et al. Comparison of stratified primary care management for low back pain with current best practice [StarT Back]: A randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:1560–71.

GABRION®

gabapentiini

Kun kipu vaatii enemmän



UUDET vahvuudet 600 mg ja 800 mg

- Perifeerisen neuropaattisen kivun hoitoon

GABRION
300 mg, 400 mg kapselit ja
600 mg, 800 mg kalvopäällysteiset tabletit

ORION
PHARMA

Hyvinvointia rakentamassa

Vaikuttava aine: Gabapentiini. **Käyttöaiheet:** Paikallisalkuinen epilepsia ja perifeerinen neuropaattinen kipu. **Annostus ja antotapa:** Gabapentiinivalmiste on nieltävä kokonaisuena riittävän nesteen kera. Aikuiset ja 12-vuotiaat: Kaikkiin käyttöaiheisiin suositellaan hoidon aloitusta ensimmäisenä päivänä 300 mg x 1, toisena päivänä 300 mg x 2 ja kolmantena päivänä 300 mg x 3. Vaihtoehtoisesti hoidon voi aloittaa 900 mg/vrk jaettuna kolmeen samansuuruiseen annokseen. Tämän jälkeen annosta voi potilaan yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan suurentaa 300 mg/vrk:n kerta-annoksin 2–3 päivän välein, kunnes saavutetaan enimmäisannos 3600 mg/vrk. Yksittäistapauksissa annostuksen suurentaminen on ehkä tehtävä tätä hitaammin. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille. **Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset:** Jos potilaalle kehittyy gabapentiinihoidon aikana akuutti haimatulehdus, on harkittava gabapentiinihoidon lopettamista. Epilepsiaa sairastavan potilaan antikonvulsivien lääkityksen äkillinen lopettaminen voi johtaa status epilepticuksen kehittymiseen. Joillakin gabapentiinia saavilla potilailla voi ilmetä kohtausten tihenemistä tai uudentyyppisiä epilepsia-kohtauksia. Varovaisuutta on noudatettava gabapentiinin käytössä potilaille, joilla on monimuotoisia epilepsia-kohtauksia, myös poissaolo-kohtauksia. Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta. Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on galaktoosi-intoleranssi, synnynnäinen laktaasin puutos tai glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö. **Yhteisvaikutukset:** Gabapentiinihoitoa ja morfiinia saavia potilaita on seurattava tarkoin keskushermostosuppressioon viittaavien merkkien varalta, ja gabapentiini- tai morfiiniannosta on pienennettävä asianmukaisesti. Samanaikainen gabapentiinin ja alumiinijäätien ja magnesiumia sisältävien antasidien nauttiminen pienentää gabapentiinin biologista hyötyosuutta jopa 24 %. **Raskaus ja imetys:** Gabapentiinia saa käyttää raskauden aikana vain, jos mahdollinen hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle. Gabapentiini erittyy rintamaitoon. **Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn:** Gabapentiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: Virusinfektio, uneliaisuus, heitehuimaus, ataksia, väsymys, kuume. **Pakkaukset ja hinnat** (vmh sis.alv.) **1.2.2012:** 300 mg 50 kaps. 24 €, 300 mg 100 kaps. 43,80 €, 400 mg 100 kaps. 53,55 €, 600 mg 100 tabl. 85,04 €, 800 mg 100 tabl. 103,15 €. **Korvattavuus:** Peruskorvattava. Ylempi erityiskorvausryhmä (100%) paikallisen ja muun vaikeahoitoisen epilepsian hoidossa (182). **Reseptilääke. Lisätiedot:** Pharmacia Fennica ja www.aesculapius.fi.

Smärtbehandling inom akutmedicin

PETER HOLMSTRÖM

Smärta är en vanlig företeelse inom akutmedicin, men trots det ofta undervärderad och underbehandlad. Analgesi stör inte diagnostiken, ger sällan biverkningar och leder inte till missbruk. Däremot reduceras syrebehovet och sympatikustonus, och både diagnostiska och terapeutiska procedurer underlättas. Akut smärta är huvudsakligen nociceptiv, och skall behandlas med kraftiga värkmediciner och bedövningar och genom att man åtgärdar orsaken. Inom akutvården används huvudsakligen opioider för smärtbehandling eftersom NSAID har bristande effekt och många kontraindikationer. Opioider kan också ges buckalt eller intranasalt. Ketamin kan mycket väl användas inom akutvården vid sidan av opioider och anestesimedel. Bedövningar används främst på jourpolikliniker, i regel lokalbedövningar eller nervblockader. Om erfarenhet och beredskap finns, kan bedövningar tillämpas prehospitalt. Ultraljud skall gärna användas för att styra ingreppet. Icke-farmakologisk behandling ingår alltid i en adekvat multimodal smärtbehandling. Reponering, immobilisering, inflammationshämmande behandling, rätt läge för patienten samt stödjande behandling är även smärtlindrande och förbättrar vårdrelationerna.

Smärtans och smärtbehandlingens karaktär inom akutmedicin

Smärta är ett mycket vanligt symtom inom akutmedicin, och är ofta det som får patienten att söka vård.

Jourpatienter har sällan tagit värkmedicin hemma. Orsaken är inte brist på kunskap eller oförstånd, utan rädsla för biverkningar, osäkerhet om vilken medicin man kan använda eller bara ovilja att använda medicin.

Det verkar som om vårdpersonal i akut-sammanhang tenderar att undervärdera eller undgå att lägga märke till patienters smärta för man underbehandlar förvånansvärt ofta

smärta på jouren. Trots rekommendationer redan på 1990-talet kvarstår problemet (1). Oviljan att behandla akut smärta motiveras med att risken för biverkningar ökar, diagnostiken försvåras, risken för opioidberoende ökar, att patienten inte självmant bett om smärtlindring eller med att patienten inte ser sjuk ut. Ingen av dessa motiveringar får stöd i forskningsresultat (2). Man glömmer också bort att det är stora individuella variationer i hur effektiva opioiderna är. Både dos och doseringsintervall måste med andra ord titreras från fall till fall.

Finländsk prehospital smärtbehandling har studerats i Helsingfors. En kartläggning av akutvårdarnas och patienternas åsikter ger vid handen att användningen av smärtmediciner överlag är väldisciplinerad och att instruktioner följs noggrant. Patienterna är nöjda med behandlingen. En bedömning av smärtans styrka görs ofta, men dokumenteras däremot sällan, inte heller kontrolleras vitalfunktionerna efter smärtbehandlingen.

Inom akutvården är patientens smärta ofta nociceptiv, mera sällan neurogen. Av naturliga skäl är smärtan också som regel akut, sällan kronisk. Kronisk eller neurogen smärta leder däremot ofta till upprepade kontakter med jour och akutvård. Det betyder att enstaka

FÖRFATTAREN

Peter Holmström är specialist i invärtesmedicin med särkompetens i prehospital akutvård och jourmedicin. För tillfället tf ansvarig läkare för Jorvs akutvårdsområde, men med stadigvarande tjänst på Helsingfors akutvårdsenhet. Sedan ett antal år regelbundet jourhavande prehospitalt i Helsingfors läkarenhet (EHE 10) och MediHeli (FinnHEMS 10).

patienter med komplicerad smärtproblematik lätt uppfattas som besvärliga. Eftersom behandlingsrekommendationer och utbildning inom akutvård koncentrerar sig på behandling av akut smärta, kan patienter med kronisk smärta vara svårbehandlade. (3)

Behandlingslinjer för akut nociceptiv smärta är tillräcklig smärtbehandling redan i ett tidigt stadium med opioider, antiinflammatoriska analgetika och bedövningar samt diagnos och behandling av orsaken. Akut smärtbehandling har få biverkningar.

Smärta bör behandlas

Smärta resulterar i sympatikustonus. Detta medför förhöjt blodtryck och takykardi, ökat syrebehov, nedsatt motilitet i mag-tarmkanalen, prokoagulation och immunologiska förändringar. Reflektoriska muskelkrampar kan försämra andningen. De psykiska reaktionerna på smärta (agitation, rädsla, oro, aggressivitet, utmattning) försvårar och komplicerar vården. Alla dessa förändringar förvärrar problem som är vanliga hos akutpatienter: hjärt- och kärlsjukdomar, syrebrist, illamående och kräkningar, risk för bakterietranslokation via tarmen, blödning, infektion och psykiska stressreaktioner.

Adekvat analgesi minskar syrebehovet och sympatikustonus, vilket är till fördel speciellt vid ischemisk hjärtsjukdom och vid risk för arytmi. Minskad muskelspänning minskar syrebehovet och förbättrar dessutom ventilationen, vilket i sin tur förhindrar bland annat atelektasbildning och hypoxemi. Patientens oro och ångest minskar, vilket gör diagnostik och behandling både lättare och mera träffsäkra. Ingrepp blir lättare och säkrare att utföra. Gastrointestinalsymtom minskar och mag-tarmkanalens motilitet kan antas kvarstå eller återkomma tidigare. Bibehållen motilitet möjliggör enteral nutrition och minskar infektionskomplikationer. Positiva effekter på immunsystemet och minskad trombosrisk är svårare att påvisa, fastän de torde förekomma vid fullgod analgesi (4, 5).

Vidare minskar en effektiv smärtlindring i akutfasen risken för kronisk smärta. Smärta leder till förändringar i de nervbanor som leder vidare och modulerar smärtsensationen. Dessa förändringar kan ge upphov till en avvikande smärtupplevelse, ökad smärtekänslighet eller fortsatta smärtförnimmelser trots utläkt sjukdom. I dessa fall uppkommer lätt nervsmärta (neuralgi) och kronisk smärta. Ju tidigare smärta lindras, desto mindre neurala

förändringar sker det, och desto mindre är risken för senare smärtproblematik. (6)

Att få god smärtlindring är i grund och botten en av patientens grundläggande rättigheter. Att lindra symtom är en del av mänsklig omsorg och ett absolut villkor för ett bra patientförhållande.

Mätning av smärtans intensitet

Den moderna definitionen på smärta utgår från patientens subjektiva bedömning. Det patienten förnimmer som uttrycklig smärta är smärta. Om patienten kan kommunicera, är en verbal beskrivning det mest träffsäkra sättet att bedöma både smärtans styrka och dess karaktär. För att utvärdera resultatet av smärtbehandling krävs upprepad mätning, med standardiserad mätskala. Inom akutvården används oftast VAS (Visual Analog Scale) eller verbal bedömning av smärta på en skala från ett till tio. Ett till tre står för lindrig, tre till sex för måttlig, sex till åtta för svår, och åtta till tio för värsta möjliga smärta. Mätvärdet bör noteras i sjukjournalen.

För barn används antingen VAS eller Wong-Bakers ansiktsuttrycksskala. (7)

Hos patienter som inte kommunicerar bedöms smärta utgående från vitalfunktioner och patientens beteende. Högt blodtryck, snabb puls, kallsvett och oro talar för betydande smärta. Detsamma gäller ändrat beteende, aggression, klagande, ett sätt att röra sig som avviker från det normala eller att patienten inte låter vårdpersonalen röra vid den sjuka kroppsdelen. (4)

Vitalmätningar och bedömning av allmäntillståndet skall upprepas efter smärtbehandling och dokumenteras. Om situationen inte blir bättre är smärtlindringen otillräcklig eller diagnosen fel (smärta jämfört med cirkulationsschock, hypoxemi, acidosis).

Det är all anledning att se objektivt på situationen som helhet. Det finns akutsituationer där patienten inte vill eller vågar medge smärta (t ex kulturella eller religiösa skäl, familjevåld, patientens uppfattning om smärtan som "förtjänad"). En bra vårdare tar dessa faktorer i beaktande. (8)

Smärtbehandling och akutvårdssystemet

Akutmedicin innefattar både vård prehospitalt (ambulanssjukvård, prehospital akutvård) och vård på jouren. På jourpolikliniken erbjuds ett större urval vårdformer, och det

finns som regel både läkare och sjukskötare att tillgå för varje patient. På större sjukhus finns specialiserad personal (anestesiläkare, anestesisjukskötare, smärtpoliklinik) för mera komplicerade situationer.

Prehospitalt är situationen en annan. Patientmaterialet är osållat, patienterna ofta instabila och de svårare och mera symtomatiska sjukdomsbilderna dominerar. Omgivningen möjliggör inte sterilitet och kontrollerade behandlingsformer på samma sätt som på sjukhus. I regel sköts åtminstone initialskedet av högst två till tre akutmårdare. Läkaren kan nås per telefon men finns inte nödvändigtvis tillgänglig på plats. Färdiga protokoll används för att påskynda och för att samtidigt garantera kvalitet i vården. Ansvarsfrågor och krav på läkemedelshantering kräver även de skrivna instruktioner för fältet. Prehospitala vårdprotokoll är instruktioner för hur, när och var akutmårdaren skall handlägga akutsituationer och ge specifik behandling. De inkluderar även instruktioner om smärtdosering vid olika tillfällen. Vidare finns anvisningar för när akutläkare skall konsulteras och när extrahjälp skall tillkallas. I protokollet görs skillnad mellan akutmårdare på basnivå och vårdare på sjukskötarnivå (så kallad vårdnivå). På basnivå får vårdaren inte ge läkemedel parenteralt, medan vårdnivå ger rätt att medicinera med parenteral medicin enligt givna instruktioner (9–11).

I Finland kan ambulans på grundnivå behandla smärta med icke-farmakologiska medel, samt med paracetamol (suppositorium eller per os). Vårdenheter kan ge opioider, sedativa och eventuellt metamizol-pitofenon (Litalgin®). Läkarenheterna tillhandahåller dessutom ketamin, anestetika och lokalbedövningsmedel.

Fastän grundprinciperna för smärtlindring och för vem som har rätt att ge mediciner är desamma, varierar urvalet av läkemedel och modalitet för analgesi från land till land. Man kan exempelvis använda inhalation av kväveoxidul (Australien), tramadolol (Storbritannien), fentanyl som nässpray alternativt buckaltabletter (Australien, USA) eller lokalbedövningar (Frankrike).

Forskning i akut smärta och smärtbehandling i akuta situationer har främst gjorts i anknytning till trauma och kirurgisk behandling. Det finns klart färre studier om smärtbehandling på jourpolikliniker. Många av dem anknyter till sedation och anestesi för ingrepp. Prehospitala studier är sällsynta, vilket i och

för sig är en naturlig sak då akutmedicin ännu är ett ungt specialområde.

Utdrag ur protokoll för vårdenhet: handläggning av multitrauma/Jorvs akutmårdsområde 2011:

Röd patient:

– enbart nödvändig behandling – "load and go"-principen

- säkra andningsväg, v.b. intubation (kons M-H)
 - stilla blödning (tryckförband, HemCon)
 - tryckpneumothorax kanyleras
 - nackstöd, vakuummadrass, förhindra nedkylning
 - påbörja:
 - vätska enl. protokoll: Blodtryck (syst) mål 80mmHg
 - hjärnskallskada: Blodtryck (syst) mål 120mmHg
 - v.b. noradrenalin-infusion som stöd för hemodynamiken, fr. 10ml/h, höj 5ml/h per gång
 - blödningschock och/eller skallskada: HyperHAES 250ml i.v.
 - smärtbehandling: vuxen alfentanil (Rapi-fen) 0,25–0,5mg i.v.
 - under transport v.b. morfin 2–4mg i.v.
 - opioiddos kan upprepas en gång, sedan enligt konsultation
 - sedation: Midazolam 1–2mg i.v. vid behov
- OBS! Försiktighet vid samtidig opioidmedicinering!*

Kontraindikationer för medicinering utan konsultation:

- Andningsfrekvens under 15/min eller över 30/min
- SpO₂ < 95 % med syretillägg
- Blodtryck (syst) < 90 mmHg
- Pulsfrekvens < 60/min
- Glasgow Coma Scale (GCS) < 15

Medicinera traumapatient enbart efter konsultation om patienten har störning i vitalfunktion!

Smärtmedicinering för barn. Tabellen används för patienter över 25 kg. Mindre behandlas enligt konsultation.

Alfentanil för barn:

Dosering för barn 8 µg/kg enligt nedanstående tabell (injektion i.v. långsamt, minst 3 min).

25 kg 0,20 mg

31 kg 0,25 mg

etc.

NSAID och paracetamol i akutvården

Antiinflammatoriska analgetika (NSAID) och paracetamol är antipyretiska och indicerade för lindrig till måttlig smärta. NSAID-läkemedel är kontraindicerade eller medför stor risk för biverkningar hos patienter med risk för blödning, njursvikt, allergier, cirkulationschock eller polyfarmaci. Paracetamol är kontraindicerat vid leversjukdom. Vidare finns det få preparat för parenteralt bruk och de som finns är dyra. Akutpatienter har ofta svår smärta, som kräver snabb och mycket effektiv behandling. Många har komplicerande sjukdomar. Orsaken till att patienten är ett akutfall är ofta risk för blödning eller aktiv sådan, cirkulationschock eller icke-kompenserad organsvikt, anafylaxi eller alkohol- och drogbruk med tillhörande hög risk för leversjukdom. En stor del av patienterna är oförmögna att ta oral medicinering eller kommer att kräva ingrepp och bör därmed fasta. Medicineringen måste alltså ges parenteralt.

Med tanke på akutvårdens patientmaterial är NSAID följaktligen relativt långsamma, dyra och ineffektiva och de ger risk för komplikationer. I finländsk prehospital vård används som regel inte NSAID; paracetamol ges eventuellt mot feber (12–14).

Opioider i akutvården

Inom akutvården behandlas smärta främst med opioider. Biverkningar är sällsynta så länge medicinerna används kontrollerat och man övervakar patienten (15, 16). För analgesi är opioider lika effektiva så länge ekvianalgetiska doser används (17, 18).

Av opioidernas klassiska biverkningar är andningsdepression, illamående och histaminreaktioner av morfin aktuella i akutfasen. Speciellt de snabbverkande opioiderna kan ge muskelstelhet (ventilering försvåras) och bradykardi om de ges som snabb bolusdos. Tolerans är ett problem bara hos patienter med större dos av opioider som fortlöpande medicinering och hos opioidmissbrukare. Beroende framkallas däremot sällan av indicerat bruk mot akut smärta. Att underlåta att behandla akut smärta hos en missbrukare av rädsla för att uppmuntra till fortsatt missbruk är varken humant eller baserat på fakta. (4)

I Finland ges opioider i första hand intravenöst eller intraossealt. Buckal (kindsidan av munnens slemhinna) eller intranasal administration (via munnens slemhinna eller nässpray) är lätt och atraumatiskt, men ännu

inte en reguljär behandlingsform (12,13). Huvudsakligen används alfentanil, fentanyl eller morfin. Alfentanil och fentanyl är snabb- och kortverkande opioider. De är utmärkta för smärtlindring och anestesi, och dosen kan titreras och upprepas. Bådadera kan ges buckalt eller nasalt innan venös infusionslinje öppnats. Upprepade doser ges intravenöst. (19–21)

Morfin är relativt långsamt verkande och kan frisätta histamin. Fördelar med morfin är däremot att effekten dröjer kvar länge efter en dos och att det har en euforiserande effekt. Morfin används traditionellt vid akuta hjärtfunktionsproblem, akut lungödem och för att lindra ångest vid annan akut andningssvikt samt vid agonal sjukdom. För längre transporter, och gärna hos barn då man vill undvika upprepade stick och kanyleringar, kan morfin användas i stället för mera kortverkande opioider. (13)

Tabell: exempel på analgetiska doser i akutvården

Alfentanil	5–10 µg/kg, tilläggdos 2,5–5 µg/kg i.v.
Fentanyl	0,5–1 µg/kg i.v.
Morfin	50–100 µg/kg i.v., 100–150 µg/kg i.m.
Oxikodon	50–70 µg/kg i.v.

Större dos för anestesi och om patienten har tolerans (opioidmedicinering eller missbruk)

Ketamin	0,125–0,25mg/kg i.v. eller 0,25–0,5mg/kg i.m.
---------	--

Opioidkänsligheten varierar från person till person. Det kan krävas 3–5 gånger större dos för samma effekt. Dosen bör därför titreras enligt patientens smärtförmåga och objektiva tecken på smärta. En större eller upprepad dos skall vara en självklarhet om patienten fortfarande är klart smärtpåverkad.

Då opioider används måste beredskap finnas för att behandla biverkningar. En iatrogen överdos sköts med stödjande behandling (framför allt manuell ventilation och svalgtub), samt antidoten naloxon (Nalonea, Narcantiä). Dosen bör vara mindre än vid opioidöverdos vid missbruk. Rekommendationen är: vuxen i.v. 0,08 mg upprepat med 30 sek intervall enligt behov eller 0,2–0,4 mg i.m. samt för barn i.v. 10 µg/kg upprepat enligt behov ad 100 µg/kg. Naloxon motverkar i synnerhet andningsstopp, men gör också att smärtan återkommer (13, 14).

Illamående behandlas med dehydrobenzperidol (små doser) eller 5-HT₃-receptorblocke-

rare (ondansetron, granisetron, tropisetron). Metoklopramid verkar inte vara effektivt mot opioiddillamående, åtminstone inte givet profylaktiskt (22, 23).

Övriga läkemedel

Ketamin erbjuder många fördelar jämfört med opioider. Det är effektivt både som analgetikum, sedativum och anestetikum. Läkemedlet kan ges såväl intravenöst som intramuskulärt. Det ger inte andningsdepression eller risk för cirkulationskollaps, tvärtom är takykardi och hypertensiva reaktioner vanliga. Ketamin kan motverka bronkobstruktion och kan med fördel användas vid akut lungobstruktion. Ketaminanestesi är rätt svår att styra, insomnandet kan vara atypiskt (muskelslapphet, dissociativ anestesi). Hallucinationer och ångesttillstånd kan i vissa fall förekomma. Ketamin verkar kunna höja det intrakraniella trycket. Fastän det är oklart om detta har relevans in vivo, rekommenderas inte ketamin för patienter med möjlig hjärnskada (24, 25).

Läkemedlet har dock en klar plats inom akutvården vid behandling av instabila eller agiterade traumapatienter. Vid smärtsamma större brännskador kan primärbehandlingen vara intramuskulärt ketamin eftersom det ger bra smärtlindring och måttlig sedation och underlättar vidare handläggning (kanylering, brandskadeförband, anesthesiintubation)(26).

Det går bra att kombinera ketamin med annan anestesi eller opioider. Ketamin-propofol eller ketamin-midatsolam är ofta rekommenderade kombinationer för poliklinisk sedation och anestesi, i synnerhet midazolam förhindrar de psykiska biverkningarna av ketamin.

Ketamin kan troligen hindra akut neurogen smärta från att bli kronisk (27).

Sedativa kan vara utmärkta adjuvanter i smärtbehandlingen. Inom akutvården används så gott som uteslutande bensodiazepiner. De är lätta att ge, fungerar både parenteralt och buckalt, har få biverkningar och kan motverkas specifikt med antidot om komplikationer uppstår. Trauma och akut andningssvikt utlöser ofta ångest, och då är en symtomenlig dos bensodiazepin parenteralt eller buckalt ofta bättre än upprepad dosering av analgetika.

Då sedativa ges, speciellt i kombination med opioider, krävs noggrann uppföljning av medvetandegrad och andningsväg. Vid komplikationer kan bensodiazepineffekten hävas omedelbart med intravenös flumazenil (4, 13).

Tramadolol verkar vara effektivare mot kronisk smärta eller som komplement till övriga analgetika. Mediciner för neuropatisk smärta (gabapentin, karbamazepin, tricykliska antidepressiva m.fl.) skall gärna påbörjas tidigt, men praxis brukar vara att de sätts in efter konsultation med anestesilog eller smärteklinikens läkare, alternativt då man diagnostiserat nervskada. De är alltså enligt nuvarande behandlingsrekommendationer vanligen inte aktuella i det mest akuta skedet. (28)

Bedövningar inom akutvården

Bedövning kräver teknisk erfarenhet, utrustning och rätt att ge mediciner i injektionsform. Lokalbedövningsmedel har begränsad hållbarhet. Detta gör det svårt att uppehålla både beredskap och kunskap att sätta bedövningar prehospitalt. På sjukhusjouren finns däremot ofta både utrustning, utrymme och vid behov anestesilog tillgängliga. I och för sig är bedövningar utmärkta för behandling av akut smärta. De påverkar inte medvetandet, stör (förutom stora epiduralanalgesier och spinalanestesi) inte cirkulationen och medför inte risk för farmakologiska interaktioner. Nackdelar kan vara att effekten är förhållandevis kort och att de kan vara tekniskt svåra att utföra.

Bedövningar som främst använts eller som rekommenderas i akuta sammanhang är lokalbedövning eller nervblockader, t.ex. femoralblock vid höftfrakturer, interkostalblockad för revbensbrott och nervledsbedövningar för hand, finger, fot eller tå (29, 30).

Paravertebralbedövning för höga seriefrakturer av revben och epiduralbedövningar läggs oftare pre- eller postoperativt. Inläggning av kateter gör det möjligt att förlänga bedövningseffekten och att ge bolusdoser. Traditionellt läggs bedövningar enligt anatomiska landmärken. Komplikationsfrekvensen minskar avsevärt om man använder elektrostimulation eller ultraljud för att styra ingreppet. Ultraljudslokalisering kan med fördel användas för detta ändamål även prehospitalt. (31)

Icke-farmakologisk behandling

Icke-farmakologisk behandling skall inte undervärderas. I synnerhet prehospitalt kan det vara utmanande att behandla smärta, eftersom situationen är oklar, bakgrundsinformation om patientens sjukdomar saknas, utrustning och medicinurval är begränsade, mätningar är

svåra att göra och patientens tillstånd kan vara kritiskt eller kräva snabb transport i stället för noggrann utredning. Också när situationen inte medger en fullgod medicinering, kan annan vård ges på plats, under transport och på jouren.

De mest centrala behandlingsformerna är att optimera patientens läge under transporten, att reponera och immobilisera luxationer eller frakturer, att lindra inflammationssymtom och att ge stödjande behandling. Att sköta sjukdomen i sig lindrar förstås också smärtan (t.ex. nitrat och syre vid myokardischemi, sittläge och icke-invasivt ventilationsstöd vid atelektas eller lungödem, punktion eller katetrisering vid retention eller abscessbildning) (4, 13).

Optimalt läge under transporten lindrar effektivt smärta. Som exempel på detta kan nämnas sittande läge och stöd för armar och flank vid revbensfraktur och andningssvårighet, sidoläge med uppdragna ben vid peritonit och utrymme att röra sig för patienter med njurstenskolik. Att reponera felställningar och sedan immobilisera den skadade delen hindrar komplikationer (blödning, nervskada) och lindrar smärta (minskad mekanisk irritation av vävnader och nervbanor). Reponering och spjälning av vanliga luxationer och enkla benbrott samt att stödja nacke och ryggrad hos traumapatienter ingår i utbildningen redan på grundnivå inom prehospital akutvård (32, 33).

Inflammationssymtom efter akut trauma lindras med högläge, immobilisation, kyla och kompression. Viss försiktighet bör iakttagas. Kylan får t.ex. inte orsaka förfrysning eller resultera i allmän hypotermi, inte heller får kompressionsförbandet strypa cirkulationen (34).

Till god vård hör sist men inte minst en stödjande inställning till patienten. Genom att vara professionell och samtidigt visa empati uppnår man en trygghetskänsla som lindrar både oro och smärta och därför genomgående ökar patientens välbefinnande.

Peter Holmström
Helsingfors akutvårdsenhet
c/o Helsingfors brandverk
PB 112
00099 Helsingfors stad
peter.holmstrom@hus.fi

Summary

Pain is a common, but still underdiagnosed and undertreated problem in emergency medicine. Adequate pain treatment does not hamper diagnostics or cause either addiction or undue adverse effects. Acute pain is mostly nociceptic, and should be treated with opioids, with regional anaesthesia, and by correction of its cause. NSAIDs lack an adequate effect and are unsafe in emergency patients. Good pre-hospital options are transmucosal opioids and ketamine. Local infiltration anaesthesia and ultrasound-guided nerve blocks should be available at least in the ER. Non-pharmacological management is mandatory, alongside other pain treatment.

Referenser

1. Jennings PA, Cameron P, Bernard S. Epidemiology of pre-hospital pain: an opportunity for improvement. *Emerg Med J* 2011;28:530–531.
2. Manterola C, Vial M, Moraga J, Astudillo P. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1)CD005660.
3. Wilsey BL, Fishman SM, Ogden C, Tsodikov A, Bertakis KD. Chronic pain management in the emergency department: a survey of attitudes and beliefs. *Pain Med* 2008;9:1073–80.
4. Macintyre P E, Schug S A. Acute pain management, a practical guide, 3:d ed. W B Saunders, Philadelphia 2007.
5. Kalso E, Haanpää, Vainio A. Kipu. Kustannus OY Duodecim 2009.
6. McGreevy K, Bottros MM, Raja SN. Preventing chronic pain following acute pain: risk factors, preventive strategies, and their efficacy. *Eur J Pain Suppl* 2011;5:365–372.
7. Melby V, McBride C, McAfee A. Acute pain relief in children: use of rating scales and analgesia. *Emerg Nurse* 2011;19:32–37.
8. Hennes H, Kim MK, Pirrallo RG. Prehospital pain management: a comparison of providers' perceptions and practices. *Prehosp Emerg Care* 2005;9:32–39.
9. Wedmore IS, Johnson T, Czarnik J, Hendrix S. Pain management in the wilderness and operational setting. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:585–601.
10. McManus JG Jr, Sallee DR Jr. Pain management in the prehospital environment. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:415–431.
11. Dick WF. Anglo-American vs. Franco-German emergency medical services system. *Prehosp Disaster Med* 2003;18:29–35.
12. Elomaa T. Kivun lievitys ensihoidossa. *Kipuviesti* 2011;29–32.
13. Kuisma M, Holmström P, Porthan K (toim). *Ensihoito*. Tammi 2008.
14. Ruokonen E, Koivula I, Parviainen I, Perttilä J (toim.). *Akuuttihoiton lääkkeet ja niiden käyttö*. Kustannus OY Duodecim, Helsingfors 2010.
15. Bounes V, Barniol C, Minville V, Houze-Cerfon CH, Ducassé JL. Predictors of pain relief and adverse events in patients receiving opioids in a prehospital setting. *Am J Emerg Med* 2011; 29:512–517.
16. Lucas CE, Vlahos AL, Ledgerwood AM. Kindness kills: the negative impact of pain as the fifth vital sign. *J Am Coll Surg* 2007;205:101–107.
17. Smith et al. The Effectiveness and Adverse Events of Morphine versus Fentanyl on a Physician-staffed Helicopter J *Emerg Med* 2011;25:977–980.
18. Silfvast T, Saarnivaara L. Comparison of alfentanil and morphine in the prehospital treatment of patients with acute ischaemic-type chest pain. *Eur J Emerg Med* 2001;8:275–278.
19. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:759–570.
20. Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007;49:335–340.
21. Brenchley J, Ramlakhan S. Intranasal alfentanil for acute pain in children. *Emerg Med J* 2006;23:488.
22. Patanwala AE, Amini R, Hays DP, Rosen P. Antiemetic therapy for nausea and vomiting in the emergency department. *J Emerg Med* 2010;39:330–336.
23. Simpson PM, Bendall JC, Middleton PM. Review article: Prophylactic metoclopramide for patients receiving intravenous morphine in the emergency setting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Emerg Med Australas* 2011;23:452–457.
24. Sih K, Campbell SG, Tallon JM, Magee K, Zed PJ. Ketamine in adult emergency medicine: controversies and recent advances. *Ann Pharmacother* 2011;45:1525–34.
25. Svenson JE, Abernathy MK. Ketamine for prehospital use: new look at an old drug. *Am J Emerg Med* 2007;25:977–980.
26. Jamora C, Iravani M. Unique clinical situations in pediatric patients where ketamine may be the anesthetic agent of choice. *Am J Ther* 2010;17:511–515.
27. Aroni F, Iacovidou N, Dontas I, Pourzitaki C, Xanthos T. Pharmacological aspects and potential new clinical applications of ketamine: reevaluation of an old drug. *J Clin Pharmacol* 2009;49:957–964.
28. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl):S3–14.
29. Crystal CS, Blankenship RB. Local anesthetics and peripheral nerve blocks in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:477–502.
30. Gregoretti C, Decaroli D, Miletto A, et al. Regional anesthesia in trauma patients. *Anesthesiol Clin* 2007;25(1):99–116.
31. Fingerman M, Benonis JG, Martin G. A practical guide to commonly performed ultrasound-guided peripheral-nerve blocks. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:600–607.
32. Berben SA, Meijs TH, van Dongen RT, et al. Pain prevalence and pain relief in trauma patients in the Accident & Emergency department. *Injury* 2008;39:578–585.
33. O'Donnell JJ, Maurice SC, Beattie TF. Emergency analgesia in the paediatric population. Part III Non-pharmacological measures of pain relief and anxiolysis. *Emerg Med J* 2002;19:195–197.
34. Hubbard TJ, Denegar CR. Does Cryotherapy Improve Outcomes With Soft Tissue Injury? *J Athl Train* 2004; 39:278–279.

Smärta orsakad av idrott: Fördröjd träningsvärk och muskuloskeletal bröstsmärta hos idrottare

STEFAN VON KNORRING OCH HEIKKI TIKKANEN

Fördröjd träningsvärk eller DOMS förekommer allmänt både hos motionsidrottare och hos tävlingsidrottare och uppkommer till följd av intensivt muskelarbete, främst av excentrisk typ. Till symtomen hör ömhet, stelhet, nedsatt muskelstyrka och försämrad rörlighet i lederna. Etiologin till DOMS är oklar, men flera olika teorier har framlagts. Troligen är det fråga om en kombination av inflammation, bindvävsskada och muskelskada. Vid diagnostik räcker det oftast med klinisk undersökning. Symtomen går över på 5–7 dagar. Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel och kylbehandling minskar smärtan, men påverkar inte själva muskelskadan. Icke-traumatisk, muskuloskeletal bröstsmärta hos idrottare uppkommer till följd av överbelastning av olika strukturer och delar av bröstkorgen och är ofta specifik inom vissa idrottsgrenar. Vid diagnostiken är lokaliseringen av smärtan av central betydelse. Förutom klinisk undersökning krävs det ofta även radiologiska undersökningar för att nå rätt diagnos. Stressfrakturer av revben och sternum kräver ofta längre viloperioder, upp till flera månader, medan andra tillstånd, t.ex. kostokondrit, bara kräver att man undviker smärtsamma rörelser.

Inledning

Vid både tävlings- och motionsidrott förknippas smärta ofta med trauma. Smärta kan också uppstå utan egentlig trauma, till följd av eller i samband med hård fysisk belastning. Sådan smärta varnar och skyddar kroppen vid överansträngning. Träningsvärk kommer efter fysisk belastning ofta med fördröjd verkan. Etiologin till denna fördröjda träningsvärk (DOMS) är fortfarande oklar men flera teorier har föreslagits. Muskuloskeletal bröstsmärta är relativt vanlig hos idrottare, och diagnostiken är ofta utmanande eftersom smärtan kan utgå från flera olika vävnader och strukturer i bröstkorgen. Dessa tillstånd med muskuloskeletal bröstsmärta är ofta specifika för vissa idrottsgrenar.

Fördröjd träningsvärk (DOMS)

Allmänt

Med DOMS (Delayed Onset Muscle Soreness) avses träningsvärk eller fördröjd muskelvärk som uppträder 24–72 timmar efter intensivt muskelarbete och som gene-

rellt brukar gå över inom 5–7 dygn. DOMS är relativt vanlig och förekommer både bland vanliga motionsidrottare och tävlingsidrottare. Fördröjd träningsvärk uppstår oftast hos idrottare i början av säsongen då de återgår till normal träning efter en period av mindre träningsaktivitet. Den kan också förekomma under säsongen då en idrottare börjar med en

FÖRFATTARNA

ML **Stefan von Knorring** är specialist i idrottsmedicin. Han arbetar som specialistläkare på Urheilulääketieteen säätiö/ Helsingin Urheilulääkäriasema. Har varit med i totalt 7 st universiader som det finländska lagets läkare.

Docent **Heikki Tikkanen** är specialist i både idrottsmedicin och klinisk fysiologi. Han är överläkare på Urheilulääketieteen säätiö/ Helsingin Urheilulääkäriasema samt forskningschef vid Helsingfors universitets idrottsmedicinska avdelning.

ny typ av träning. Excentriska muskelövningar då muskeln arbetar under uttänjning orsakar mer fördröjd träningsvärk än annan typ av muskelträning, t.ex. koncentrisk. Excentriskt muskelarbete utförs av framlårsmusklerna då man springer i nedförsläp och dess uppgift är att fungera som en bromsande kraft. Intensiteten och träningstiden är också viktiga faktorer vid uppkomsten av DOMS.

Föreslagna uppkomstmekanismer vid DOMS

Mekanismerna vid uppkomsten av DOMS är fortfarande oklara. Det har föreslagits upp till sex olika teorier: laktat, muskelspasm, bindvävsskada, muskelskada, inflammation och enzymutflöde. Laktatteorin är baserad på att laktat produceras även efter muskelträning och kan ge upphov till fördröjd smärta i musklerna (1, 3, 5). Denna teori har i stor utsträckning övergetts. En förklaring till detta är att laktathalten återgår inom en timme till samma nivå som den var innan belastningen (6). Muskelspasmteorin introducerades då man observerade ökad muskelaktivitet vid vila efter excentrisk belastning (3). I studier där man undersökt ömma muskler med elektromyografi (EMG) har man inte kunnat påvisa ökad muskelaktivitet vid vila i dessa muskler (12). Bindvävsteorin baserar sig på att bindvävslaget kring muskelfibrerna överbelastas vid fysisk belastning och ger upphov till muskelömheter (13). Hydroxiprolin och hydroxylisin är aminosyror och beståndsdelar i kollagen. Överbelastning av muskler kan skada eller överbelasta muskell kollagenet, vilket leder till att hydroxiprolin och hydroxylisin utsöndras i urinen (7). Detta sker även vid kollagensyntes och därför är sambandet med DOMS oklart.

Teorin om muskelskada fokuserar på att excentrisk belastning orsakar mikroskopiska skador i den kontraktila delen av muskelfibrerna, närmast i området kring Z-linjen (1, 12, 14) och splittring av sarkomerens uppbyggnad. Typ II, d.v.s. snabba muskelfibrer är mera känsliga eftersom de har de svagaste och smalaste Z-banden. Också nociceptorerna i muskeln bindväv påverkas, och det leder till en känsla av smärta. Skada i Z-linjen leder till ökad permeabilitet i muskelmembranet. Muskelenzymet kreatinkinaset anses vara ett pålitligt mått på muskelmembranets permeabilitet. Som följd av excentrisk träning kan plasmans kreatininkinashalt stiga kraftigt, från 100 U/l i vila till 40 000 U/l efter belastning (12). Däremot förekommer det en diskrepans mellan när kreatininkinashalten är

som högst och muskelömheter som svårast (7-8, 10, 12). Teorin om muskelskada torde delvis förklara uppkomsten av DOMS. Inflammationsteorin är baserad på den inflammatoriska responsen vid DOMS, dvs. ödem samt infiltration av inflammatoriska celler till följd av excentriskt muskelarbete (5, 8, 17). Nerbrytningen av skadade muskelceller och bindväv samt ackumulering av bradykinin, histamin och prostaglandiner attraherar monocyter och neutrofiler (11). Detta leder till ödem och smärta genom att sensoriska neuroner aktiveras. Vad gäller inflammation och uppkomsten av ödem som orsaker till DOMS är dock undersökningens resultat kontroversiella (1, 15). Enzymutflödesteorin baserar sig på antagandet att kalcium, som vanligtvis lagras i det sarkoplasmatiska retiklet, ackumuleras i skadade muskler till följd av skada i sarkolemmat (1). Detta antas leda till produktion av leukotriener och prostaglandiner (1,15) och uppkomst av smärta genom att nervändar stimuleras kemiskt.

Den allmänna konsensusen bland forskare är att ingen av dessa teorier ensamma kan förklara uppkomsten av DOMS. Vissa forskare har hävdade att DOMS uppstår som en följd av olika sekvenser med aspekter från de föreslagna teorierna (1, 17). Enligt denna modell skulle DOMS uppstå till följd av muskel- och bindvävsskada vid excentriskt muskelarbete. Detta i sin tur leder till akut inflammatorisk respons med smärta som följd (1, 15).

Effekterna för utövning av idrott

Utöver smärta kan DOMS orsaka förändringar på muskelfunktionen och ledmekaniken. Detta kan leda till försämrade prestationsförmåga och till att idrottaren inte kan utföra sitt träningsprogram på ett optimalt sätt. Undersökningar visar att DOMS inverkar på både led- och muskelfunktionen (2, 14) och kan ge upphov till försämrade rörlighet i lederna och nedsatt muskelstyrka. Den försämrade ledrörligheten vid DOMS förklaras med att den icke-kontraktila delen av muskeln förkortas och dessutom med den svullnad som uppstår i muskeln till följd av inflammation (5, 8, 16).

Nedsättning av muskelstyrkan vid DOMS har dokumenterats i flera undersökningar (2, 10, 11). Nedsättningen är störst 24-48 timmar efter DOMS-framkallande excentrisk muskelträning (9), och det kan gå upp till 8-10 dagar innan muskelkraften återgår till normal nivå. Följaktligen kan DOMS bidra till ökad skaderisk hos idrottare (19). Idrottarens ambition att hela tiden upprätthålla eller

förbättra prestationsförmågan leder ofta till att de tränar normalt trots DOMS-symtom enligt filosofin "no pain, no gain". Den dämpande eller bromsande effekten vid en rörelse t.ex., vid löpning eller vid landning efter ett hopp kan vara nedsatt vid DOMS. Detta kan göra att andra muskler, senor och leder utsätts för belastning som de inte är anpassade till (9). Förändring i styrkeförhållande mellan agonistiska och antagonistiska muskelgrupper bidrar också till större skaderisk vid DOMS (19).

Diagnostik

Diagnostiken av DOMS är huvudsakligen klinisk och anamnesen spelar en viktig roll. Om muskelvärken uppkommer inom 24–48 timmar efter intensiv muskelträning, främst av excentrisk typ, är det antagligen fråga om DOMS. Vid palpation av de affekterade musklerna konstateras ömhet, främst vid gränsen mellan muskel och sena. Dessutom förekommer temporärt nedsatt muskelstyrka och ledrörlighet. Mera ingående undersökningar är sällan nödvändiga och de görs huvudsakligen för att utesluta andra tillstånd. Som laboratoriediagnostik kan man följa upp serumets kreatininkinasvärden, som skall vara förhöjda vid DOMS. Magnetundersökning kan göras vid behov närmast för att utesluta andra tillstånd. Vid DOMS kan man se ökad signal, oftast genom hela muskeln, och svullnad (Figur 1).

Behandling

Utifrån de föreslagna teorierna om mekanismen bakom DOMS har också olika behandlingsstrategier utvecklats för att minska symtomen och återställa muskelfunktionen så fort som möjligt (3). Behandlingsstrategierna fokuserar såväl på profylaktisk som på terapeutisk behandling.

För en motionsidrottare räcker det ofta med 2–3 dagars vila som behandling. Kylbehandling rekommenderas allmänt vid behandling av mjukdelsskador. Vid DOMS har kylbehandling liten effekt, både för prevention och för behandling, men den kan lindra smärtan något (3–4). Icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) lindrar den inflammatoriska processen och därmed svullnaden och smärtan vid DOMS (5,8,11,16). NSAID tagna profylaktiskt innan muskelträning verkar minska muskelsmärtan mer än då de tas terapeutiskt, alltså efteråt (11). NSAID påverkar däremot inte själva muskelskadan och kan i stora doser rentav fördröja läkningsprocessen (18, 22). Lätt träning har



Figur 1. Magnetundersökning (T2) av överarmen en dag efter intensiv excentrisk träning. Ökad signal i biceps- och delar av brachialis-muskeln.

en temporärt smärtlindrande effekt (1, 9). Det har föreslagits att denna effekt beror på att adhesion i den ömma muskeln bryts upp och på att blodflöde och endorfinutsöndring ökar (13). Som profylaktisk behandling rekommenderas allmänt uppvärmning före mer intensiv muskelträning, vilket verkar ha en bättre effekt än s.k. nedvarvning. Muskeltänjning har enligt undersökningar ingen preventiv effekt på DOMS, varken före eller efter excentrisk muskelträning (20). Muskeltänjningsövningar i sig kan rentav ge upphov till DOMS-symtom.

Muskuloskeletal bröstsmärta hos idrottare

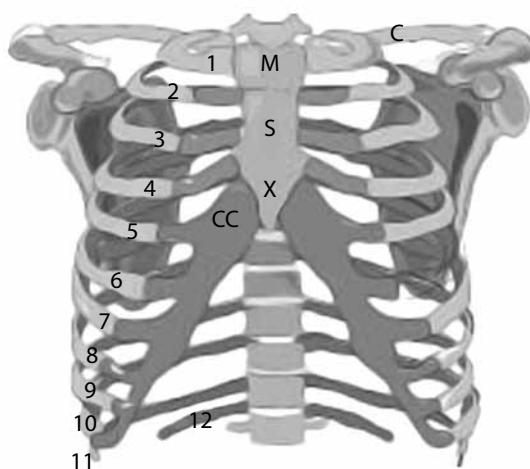
Bröstorgens anatomi

Bröstkorgen består av tolv revbenspar (Figur 2). Av dessa är sju s.k. sanna revben (true ribs), som fäster via revbensbrosket, dvs. den kostokondrala övergången i sternum.

Åttonde till tionde revbenet är falska revben (false ribs) och de fäster via revbensbrosket till närliggande revben. Elfte och tolfte revbenet är flytande revben, som inte har något fäste anteriort. Posteriort bildar revbenen leder med brösttryggradens kotkroppar. Mellan revbenen finns inre och yttre interkostala muskler. Under varje revben finns ett knippe nerver och blodkärl. Sternums övre del, manubrium, bildar leder med nyckelbenens mediala ändor (sternoklavikularleder). Från nedre ändan av sternum utgår svärdskottet (*Processus xiphoideus*).

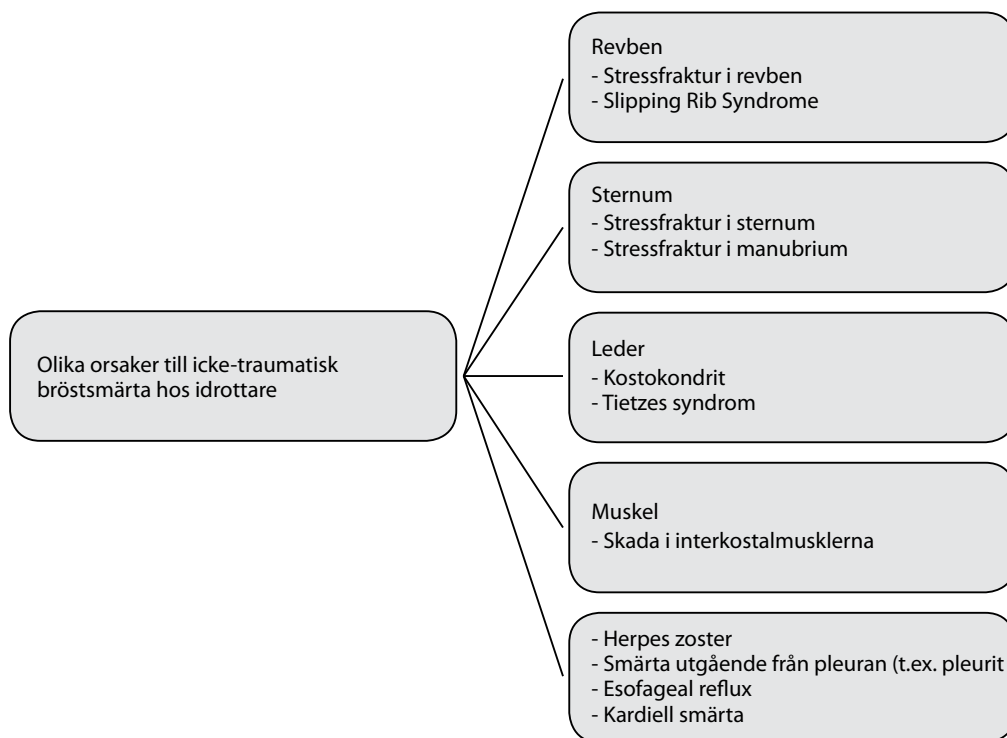
Allmänt om muskuloskeletal bröstsmärta

Bröstsmärtor av muskuloskeletal ursprung är vanliga inom normalbefolkningen. Av de patienter som undersöks på akutmottagningar för misstanke om hjärtsakade bröstsmärtor lider i slutändan 13–20 procent av muskuloskeletal bröstsmärta (23). Smärtorna kan också härstamma från andra vävnader och strukturer innanför bröstkorgen (Figur 3). Till dessa räknas hjärta, lungor och esofagus. Inom idrottsmedicin är muskuloskeletal smärta av central betydelse. Bröstsmärtor hos idrottare har en omfattande differentieldiagnostik. Smärtan kan härstamma från



Figur 2. Bröstkorgens anatomi. Revbenen numrerade. M = manubrium, S = sternum, X = Processus Xiphoideus, CC = revbensbrosk.

revben, sternum, leder eller muskelvävnad. Då smärtan uppstår till följd av trauma är orsaken mer uppenbar än då smärtan uppkommit utan något tydligt trauma. Hård träning och överbelastning av olika muskuloskeletal strukturer i bröstkorgen kan också ge upp-



Figur 3. Differentialdiagnostik av bröstsmärtor hos idrottare.

hov till smärta. Muskuloskeletal bröstsmärta hos idrottare uppstår vid extrem träning och upprepning av ensidiga rörelser. Om den kraft som uppstår genom upprepade muskelkontraktion överbelastar muskelinsertionen, t.ex i ett revben, kan detta till sist leda till en stressfraktur.

Stressfraktur i första revbenet

Det första revbenet är det revben där det förekommer mest stressfrakturer i idrott. Däremot är traumatiska frakturer i första revbenet ovanliga. Upprepade kontraktioner av *scalenus anterior* ger upphov till belastning av första revbenet i området vid sulcus subcalvia där stressfrakturer vanligtvis uppstår. Idrotts-grenar där stressfrakturer i första revbenet främst förekommer är tennis, basketboll, baseball och tyngdlyftning (24, 25), dvs. i grenar där övre extremiteterna utsätts för belastning ovanför vågrätt läge. Tekniska fel i träningen eller kraftigt ökad träningsintensitet under en kort tid kan ge upphov till detta (28). Smärtan kommer vanligen smygande och brukar kännas i skulder- eller nyckelbensregionen. Smärtutstrålning anteriort i sternum och i pektoral delen av bröstkorgen kan förekomma. Djup inandning förvärrar symtomen. Ömhet kan också förekomma i skulderbladet superomedialt, i supraklavikulära triangeln och djupt inne i axillan. Rörelser i axelleden är då vanligtvis smärtframkallande eller begränsade. Vid diagnos kan en stressfraktur i första revbenet upptäckas med en vanlig thoraxröntgen (Figur 4). Speciellt i början av förloppet är röntgenbilden dock oftast negativ. Skelettscintigrafi, datortomografi och magnet-



Figur 4: Stressfraktur i första revbenet till vänster.

undersökning är känsligare än slätröntgen. Behandlingen är i första hand konservativ. Ofta räcker det med 2–8 veckors vila och immobilisering med mitella för att minska smärtan (25, 27, 28). Återgång till idrott sker vanligtvis efter fyra till åtta veckor (25, 28). En stressfraktur i första revbenet förbenas inte alltid, och en pseudoartros kan uppstå. Detta tillstånd behandlas också vanligtvis konservativt och endast komplicerade tillstånd behandlas kirurgiskt genom resektion av första revbenet (26).

Stressfrakturer i övriga revben

Förutom i första revbenet förekommer stressfrakturer också i övriga revben. Liksom vid övriga stressfrakturer uppstår de oftast efter att träningsmängden utökas kraftigt under en kort tid eller när det gjorts större ändringar i tekniken. *Serratus anterior*-muskeln fäster anterolateralt i revbenen 1–9 och går samman med den yttre sneda bukmuskeln (*musculus obliquus externus abdominis*). Då dessa muskler arbetar sker den största belastningen i revbenen posterolateralt (19), där stressfrakturer vanligtvis uppkommer. Stressfrakturer i revbenen förekommer speciellt i grenar där övre kroppen gör upprepade rotationsrörelser eller extensions-flexionsrörelser, t.ex. golf och rodd (29). I golf har nybörjare och amatörer en tendens att få stressfrakturer i revbenen antingen på grund av bristfällig teknik eller på grund av ökad träningsmängd under en kort tid. Roddare som får den typen av stressfrakturer är oftast av elitklass. Smärtan känns vanligtvis posteriort i bröstkorgen i området kring skulderbladet. Om stressfrakturen är i revbenen 11–12 känns smärtan i den lumbo-sakrala regionen. Vid palpering av bröstkorgen förekommer ömhet och ibland även svullnad vid stressfrakturen. Då idrottaren utför samma rörelsemönster som i sin idrottsgren provoceras smärtan. Djup inandning medför ofta smärta. Största delen av dessa stressfrakturer ses på slätröntgen av bröstkorgen. Vissa kan ses redan efter att symtomen pågått i två veckor. Sådana stressfrakturer kräver 4–6 veckors vila från all provocerande aktivitet. Därefter rekommenderas gradvis återgång till normal träning efter 8–10 veckor. Prognosen anses som regel vara god.

Slipping rib och rib-tip syndrome

Vid slipping rib syndrome förekommer smärta i nedre delen av bröstkorgen anteriort, i revbensbågen och övre buken. Etiologin är oklar.

Kirurgiska fynd tyder på att tillståndet beror på överrörlighet anteriort i de falska revbens brosk. Revbensbrosk i åttonde, nionde och tionde revbenet kan vara ofullständiga eller rupturerade och det kan leda till instabilitet och till att revbensbrosket komprimerar de ovanliggande interkostalnerverna (29). Irritation i interkostalnerverna orsakar smärta i nedre delen av bröstkorgen. Tillståndet kan även uppstå till följd av direkt trauma av bröstkorgen. Symtomen brukar bestå av stickande smärta som varar i cirka fem minuter och därpå följande molande värk som kan pågå i flera dagar. Smärtan känns i revbensbågen och övre buken (29). Patienterna kan också beskriva en "knäppande" känsla i revbensbrosket. Symptomen kan provoceras fram vid vridande och böjande rörelser av övre kroppen samt vid djup inandning. De förekommer i idrottsgrenar som brottning och simning. Tillståndet kan även orsaka problem i grenar där det förekommer abduction av axelleden t.ex. tennis, och i kastgrenar. Diagnostiken är främst klinisk. Med manipulerande rörelser av brosket i revbensbågen kan man få fram en klickande eller knäppande känsla i revbensbrosket. Radiologiska undersökningar används närmast för att utesluta andra tillstånd. Behandlingen är huvudsakligen konservativ. Viktigast är det att informera patienterna om tillståndets benigna natur. Stabilisering av revbenen genom tejpning kan vara till hjälp. Lokal nervblockad kan hjälpa, liksom också kortisoninjektioner. Om konservativ behandling inte hjälper kan en excision av den anteriora ändan av revbenet och revbensbrosket utföras. Prognosen för både konservativ och kirurgisk behandling anses allmänt vara bra.

Termen rib-tip syndrome används också i litteraturen för samma tillstånd. Med rib-tip syndrome avses dock ofta den smärta som uppstår i de anteriora ändorna av de flytande revbenen 11 och 12. Detta förekommer bl.a. hos brottare. Symtomen är liknande som vid slipping rib syndrome, men smärtlokalisationen är mera distalt och lateralt i området kring njurarna.

Stressfrakturer i sternum och manubrium

Endast ca 0,5 procent av sternumfrakturerna är stressfrakturer (30), de övriga är orsakade av någon form av trauma. De uppkommer vanligtvis till följd av extrem belastning av övre kroppen, t.ex. i grenar som brottning, eller vid upprepade hyperflexionsrörelser av övre kroppen som vid magmuskelträning (31). *Sternocleidomastoideus-* och *pectoralis*

major fäster anteriort, medan *sternohyoideus* och *sternothyroideus* fäster posteriort till manubrium och sternum. *Rectus abdominis* fäster vid den nedre ändan av sternum. Upprepade kontraktioner av dessa muskler kan i slutändan leda till en stressfraktur av sternum. Symtomen är smärta anteriort i bröstkorgen, över sternumområdet. Smärtan kan antingen uppstå plötsligt eller vara smygande. Vid palpering av sternum eller manubrium konstateras ömhet och ibland även svullnad på smärtområdet. Frakturlinjen kan ses vid vanlig slätröntgen, men datortomografi och skelettscintigrafi är känsligare. Behandlingen följer samma linje som vid övriga stressfrakturer, alltså vila från all provocerande aktivitet och därefter gradvis återgång till normal aktivitet. Läkningstiden är mycket varierande, allt från två till femton månader.

Kostokondrit och Tietzes syndrom

Vid både kostokondrit och Tietzes syndrom förekommer smärta i de kostokondrala övergångarna eller lederna. Bådaddera förekommer hos unga individer och skall tas i beaktande då man utreder bröstsmärtor hos idrottare. Vid kostokondrit kan smärtan även förekomma i revbensbrosket. Tietzes syndrom drabbar främst andra och tredje, men även de övriga kostokondrala lederna, också sternoklavikularlederna. Vid Tietzes syndrom kan till skillnad från kostokondrit svullnad och rodnad förekomma vid dessa leder. Etiologin är oklar vid både kostokondrit och Tietzes syndrom. Tietzes syndrom är möjligtvis av inflammatoriskt ursprung (32) och kan höra ihop med en seronegativ sjukdom (33). Diagnosen görs främst utifrån kliniska undersökningar där man konstaterar palpationsömhet på de för tillstånden typiska områdena. Radiologiska undersökningar görs främst för att utesluta andra tillstånd. Vid Tietzes syndrom kan man se mjukdelsvullnad och kalcifiering i revbensbrosket vid datortomografi (110). Båda tillstånden behandlas med undvikande av provocerande aktivitet och med smärtstillande medicinering. Vid Tietzes syndrom används även lokala kortisoninjektioner.

Smärta i interkostalmusklerna

Skador i de interkostala musklerna uppkommer ofta till följd av trauma, men uppkommer även om dessa muskler utsätts för extrem och ovan belastning. Det förekommer speciellt i grenar där övre kroppen utsätts för extrem belastning, t.ex. vid tävlingsrodd. Tillståndet kan även förekomma då en idrottare

efter en längre tid av vila återgår till mer intensiv träning eller till följd av långvarig hosta i samband med en luftvägsinfektion. Diagnostiken är främst klinisk. Vid palpering konstateras ömhet mellan revbenen, närmare bestämt i interkostalmusklerna. Smärtan provoceras också av djup inandning och hosta. Thoraxröntgen skall tas vid behov för att utesluta andra tillstånd, t.ex. pneumoni och pleurit. Behandlingen går ut på att undvika smärtprovocerande rörelser och att använda NSAID.

ML Stefan von Knorring,
specialist i idrottsmedicin

Docent, MD Heikki Tikkanen,
specialist i idrottsmedicin och klinisk fysiologi

Urheilulääketieteen säätiö,
Helsingin Urheilulääkäriasema
Paasikivigatan 4
00250 Helsingfors
stefan.knorring@hula.fi

Referenser

1. Armstrong RB. Mechanism of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16(6):529–538.
2. Paddon-Jones DJ, Quigley BM. Effect of cryotherapy on muscle soreness and strength following eccentric exercise. *Int J Sports Med* 1997;18:588–593.
3. Gulick DT, Kimura IF. Delayed onset muscle soreness: what is it and how do we treat it? *J Sport Rehab* 1996;5:234–43.
4. Isabell WK, Durrant E, Myrer W et al. The effect of ice massage, ice massage with exercise, and exercise on the prevention and treatment of delayed muscle soreness. *J Athletic Train* 1992;27(3):208,210,212,214,216–217.
5. Francis KT, Hoobler T. Effects of aspirin on delayed muscle soreness. *J Sports Med Phys Fitness* 1987;27(3):333–337.
6. Schwane JA, Hatrous BG, et al. Is lactic acid related to delayed-onset muscle soreness? *Phys Sports Med* 1983;11(3):124–7,130–131.
7. Walsh B, Tonkonogi M, Malm C, et al. Effect of eccentric exercise on muscle oxidative metabolism in humans. *Med Sci sports Exerc* 2001;33(3):436–441.
8. Evans WJ, Meredith CN, Cannon JG, et al. Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men. *J Appl Physiol* 1986;61(5):1864–8.
9. Smith LL. Causes of delayed onset muscle soreness and the impact on athletic performance: a review. *J Appl sports sci Res* 1992;6(3):135–141.

10. Clarkson PM, Ebbeling C. Investigation of serum creatine kinase variability after muscle damaging exercise. *Clin Sci* 1988;75:257–261.
11. Hasson SM, Daniels JC, Divine JG, et al. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage and performance: a preliminary investigation. *Med Sci sports Exerc* 1993;25(1):91–117.
12. Newham DJ, Mills KR, Edwards RHT. Large delayed plasma creatine kinase changes after stepping exercise. *Muscle Nerve* 1983;6:380–385.
13. Hough T. Ergographic studies in muscular soreness. *Am J Physiol* 1902;7:76–92.
14. Friden J, Sjöström M, Ekblom B. Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man. *Int J Sports Med* 1983;4:170–176.
15. Armstrong R. Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci sports Exerc* 1990;22(4):429–435.
16. Smith LL. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Med Sci Sports Exerc* 1991; 23(5):542–551.
17. Smith ME, Jackson CG. Delayed onset muscle soreness (DOMS), serum creatine kinase (SCK) and creatine kinase-MB (%CK-MB) related to performance measurements in football. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22 Suppl.2:S34.
18. Gulick DT, Kimura IF, Sitler M, et al. Various treatment techniques on signs and symptoms of delayed onset muscle soreness. *J Athletic Train* 1996;31(2):145–152.
19. Orchard J, Marsden J, Lord S, et al. Pre-season hamstring muscle weakness associated with hamstring muscle injury in Australian footballers. *Am J Sports Med* 1997;25(1):81–85.
20. Smith LL, Brunetz MH, Chenier TC, et al. The effects of static and ballistic stretching on delayed onset muscle soreness and creatine kinase. *Res Q Exerc Sport* 1993;64(1):103–107.
21. Donnelly AE, McCormick K, Maughan RJ, et al. Effects of a non-steroidal anti-inflammatory drug on delayed onset muscle soreness: an indices of damage. *Br J Sports Med* 1988;22(1):35–38.
22. Paoloni JA, Milne C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use. *Br J Sports Med* 2009;43:863–865.
23. Wise CM, Semble EL, Dalton CB. Musculoskeletal chest wall syndromes with noncardiac chest pain: a study of 100 patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:147–149.
24. Lorentzen JE, Movin M. Fracture of the first rib. *Acta Orthop Scand* 1976;47:623–643.
25. Moore RS. Fracture of the first rib: an uncommon throwing injury. *Injury* 1991;22(2):149–150.
26. Proffer DS, Patton JJ, Jackson DW. Nonunion of a first rib fracture in a gymnast. *Am J Sports Med* 1991;19(2):198–201.
27. Lankenar PAJ, Micheli LJ. Stressfracture of the first rib: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:159–160.
28. Mintz AC, Albano A, Reisdorff EJ, et al. Stressfracture of the first rib from serratus anterior tension: an unusual mechanism of injury. *Ann Emerg Med* 1990;19(4):411–414.
29. Lord MJ, Ha KI, Song KS. Stressfractures of the ribs in golfers. *Am J Sports Med* 1996;24(1):118–119.
30. Mooney DP, Shorter NA. Slipping rib syndrome in childhood. *J Pediatr Surg* 1997;32(7):1081–82.
31. Robertsson K, Kristensen O, Vejen L. Manubrium sterni stress fracture: an unusual complication of non-contact sport. *Br J Sports Med* 1996;30(82):176–177.
32. Keating TM. Stress fracture of sternum in a wrestler. *Am J Sports Med* 1978;1997;31(2):164.
33. Honda N, Machida K, et al. Scintigraphic and CT findings of Tietze's syndrome: report of a case and review of the literature. *Clin Nucl Med* 1989;14(8):606–609.
34. Aeschlimann A, Kahn MF. Tietze's syndrome: a critical review. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8(4):407–412.

Summary

Pain caused by sports: Delayed muscle soreness and musculoskeletal pain in athletes

Delayed-onset muscle soreness (DOMS) is a familiar experience for for both the elite and the novice athlete. The intensity of discomfort increases within the 24 hours following cessation of exercise and peaks between 24 and 72 hours and eventually disappears after 5-7 days. DOMS is usually associated with unfamiliar high-force muscular work and is precipitated by eccentric actions. Non-traumatic musculoskeletal chest pain in the athlete has a wide differential diagnosis. Clinical differentiation is aided by anatomical location of the pain or of tenderness. Musculoskeletal chest pain is associated with extreme upper body stresses.

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 smärtklinik 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 fascinerade 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 spekulaton, men Kalso nämner en studie som visat att rökning bromsar effekten av enzymet monoaminoxidas (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 smärtnupplevelser.

– 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 smärte regleringssystem.

– 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 smärte lindringssystem.

– Det kan ske med magnetstimulering, nya läkemedel som påverkar metabolismen av endogena smärtestillande 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 smärte klinisk där olika specialister samarbetar och där man mår 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 smärte klinisk 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 smärte studie planeras

De första 1 400 fallen ska precis börja analyseras. Nästa steg blir att starta en multicenterstudie i Finland som involverar alla stora smärte kliniska. 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 smärte tillstånd där sambandet mellan vävnadsskada och smärtans intensitet inte alls är klar, säger Kalso och påpekar att smärte kliniska 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 Vilhjálms

Vem och vad

Eija Kalso, 57, är professor i smärte medicin och smärte forskning vid Helsingfors universitet sedan 2004 och överläkare vid smärte kliniska vid Helsingfors universitets centralsjukhus. Dessutom är hon vicedekan vid Helsingfors universitets medicinska fakultet.

Hon är även president för internationella smärte forskarföreningen International Association for the Study of Pain, hon var första ordförande för Föreningen för smärte forskning 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 smärte forskning under studietiden var att modern dog i cancer i slutet av 1970-talet, då det inte ännu fanns annan smärte lindring 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 smärte stillande effekt som följd. Inspiration till det gav färsk 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 smärte kliniska där och upplevde en av dess pionjärer i aktion.

Helst kopplar hon av med musik, litteratur och trädgårdsskötsel.



Ville Kainu

Biomedicinska institutionen
Avdelningen för biokemi och
utvecklingsbiologi

Disputation 27.1.2012
Helsingfors universitet

Metabolism och transport av aminofosfolipider i mammalceller

I den här doktorsavhandlingen utvecklade vi en ny metod som baserar sig på utnyttjande av masspektrometri. Metoden öppnar nya möjligheter för forskning inom lipidomik och hjälper därmed till att klargöra mekanismerna bakom lipidhomeostas. Dessutom är de fosfolipaser av A-typ som studerades i detta projekt inblandade i flera viktiga sjukdomar.

I vår studie fick vi ny information om metabolismen i två aminofosfolipider, nämligen fosfatidylserin och fosfatidyletanolamin. Dessa lipider är centrala byggstenar i de lipidmembraner som omger alla celler och i cellorganeller, och är därmed i princip vitala för cellernas funktioner. Lipidsammansättningen i membranerna håller sig inom strikta gränser, men regleringsmekanismerna är i stort okända.

Den utvecklade metoden och masspektrometri möjliggör också detaljerad forskning och studie av människans lipidmetabolism i och med att det inte är någon hälsorisk att tillämpa metoden. I det stora hela kan detta sätt att närma sig utforskningen av lipidmetabolismen främja diagnostiken och uppföljningen av behandlingen av sjukdomar med störningar i lipidmetabolismen, till exempel typ 2-diabetes, ateroskleros och Alzheimers sjukdom.

Maarit Mentula

Institutionen för klinisk medicin
Kvinnokliniken

Disputation 2.3.2012
Helsingfors universitet

Medicinsk abort under andra trimestern: metod, omedelbara komplikationer och risk för upprepade abort

Bakgrund: En kombination av mifepriston och misoprostol har blivit den vanligaste metoden för medicinsk abort under andra trimestern. Det rekommenderade intervallet mellan mifepriston och misoprostol har varit 36–48 timmar, men ett mera flexibelt intervall vore önskvärt. Längre graviditetslängd har satts i samband med större risk vid abort, men det finns inte särskilt mycket kunskap om komplikationerna efter medicinsk abort. Uppgifter om upprepade abort efter abort i andra trimestern har inte heller funnits att tillgå.

Syfte: Att utvärdera dels metoden vid medicinsk abort under andra trimestern, dels abortkomplikationer och hälsorisker i en randomiserad prövning som jämför mifepriston och misoprostol med antingen ett eller två dygns doseringsintervall. Dessutom är syftet att i riksomfattande kohorter utvärdera komplikationerna vid medicinsk abort och risken för upprepade abort.

Material och metoder: Den öppna randomiserade prospektiva prövningen bestod av 227 kvinnor som genomgick medicinsk abort under graviditetsveckorna 13–24. De epidemiologiska studierna byggde på data från det finländska abortregistret och vårdanmälningssystemet. Studierna utvärderade komplikationer efter medicinsk abort under första och andra trimestern hos 18 248 kvinnor som genomgick medicinsk abort 2003–2009 och risken för upprepade abort hos 41 750 kvinnor som genomgick sin första abort i Finland 2000–2005.

Resultat: Tiden från induktion till abort var likartad vid ett eller två dygns intervall mellan mifepriston och miso-

prostol (8,5 respektive 7,2 timmar, $p = 0,038$). Tiden var dock betydligt längre för ett dygns intervall hos kvinnor utan tidigare förlossningar (10,1 resp. 7,6 timmar, $p = 0,013$) eller när graviditetslängden överskred 16 veckor (10,8 resp. 7,2 timmar, $p = 0,024$). Risken för kirurgisk utrymning av livmodern var ökad vid två dygns intervall mellan mifepriston och misoprostol (oddskvot (OK) 2,2; 95 % konfidensintervall (KI) 1,1–4,1), ålder över 24 år (OK 2,4; 95 % KI 1,1–5,3), livmoderskrampning i anamnesen (OK 4,4; 95 % KI 1,7–11,7) och abort på fosterindikation (OK 6,1; 95 % KI 1,1–34,4). Jämfört med medicinsk abort under första trimestern ökade medicinsk abort under andra trimestern risken för kirurgisk utrymning av livmodern (korregerad OK 7,8; 95 % KI 6,8–8,9), för infektion (korregerad OK 2,1; 95 % KI 1,5–2,9), för upprepade abort under andra trimestern (riskkvot (RK) 3,8; 95 % KI 2,9–5,1) och för upprepade abort efter graviditetsvecka 16 (RK 5,0; 95 % KI 3,3–7,7).

Slutsatser: Både ett och två dygns dosintervall mellan mifepriston och misoprostol kan användas vid medicinsk abort under andra trimestern. Jämfört med medicinsk abort tidigare under graviditeten ökar medicinsk abort under andra trimestern risken för kirurgisk utrymning av livmodern och för infektion. Risken ökar ytterligare om kvinnan tidigare har genomgått en livmoderskrampning. Eftersom abort under andra trimestern också utgör en risk för upprepade abort, speciellt senare under graviditeten, är det extra viktigt att den metod som används är riskfri och effektiv.



Pirkka Vikatmaa

Institutionen för klinisk medicin
Kirurgiska institutionen

Disputation 16.12.2011
Helsingfors universitet

Karotiskirurgi – a posse ad esse non valet consequentia

Av de ca 15 000 hjärninfarkter som sker i Finland årligen orsakas 10–16 procent av förträngningar i halspulsådern. Varningssignaler före själva slaganfallet i form av övergående förlamningar och blindhetsattacker eller lindriga hjärninfarkter uppträder i 30–40 procent av

fallen. Dessa varningssignaler ger en möjlighet att kirurgiskt förebygga infarkter. Sett ur individens synvinkel är det viktigt att operationen utförs med högsta möjliga säkerhet och uteslutande på rätt indikationer. Sett ur samhällets synvinkel är det även väsentligt att tillgängliga resurser används på ett sätt som gör att så få infarkter som möjligt uppstår. Karotiskirurgi har undersökts grundligt i flera internationella randomiserade studier och flera nationella och internationella rekommendationer har publicerats. Det är emellertid osäkert i vilken omfattning rekommendationerna följs.

I denna studie undersöktes praxis inom karotiskirurgi vid HUCS och resultaten jämfördes både nationellt och internationellt. Förutom analyser av infarktförebyggande kirurgi publicerades också en ny teknik som har använts i svåra fall av cancer eller kärlförändringar och som involverar artären nära skullbasen.

Registerbaserade data samt deras tillförlitlighet och användbarhet i planeringen av karotiskirurgi analyserades utförligt. De 673 operationer som utfördes på HUCS 2000–2005 befanns vara riskfritt genomförda och väl registrerade.

Om alla av de drygt 70 procent stenoser som gett varningssignaler hade upptäckts och opererats, skulle sjukhuset ha varit tvunget att utföra dubbelt så många operationer. Verksamheten är allra effektivast när operationen kan genomföras inom fjorton dagar efter varningssignalen. Åren 2007 och 2008 uppfylldes detta kriterium i bara 11 procent av operationerna.

I en internationell registerstudie analyserades data från 53 077 karotisoperationer i Europa och Australien. Även om de kirurgiska ingreppen hade utförts med acceptabel säkerhet i alla länder, fanns det stora variationer i den infarktförebyggande effektiviteten. Antalet opererade patienter varierade mellan 6,0 och 13,5 operationer per 100 000 invånare hos alla och mellan 3,6 och 11,1 per 100 000 invånare hos symtomatiska patienter. Detta pekar på stora skillnader i diagnostik, indikationer och vårdprocesser mellan länderna.

Organisatoriska beslut har en direkt och stor påverkan på den hjärninfarktförebyggande effekten av karotiskirurgi. Patienter med varningssignaler bör skyndsamt remitteras till enheter med hjärninfarktförebyggande kirurgi.



Camilla Böckelman

Institutionen för klinisk medicin,
Kirurgiska institutionen
Klinisk-teoretiska institutionen,
avdelningen för patologi

Disputation 10.2.2012
Helsingfors universitet

CIP2A:s roll i karcinogenes

Högt uttryck av onkoproteinet ”cancerous inhibitor of protein phosphatase 2A” (CIP2A) i tumörvävnad ses ofta hos cancerpatienter som har en aggressiv form av cancer. CIP2A kan förutspå en

sämre prognos i magcancer, tuncancer och äggstockscancer, och det kan därför möjligtvis vara till nytta för att skräddarsy behandlingen för dessa patienter. I undersökningen identifierades en positiv feedbackmekanism mellan CIP2A och onkoproteinet MYC som är känt för att stimulera celledelning. Denna och andra regleringsmekanismer för CIP2A kan användas för att i framtiden sätta in specifik terapi mot tumörer som påvisar CIP2A-proteinet. Därtill gav avhandlingsarbetet anledning till att i fortsättningen utreda om CIP2A kunde fungera som tumörmarkör för att upptäcka cancer.

Cancer är en av de vanligaste sjukdomsgrupperna i västvärlden och den näst vanligaste dödsorsaken efter ischemisk hjärtsjukdom. För att förbättra prognosen blir det allt viktigare att tidigare diagnostisera cancerfall och skräddarsy behandlingen. Prognostiska faktorer kan vara gynnsamma för att identifiera de patienter som behöver mer aggressiv behandling. CIP2A förekommer främst i cancervävnader och fungerar genom att hämma protein fosfat 2A (PP2A) och därmed stabilisera

onkoproteinet MYC. Målsättningen med avhandlingen var att utreda CIP2As prognostiska roll hos cancerpatienter och att studera hur regleringen av proteinet CIP2A eventuellt kunde påverka en avvikande prognos.

Vävnadsprover från patienter med magcancer, äggstockscancer, tuncancer och tjock- och ändtarmscancer samlades och färgades immunhistokemiskt för CIP2A-proteinexpression. Associationer med vanliga klinisk-patologiska faktorer och andra biomarkörer studerades och därtill gjordes överlevnadsanalyser. CIP2A:s roll i intracellulär signalering studerades även i mag-, ovarie- och tuncancercellinjer.

I magcancer-, äggstockscancer- och tuncancerpatienter fungerade högt uttryck av CIP2A-proteinet som prognostisk faktor, men däremot inte i tjock- och ändtarmscancerpatienter. Styrkan av uttrycket varierade i de olika cancerformerna och därför bör gränsvärdet för CIP2A-positivitet i tumörvävnad vid bedömning av prognos slås fast specifikt för varje enskild cancerform.

Johan Leche och väderleken

Johan Leche (1704–1764) växte upp i Skåne och studerade teologi, naturvetenskap och medicin vid Lunds universitet. Han fick stöd av arkiater Stobæus i sina medicinska studier och verkade som läkare efter gradueringen. År 1742 blev han utnämnd till professor i medicin vid Kungliga Akademien i Åbo och verkade på denna post till sin död. Under sin tid i Åbo gjorde han omfattande väderleksobservationer.

Studier och tidiga tjänster

Johan Leche föddes den 22 september 1704 i Skåne (Martin, 1765; Railo, 1996). Han härstammade från en gammal prästsläkt, som ursprungligen kom från Holland och slagit sig ned i Skåne. Det var farfadern Frans Jönsson som kom till Skåne. Sonen Jöns Fransson blev kyrkoherde i Barkåkra, Biäre härad, där han dog 1710. Han var gift två gånger och i det andra giftet föddes sonen Johan Leche. Det är också nu namnet Leche dyker upp. Jöns Leche var i sitt andra äktenskap gift med Christina Paulin. Efter hans död gifte Christina Paulin om sig med kyrkoherden Anders Lunnius, som kommit till Barkåkra pastorat efter Jöns Leches bortgång. Han blev således Johan Leches styvfar och var en hjälpsam och förståelsefull sådan.

Johan Leche gick i trivialskola i Helsingborg och fortsatte därefter att studera vid Lunds universitet. Han var en flitig och framgångsrik student och kom redan tidigt i åtnjutande av ett litet årligt 20 plåtars stipendium. Det stora

flertalet studenter vid denna tid tänkte sig en framtid som präster. Det gjorde också Johan Leche och han studerade teologi, men naturvetenskap lockade samtidigt. Han studerade därför ett stort antal ämnen.

Sin första tjänst hade Johan Leche som informator hos assessor Nils Bildensköld på Simonstorp. I detta hem hade Leche tillgång till assessorns bibliotek och han läste bl.a. *Flora Danica*, för *figurerne skull* samt ornitologi. Nu började Leche samla naturalier och inom kort hade han en förnäm samling växter och fåglar. Sin växtsamling beskrev han i *Florula Simontoriana* som upptog växter från trakten kring herrgården.

Under åren som informator mognade Leches beslut att lämna teologin och i stället ägna sig åt medicinska studier. Han sålde sin hebreiska bibel och köpte i stället Verheyens *Anatomie*. Nu blev arkiater Kilian Stobæus hans läromästare och Leche fick lära sig den praktiska medicinen då han följde med Stobæus på dennes sjukbesök. Dessutom skulle han förestå sin läromästares *Laberatorium Chemicum*. *Detta var mäst inrättadt, för läkemedels tilredande, åt fattiga sjuka, som på Stadens Apothek ej förmådde köpa sin helse*. Leche hade framgång i sina studier. Han blev prosector vid de anatomiska övningarna och samtidigt skötte han docenturen vid medicinska fakulteten. Ytterligare skulle han ha uppsikt över universitetets naturaliesamlingar. För detta *hugnades Han med et årligt Stipendium af 80 Dal.S:mt, som i den tiden och för Hans ålder, gjorde Honom någorlunda bergad*.

Sedan Leche avslutat sina medicinska studier fick han 1740 kunglig fullmakt på sysslan som *Provincial-Medicus* i Skaraborgs län. Patientbesöken blev nu

tunga, och fastän lönen var betydligt bättre än tidigare slukade redan hästen en försvarlig del av den. Med tiden började Leche därför se sig om efter en lämpligare tjänst.

Då medicine professuren i Lund blev ledig efter Johan Jacob von Döbelns frånfalle 1743 uppställdes Leche på förslag att beträda tjänsten. Trots att han fick goda omdömen om den avhandling han skrivit för tjänsten blev Eberhard Rosén utnämnd till professuren. Leche vistades efter detta en tid i Stockholm där han kom i personlig kontakt med Carl von Linné. Denne var sedan tidigare bekant med Leches arbeten och uppskattade dem mycket. Linné uppkallade till hans ära ett örtsläkte *Lechea* och en insektart *Pahlæna Lecheana*. Johan Leche blev efter detta läkare vid Ost-Indiska Compagniet i Göteborg.

FÖRFATTAREN

FD **Peter Holmberg** är professor emeritus vid medicinska fakulteten, Helsingfors universitet, där han undervisar i medicinsk fysik. Han är intresserad av undervisning och fysikens historia. Han är medförfattare till läroböcker i fysik för gymnasier och universitet, bl.a. Santorius och Galenos: Introduktion till medicinska studier. För närvarande forskar han i fysikens ställning under 1600-1800-talen i Åbo och Helsingfors.

Medicine professor i Åbo

Då Herman Spöring avlidit 1747 och den ledigblivna medicine professuren vid Åbo Akademi skulle tillsättas, skickade Johan Leche in sin ansökan. Då konsistoriet den 19 december 1747 behandlade besättandet hade sammanlagt sex ansökningar inkommit. Sedan man diskuterat de sökandes meriter uppgjordes följande förslagsrum: 1^o assessorn och medicine adjunkten i Uppsala, doktor Johan Gottschalck Wallerus, 2^o assessorn i Collegio Medico, doktor Abraham Barck och 3^o *provincial medicus* i Göteborg, doktor Johan Leche.

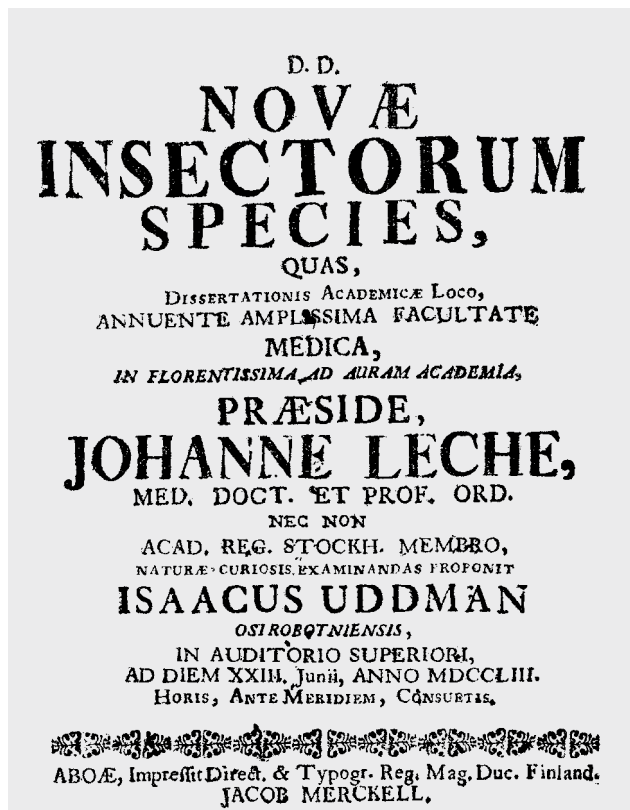
Vid denna tid var Carl Gustaf Tessin kansler vid Åbo Akademi och han hade hos Hans Kungliga Majestät framhållit betydelsen av att ett *anatomie och dissections* hus skulle uppföras vid akademien. Förslaget godkändes och 6000 dahl:r krämt beviljades. Nu behövdes en lämplig professor för denna uppgift och blickarna föll på Johan Leche. Han lyftes således upp från tredje förslagsrum – måhända hans erfarenheter från verksamheten vid Lunds universitet vägde tungt vid detta val.

Det gick ett halvt år till innan Leche infann sig i Åbo. Vid konsistoriemötet den 26 september 1748 lyckönskades han av *Rector Magnificus ... så wäl til sielwa ämbetet, som des lyckel. ankomst hit å orten*. Efter detta svor Leche assessorseden och tog säte i kollegiet.

Johan Leche kom nu i nära kontakt med Johan Browallius och Carl Fredrik Mennander. Tack vare den naturvetenskapliga bakgrunden alla tre hade fick de gemensamma uppgifter av konsistoriet att sköta. Till dessa hörde bl.a. granskningen av avlidne medicine professor Spörings bibliotek och naturaliesamling och sedan den sistnämnda inköpts till Akademien skulle den ordnas. Också arbetet med att anlägga akademiträdgården, *Hortus academicus*, krävde tid och ansträngningar. Planerandet och byggandet av anatomiteatern var ett annat stort projekt. Även om kostnaderna skulle täckas med årliga bidrag tog det lång tid innan ett beslut fattades och byggandet kunde påbörjas. År 1763 stod slutligen *Theatrum Anatomicum* färdig och vid invigningen den 15 november höll Leche en oration "*Om anatomins historia*".

Under Leches professorstid i Åbo ventilerades endast två avhandlingar för vilka han var preses. Innehållsmäs-

Bild 1. Titelsidan till Isaacus Uddmans akademiska avhandling om *Novæ Insectirum Species*. Granskad den 28 juni 1753 med Johan Leche som preses (Helsingfors universitetsmuseum).



sigt sammanföll dessa med de naturvetenskapliga områden Leche ägnat sig åt tidigare och man får därför anta att han också själv författat dem. Den första kom ut 1753, fem år efter professorsutnämningen, och behandlade några nya insektarter (Bild 1). Respondent var Isaacus Uddman (Uddman, 1753). Den andra avhandlingen handlade om svalors övervintring och flyttning. Den ventilerades 1764, endast några månader innan Leche avled. Respondent var Johannes Grysselius. Enligt gammal folktro övervintrade svalorna i vat-tendrag och sjöars botten-slam. Denna folktro tillbakavisades i avhandlingen och enligt Leches iakttagelser var svalan en flyttfågel.

Några egentliga medicinska avhandlingar skrev Leche inte, bortsett från det tal han höll då han nedlade rektora-tet 1761 (Bild 2). Detta tal handlade om luftens beskaffenhet i Åbo och hur poli-tiker och medicinare kunde förekomma sjukdomar (Leche, 1761).

Smittsamma sjukdomar spred sig lätt bland befolkningen. Speciellt fruk-tade var de smittkoppepidemier som förekom och som skördade människoliv. En dylik epidemi grasserade år 1754 och uppskattningsvis 4 000 människor dog (folkmängden i Finland var vid denna tid 430 000). Man kände till att variolation gav skydd mot sjukdomen. Variolation innebar att vätska från en smittkoppspa-tients utslag ympades i huden på en frisk person. Den ympade blev endast lind-rikt sjuk men immun mot den verkliga sjukdomen. Den första ympningen av detta slag i Finland utfördes i Åbo den 19 oktober 1754 av provinsialläkaren Johan Haartman. Denna koppypmpning utfördes på Johan Leches dotter Maria Elisabeth, endast sex månader gammal, som blev lindrigt sjuk men tillfrisknade snabbt (von Bonsdorff, 1978; Railo, 1996).

Johan Leche var mångsidigt begåvad och bakom sig hade han såväl teologiska som naturvetenskapliga och medicin-

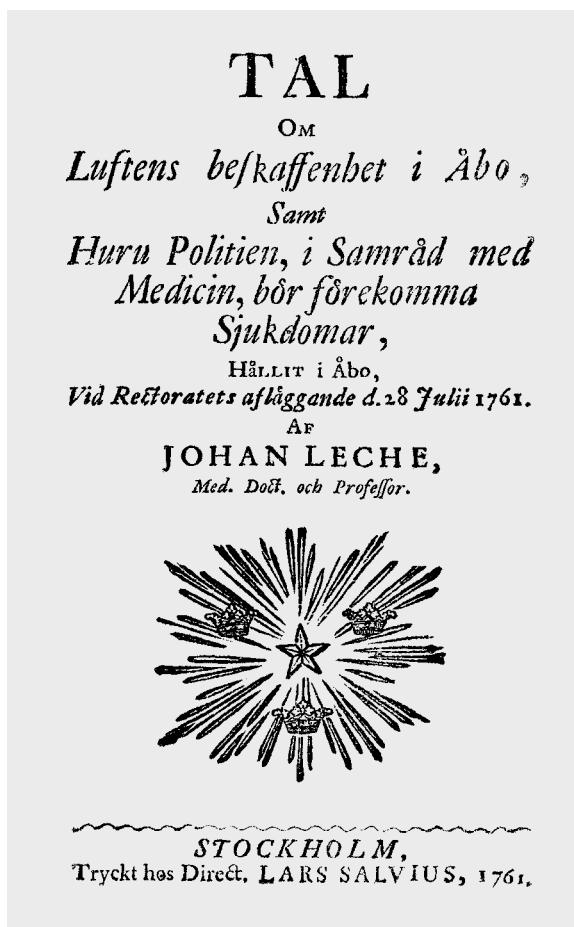


Bild 2. Titelsidan till det *Tal om Luftens beskaffenhet i Åbo, samt Huru Politien, i Samråd med Medicinen, bör förekomma Sjukdomar* som Johan Leche höll då han nedlade rektoratet den 28 juli 1761. Stockholm, 1761 (Helsingfors universitetsmuseum).

ska studier. Tidigt hade han inhämtat omfattande språkkunskaper: svenska var hans modersmål och med studierna kom latin, hebreiska och grekiska samt tyska. Under tiden som informator för assessor Nils Bildenskölds barn inhämtade Leche kunskap i franska som för *ädelte umgänge och bekväm sammanlefnad med hyfsat folk, var här, som annorstädes, Fransöskas Språket hållit oumgångligt*. Engelska lärde han sig då han läste en engelsk bok med anvisningar om temperaturmätningar, detta så väl att han gjorde en översättning till svenska, som dock inte trycktes. I Åbo vannade han sig om att lära sig finska språket så att han kunde umgås med landets befolkning på dess eget språk (Martin, 1765).

Ledamot av Kungliga Vetenskapsakademien i Stockholm

Johan Leche blev invald i Kungliga Vetenskapsakademien i Stockholm 1745. Under sin tid som medicine professor i Åbo skrev Leche flera uppsatser som han skickade in till Kungliga Vetenskapsakademien i Stockholm. I ett arbete från 1759 beskrev Johan Leche *et litet Djur, Som på Finska kallas Tuhcuri* (Leche, 1759b). Han beskrev noggrant hur detta djur såg ut och bifogade en teckning (Bild 3). Då man granskar den bild Leche bifogat och ser det vita området kring munnen och på underkäken utgör detta en beskrivning av flodiller, en art som idag är utdöd i Finland.

Många artiklar publicerades i undervisningssyfte och till dessa hörde anvis-

ningar om vattnandet av kryddgårdar under torra somrar (Leche, 1758a) med en fortsättning följande år: *Ytterligare Försök öfver vatnande af Krydde-gårdar* (Leche, 1759a). I dessa arbeten gjorde Leche mätningar av vilka vattenmängder som behövdes för att myllan skulle behålla lagom fuktighet. Samtidigt försökte han också väcka omtanke hos ägarna till dessa kryddgårdar: *at öka omtanken hos dem, som äro vane at låta alt ankomma på Tjenst-folkens vårdslösa godtfinnande*. Leches praktiska läggning kom också fram då han i en längre artikel redogjorde för *Honungs-Daggens Historia* (Leche, 1762a). Senare skrev han om att förekomma missväxt som förorsakades av väta under såningstider (Leche, 1764a), och redan samma år redogjorde han för den rätta skördetiden för råg (Leche, 1764b).

Väderleksobservationer

Då Johan Leche etablerat sig i Åbo påbörjade han ett omfattande program av väderleksobservationer som sträckte sig över åren 1750–1761. Sammanställningar av dessa publicerades i en serie artiklar i Kongl. Vetenskaps Akademiens Handlingar (Leche, 1762b, 1762c, 1763a, 1763b, 1763c, 1763d). För att erhålla tillförlitliga mätresultat tillverkade Leche själv sina termometrar och barometrar. Viktigt var här att känna till kvicksilvrets volymutvidgningskoefficient då detta ämne allmänt användes i både termometrar och barometrar. Leche gjorde därför försök att bestämma koefficienten (Leche, 1758). Senare ville Leche dela med sig av sina kunskaper och i en artikel med 31 punkter beskrev han noggrant hur man tillverkar egna barometrar (Leche, 1763e).

Leche gjorde väderleksobservationer åren 1750–1761 och i en serie artiklar 1762–1763 publicerade han sina resultat. Den första artikeln (Leche, 1762b), *UTDRAG Af VÄDERLEKS JOURNALEN*, som han kallade *Första Stycket, Om Blås-Vädren* inleddes med 19 tabeller som angav förekomsten av helt lugna dagar, dagar med halvstorm, starkare blåst, svagare blåst och helstormar fördelade på år och månader samt riktning. Artikeln avslutades med ett textavsnitt där Leche kommenterade tabellerna. Han gjorde också ett försök att gå utanför landets gränser och nämnde grannländer och hur stormar nådde Sverige.

Andra stycket i artikelserien (Leche, 1762c) inleddes på samma sätt med tabeller och behandlade förekomsten av regn och avslutades med några anmärkningar. I det tredje stycket (Leche, 1763a) behandlades mängden nederbörd. Vid dessa observationer beskrev Leche en hemgjord ombrometer (regnmätare) som han använt. Den var gjord av trä och sålunda svällde den något vid fuktig väderlek och drog ihop sig vid torka. Leche var medveten om detta. Nederbörden varierade under årets månader, *hvilket är en synnerligen GUDS nåd och skickelse*. Skulle mycken nederbörd falla under hela året, skulle jordbruket lida. Också vägarna skulle vara i dåligt skick och försvåra resor. Nu föreföll allting följa en större plan. Leche diskuterade sedan vad årsringarna i olika träslag avslöjade. Speciellt nämnde han en fura med 320 *Saf-ringar*, som således börjat växa år 1444.

I det fjärde stycket (Leche, 1763 b) diskuterades barometerns förändringar. Artikeln följde det tidigare mönstret. Den inleddes med sex tabeller över barometerns högsta och lägsta stånd för varje månad under åren 1750–1761 och sedan följde anmärkningar där Leche kommenterade mätningarna. Speciellt skulle man notera huruvida barometerståndet steg eller sjönk och om detta skedde snabbt eller långsamt.

Den femte artikeln behandlade temperaturen i Åbo (Leche, 1763 c). I rubriken till det avslutande arbetet skrev Leche om meteorologiska observationer och angav det som *Sjette och Sista Stycket* (Leche, 1763). I detta arbete angavs islossning i Pemar och Åbo, flyttfåglarnas ankomst och blomningstider för några träd. Då Leche granskade sina tabeller och kom med kommentarer dröjde han speciellt vid svalornas ankomst och granskade olika arter av svalor. Svalornas ankomst och bortflyttning behandlades senare vid disputationen 1764 där Grysselius var respondent och Leche preses. Denna femte artikel avslutades med en tabell om förekomsten av norrsken. Tabellen var uppställd efter månad och år. Då Leche sammanräknade antalet norrsken per månad under perioden 1749–1762 konstaterade han: *Norrsken har jag ingen gång sedt i Junio, antingen därför, at det intet kunnat ses för de ljusa nätterna skul; eller, som troligast synes vara, efter intet i den månaden varit; som kan slutas*

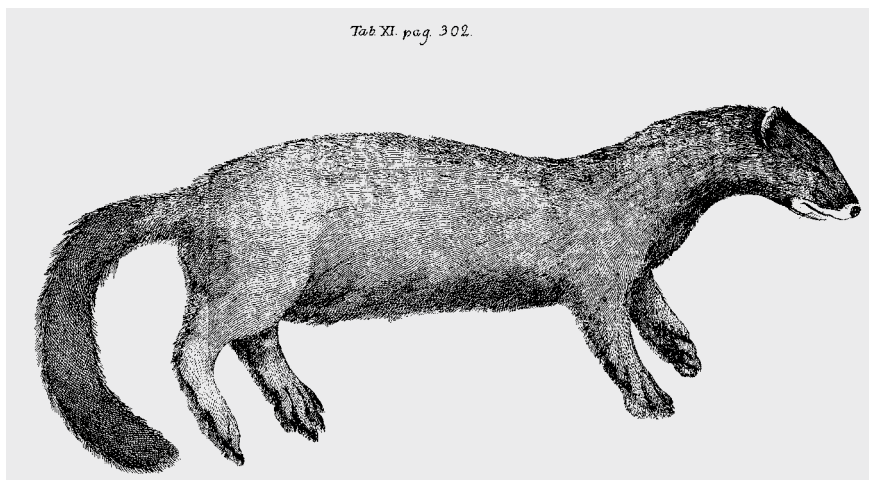


Bild 3. Johan Leche var en skicklig tecknare och hans teckning av flodillern är noggrann (Leche, 1759b) (Kungliga Vetenskapsakademien, Stockholm).

däraf, at Maj och Julius hafva allenast haft et enda hvardera på dessa 14 åren.

Leche var inte ensam om att göra väderleksobservationer i Finland vid denna tid. I Laihela hade Carl Fredrik Stierwald samlat material till en sockenbeskrivning där också klimat och väderlek beskrevs för åren 1751–1754. I mycket påminner hans uppställningar om dem som Leche publicerade några år senare. Erik Klingius var lantmätare och verksam i Malax, grannsocken till Laihela. Avsikten var att han skulle förbereda storskiftet i socknen. Samtidigt gjorde han meteorologiska observationer 1751–1781. Åren 1763–1766 var dock de noggrannaste. Under dessa år upptog tabellerna antalet dagar per år indelade enligt allmänna temperaturupplevelser såsom: *Heta, Dofvarma, Varma, Lindrig vinter, god, Skarp köld*. Indelningen var ägnad att ge vanligt allmogefolk en förklaring. Också vindstyrka och riktning antecknades, liksom nederbördsdagar och klara dagar. Lantmätaren Daniel Hall var verksam i Birkala. Där gjorde han meteorologiska observationer i tjuo års tid, 1762–1782. Datasammanställningen följde liknande grunder som de tidigare. Ytterligare kan nämnas de observationsserier som proviantmästaren Isaac Röngren i Lovisa redovisade för åren 1758–1765. En sammanställning av dessa observationer har gjorts av Osc.V. Johansson (Johansson, 1913).

Den 22 juni 1754 var Andreas Gudseus respondent då avhandlingen *Oförgräpliga Tanckar om Sättet at anställa METEOROLOGISKA OBSERWATIONER, och Theras Nytt i OECONOMIEN* lades fram för granskning. Preses var Pehr Kalm. Noggrant beskrev avhandlingen hur observationerna skulle genomföras. Om temperaturmätningar nämndes följande: *The Termom: som hitföres af Tyskar, äro sällan at lita på. Then så kallade Swenska, är the bästa. The giöras förträffliga af H. Profess. LECHE här i Åbo*. I avhandlingen ingick en kort tabell över väderleken i Åbo under endast en vecka i juni månad 1754. Man får anta att detta utgjorde ett exempel på hur observationerna skulle presenteras.

Äktenskap och familj

Johan Leche ingick 1748 äktenskap med Helena Elisabeth Svenonius, född den 5 juli 1721 och dotter till räntmästaren (bokhållaren) i Lund, Christian Svenonius. Det nygifta paret kom till Åbo hösten 1648 där Leche tillträdde professuren i medicin. I äktenskapet föddes åtta barn, Brita Christina, Johan Christian, Clara Catharina, Maria Elisabeth, Brigitta Christina, Magnus Matthias, Amalia Margareta och Henrietta. Av dessa dog Brita Christina och Magnus Matthias i unga år.

Johan Leche dog på aftonen den 17 juni 1764. Han var då 59 år gammal. Anatomie och kirurgie professor Roland Martin höll den 27 februari 1765 ett minnestal över Leche inför Kungliga Vetenskapsakademien i Stora Riddarhus-Salen i Stockholm. Han beskrev Leche på följande sätt: *Dess kropps ställning var rak och högden nästan fulla 3 alnar. Utseendet var muntert: hullet mera fett, än magert: hyen mörklagd: ansigtet rent med stora ögon och något uphögd näsa, litet mera, än Platos hos Porta. Något var LECHE närstynt, men det var årsatt med den förmån, at Han aldrig behöft bruka glas-ögon, icke en gång för de finaste bokstäfver. Dess hörsel har varit stark; men ehuru god Dess smak varit för alt, som af Honom borde urskiljas och dömmas, så var Han dock ej fallen för Musik* (Martin, 1765).

Johan Leche hade ända till de sista åren varit stark och vid god hälsa. Småningom märkte han dock *at de unga åren hade en ända. Han blev ifrån denna tiden ovanligen trött, då*

Han gick på jagt, som eljest var valet af Hans rörelser. Sömn och matlust felade Honom icke, och sällan yttrade Han något lidande af sina krämpor; men året för det sista, började Han blifva gulblek och sinnet hemskt.

Under ett patientbesök tillsammans med assessor Haartman föll Leche plötsligt samman, men vaknade efter några minuter. Han berättade då att han en längre tid lidit av svindel och susning i öronen. Genom åderlätning och medicinering med läkeörter försökte man få lindring till stånd och detta gav ett visst hopp om bättring. Sedan kom ett häftigt svindelanfall igen och Leche *har efter det fallet ej med säkerhet kunnat gå, utan ville alltid hufvudet sedermera fortare, än den öfrige kroppen.* Också minnet började svika men han kom väl ihåg sina meteorologiska observationer. Så sent som ett par dagar före sin död tog han sig ut i trädgården för att göra väderleksobservationer. *Slutet på altsammans och hela Dess kära lefned ibland människor, blir en sömn-sjuka med en ständig Fe-*

ber, som dageligen på viss tid ökar sig, och emot alla naturliga medel, segrar ändteligen döden på Dess jordiska del, en afton den 17 Junii sistlidne.

Sonen Johan Christian Leche blev student vid Kungliga Akademien i Åbo den 28 mars 1761 och hade således ännu inte fyllt tio år vid inskrivningen. Sedan fadern dött 1764 och änkan skulle dra försorg om sex barn beslöt hon att flytta till Sverige. Respass erhöles 1767 där det konstaterades att hon är sinnad *at jemte sine Barn, Studenten Dn. Johan Christian Leche samt Jungfruerna Clara Catharina, Maria Elisabeta, Amalia Margareta, Christina och Henrietta Leche uppå Skeppet Nylands wapn härifrån boflytta till Wenersborg.* Efter detta fortsatte Johan Christian Leche sina studier vid Lunds universitet. Han avslutade sina dagar som bokhandelsbiträde i Lund där han dog den 12 november 1827.

Peter Holmberg

peter.holmberg@helsinki.fi

Litteratur

- von Bonsdorff, Bertel (1978). Läkare och Läkekunst i Finland under 300 År 1640-1940. Ekenäs Tryckeri Aktiebolags Förlag, 1978, 338 s.
- von Bonsdorff, Bertel (1975): *The History of Medicine in Finland 1828-1918.* The History of Learning and Science in Finland 1828-1918 No. 3. Societas Scientiarum Fennica, Helsinki, p. 309.
- Finlands Minnesvärde Män. Samling af lefnadsteckningar.* Första Bandet. J.C. Frenckell & Son, Helsingfors, 1853 och 1854.
- Gudseus, Andreas (1754): *Oförgräpliga Tanckar om Sätett at anställa METEOROLOGISKA OBSERVATIONER och Theras Nytt i OECONOMIEN.* Akademisk avhandling framlagd till granskning den 22 juli 1754 med Pehr Kalm som preses, Åbo, 1754.
- Johansson, Osc.V. (1913): *Bidrag till Finlands klimatologi enligt äldre observationer. I-IV* Observationer på 1750- och 1760-talen i Laihela, Malaks, Birkala och Lovisa. Bidrag till kännedom af Finlands natur och folk, H. 76, N:o 1, 1913.
- Leche, Johan (1758a): *Anmärkning om Kryddgårdars vattnande uti torra Somrar.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XIX, 1758, 60-63, Stockholm
- Leche, Johan (1758b): *Ytterligare Försök, At utröna Quicksilfrets förhållande, i anseende til rymden, i hetta och köld.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XIX, 1758, 42-46, Stockholm.
- Leche, Joh. (1759a): *Ytterligare Försök öfver vattnande i Krydd-gårdar.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XX, 1759, 152-154, Stockholm.

- Leche, Joh., (1759b): *Beskrifning öfver et litet Djur, Som på Finska kallas Tuhturi, samt Anmärkning om et annat Djur, af Hermelin-slätet.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XX, 1759, 302-305, Stockholm.
- Leche, Johan (1761): *Tal om Luftens beskaffenhet i Åbo, samt Huru Politien, i Samråd med Medicinen, bör förekomma Sjukdomar.* Tal hållet i Åbo den 28 juli 1761. tryckt i Stockholm, 1761.
- Leche, Johan (1762a): *Honungs-Daggens Historia.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIII, 1762, 87-104, Stockholm.
- Leche, Joh. (1762b): *UTDRAG af VÄDERLEKS JOURNALEN, Som Blifvit hållen uti Åbo, ifrån och med år 1750 til och med år 1761.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIII, 1762, 179-192, Stockholm.
- Leche, Johan (1762c): *UTDRAG af VÄDERLEKS JOURNALEN, Som blifvit hållen uti Åbo, ifrån och med år 1750, til och med år 1761.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIII, 1762, 302-313, Stockholm.
- Leche, Johan (1763a): *Utdrag af VÄDERLEKS JOURNALEN, Som blifvit hållen i Åbo, ifrån och med år 1750, til och med år 1761.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIV, 1763, 15-26, Stockholm.
- Leche, Johan (1763b): *Utdrag Af VÄDERLEKS JOURNALEN, Hållen i Åbo, ifrån och med år 1750, til och med år 1761.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIV, 1763, 100-107, Stockholm.
- Leche, Johan (1763c): *Utdrag af 12 års Thermometer-Observationer, gjorda i Åbo.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIV, 1763, 177-190, Stockholm.
- Leche, Johan (1763d): *Utdrag af 12 års Meteorologiska Observationer, gjorda i Åbo: Sjette och Sista Stycket.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIV, 1763, 257-268, Stockholm.

- Leche, Johan (1763e): *UNDERVISNING Om sätett, at förfärdiga Barometrar.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXIV, 1763, 81-99, Stockholm.
- Leche, Joh. (1764a): *TANKAR, Om sätett at förekomma den Missväxt, som förorsakas af väta i Sånings-tiden.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXV, 1764, 67-75, Stockholm.
- Leche, Joh. (1764b): *Tankar om rätta Skörde-tiden besynnerligen för Råg-sädet.* Kongl. Vetenskaps Academiens Handlingar, vol. XXV, 1764, 156-159, Stockholm.
- Martin, Roland (1765): *Äminnelse-Tal öfver för detta Kongl. Vetensk. Academiens Ledamot, Medicinæ och Anatomie Professorn vid Kongl. Akademien i Åbo, Herr Doctor JOHAN LECHE.* Hållet den 27 februari 1765, Kungliga Vetenskapsakademien, Stockholm, 46 s.
- Railo, J.E. (1996): *Johan Leche (1704-1764), lääkari ja luonnontieteilijä. Hippokrates, Suomen Lääketieteen Seuran Vuosikirja 13, 1996.*
- Slotte, K.F. (1898): *Åbo universitets Lärdomshistoria. 7. Matematiken och fysiken.* Helsingfors, 1898.
- Uddman, Isaacus (1753): *Novæ Insectorum Species.* Akademisk avhandling framlagd till granskning den 28 juni 1753 med Johanne Leche som preses, Åbo 1753.

SPRÅKSAMT



Marianne Saanila

Finska Läkaresällskapets Handlingar kommer från och med detta nummer att innehålla en språklig betraktelse som i huvudsak gäller olika stötestenar och knepigheter inom det medicinska språket. Min avsikt är att ta upp problematiska ord eller formuleringar som jag stött på under min tid som Handlingarnas språkgranskare och peka på olika hjälpmedel för den som vill förkovra sig. Men även vissa oönskade "språkligheter" som förekommer i radio eller teve, två medier som ju tjänar som förebilder för den stora allmänheten, hör till det jag finner angeläget att kommentera. Samtidigt hoppas jag att initierade läsare som känner sig manade bidrar med frågor, kommentarer och eventuella utredningar. När det gäller själva disciplinen är undertecknad ju trots allt en engagerad amatör.

Svenska Akademiens ordlista, SAOL, är sedan gammalt en källa till kunskap om vilka ord vi har i svenskan och anger framför allt den allmänt vedertagna normen för ordens stavning och böjning. Samtidigt vill jag framhålla att varje ordbok eller ordlista alltid är steget efter det språk den beskriver eftersom den språkliga utvecklingen på olika områden sker i mycket snabb takt. I *Språksamt* hänvisar jag till den trettonde upplagan från 2006.

Som små barn lär vi oss ett språk via det talade ordet. Våra första språkliga modeller är föräldrarna, dagispersonalen och lärarna, men senare i livet dyker också andra auktoriteter upp, dit hör företrädare för olika yrken som med sin terminologi öppnar upp nya världar, inte minst läkarna.

Via massmedierna utvidgas vår begreppsvärld, och vi tar in alla nya be-

grepp med rasande fart. Ett flertal teve- och radioprogram syftar i dag till att lära folk ta ansvar för sin egen hälsa, och det medicinska området är inte längre så förborgat för den stora allmänheten. Det är därför bra om mediekonsumenten i gemen lär sig inte bara benämningarna på olika organ och deras sjukdomar utan också det korrekta uttalet. Här följer därför några exempel på ord och företeelser som inte sällan av specialister får ett varierande uttal i radio och teve, vilket tyder på en viss osäkerhet hos expertisen och leder till förvirring hos mottagarna.

Det lönar sig alltid att läsa igenom inledningen till en ordbok för att man lättare ska kunna tolka innehållet. En viss hjälp av SAOL har man nämligen även när det gäller uttalet av lånord som ju är mycket frekventa i det medicinska språket. Begreppet **patient** får illustrera detta, även om det ligger i tiden att tala om kunder. Här är två uttal möjliga: antingen [pasien't] eller [patsien't]. I

det senare fallet kan man jämföra med uttalet av t.ex. justitie- eller aktie. Jag har valt att markera betoningen med accenttecken **etter** den del av ordet som betonas. Rent svenska ord har tryck på den första stavelsen, men i lånorden varierar praxis. Här används samma markering som i SAOL för orden av främmande ursprung.

För alla ord i svenskan, vare sig det är fråga om inlån eller inte, gäller att en tryckstark stavelse har ett långt ljud, antingen vokal eller konsonant. Markeringarna i de två följande exemplen visar hur det fungerar: abscess [abses'] och agens [a'gens]. I det första fallet ligger trycket på den senare stavelsen och slutkonsonanten är därför lång, medan trycket i det senare ordet ligger på första stavelsen där vokalen är lång.

Nedan följer ett urval ord i medicinska sammanhang som inte sällan får ett felaktigt uttal; uttalet för merparten återfinns i SAOL:

bipolär (bipolär'); bypassoperation [bajpa's-)
celiaki (seliaki'); cysta [sys'ta]¹
demens [demen's]; detergent [detärge'n't]
encefalit [ensefali't]; erogen [eråje'n]
fluor [flu'är] = flytning; fluor [flu'är] = grundämne
gingivit [jिंगivi't]; gluten [glu'ten]
halogen [halåje'n]; heterogen [heteråje'n]
impetigo (impeti'gå); ischias [iç'ias]
joule [jo'l]; jovial [jovia'l]
kiropraktor [tçiråprak'tår]; koagel [kåa'gel]
laryngit [laryngi't]; libido [libi'då]
magnesium {majne'sium}; malign [maliŋ'n]
neon [neå'n]; nitrogen [nitråje'n]
obscen [åbse'n]; oxygen [åksyje'n]
prostata [prås'tata]; psoriasis [psåri'asis]
reagens [reagen's]; relaxans {rela'ksans}
scenario {sena'rio}; schizofren [skitsofre'n]
tantal [tanta'l]; tetanus [te'tanus]
unikum [u'nikum]; urea [u'rea] (inom medicinen)
vagina [vagi'na]; virus [vi'rus]
yoghurt [jåg'urt eller jågurt]; yuppie {jup'i}
zombie [såm'bi]; zygot [sygå't]
östroge (östroje'n); östron [östrå'n]

¹ När konsonanterna c, g och k står före vokaler e, i, y, ä och ö "förmjukas" de i regel till [s, j och ç] där det sistnämnda tecknet står för sje-ljudet. Jämför till exempel cell, gift, kylig, känsla och kön. Olika undantag från detta beror framför allt på från vilket språk ett inlån skett.

marianne.saanila@parnet.fi



Nils G. Kock

29.1.1924–24.8.2011

Professor Nils G. Kock har avlidit i en ålder av 87 år. Nils (Nicke) Kock var en av världens mest kända tarmkirurger, och en av de få som fått en operation uppkallad i sitt eget namn.

Nils Kock föddes i Jakobstad 1924, där han också blev student 1942. Under fortsättningskriget deltog han som fänrik vid artilleriet på Karelska näset. Han fick sin läkarexamen vid Helsingfors universitet 1951 och gjorde sin kirurgutbildning vid olika sjukhus i landet. I mitten av 1950-talet flyttade han till kirurgkliniken vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg, där han disputerade 1959 med en djurexperimentell avhandling om tarmens neurala funktioner. Efter vistelser på sjukhus i USA och Schweiz blev han 1974 utnämnd till professor och överläkare vid Sahlgrenska sjukhuset.

Nils Kock var en skicklig operatör, och som så många andra kirurger trivdes han bäst i operationssalen. Han var en ypperlig lärare, som på sitt karga och exakta sätt delade ut sitt kunskande till sina kolleger och elever. Administration var han inte intresserad av. Däremot tillbringade han en stor del av sin tid i sitt experimentella laboratorium vid sjukhuset, där han med sin egen personal kunde utveckla nya operationsmetoder.

Patienter med cancer i ändtarmen opererades på den tiden så att efter att den sjuka delen av tarmen tagits bort syddes den kvarvarande tarmen ihop med huden, därifrån tarminnehållet samlades upp i en plastpåse på magen, som ständigt måste finnas runt tarmöppningen. Detta var synnerligen besvärligt och inskränkte patientens liv i hög grad. År 1967 lanserade Nils Kock en ny teknik. Han utformade nedre delen av tunntarmen till en reservoar, som fungerade som ett uppsamlingsställe. Reservoaren hade en vattentät tarmventil genom vilken patienten själv kunde tömma innehållet med en slang. Kirurger från alla världsdelar strömmade till hans klinik för att lära sig den här revolutionerande metoden och han presenterade sina operationsresultat på de viktigaste internationella kirurgkongresserna. Operationen "Kocks blåsa" upptogs i de internationella kirurgiböckerna och utövades på alla välutvecklade sjukhus. Även i Finland togs den nya operationen i användning och granskades i flera avhandlingar.

Nils Kock utförde magoperationer, tarmoperationer och urologiska operationer i flera länder, och speciellt många i Egypten där han sett hur bilharziasken kunde helt förstöra människans urinblåsa. Han modifierade sin teknik så att reservoaren även kunde användas till att samla upp urin för dem vars urinblåsa hade blivit avlägsnad p.g.a. infektion eller cancer. Kocks blåsa blev så småningom ersatt med andra mindre krävande operationsmetoder, men den var i full användning världen runt i över 30 år och används fortfarande i särskilda situationer.

Nils Kock blev hedersmedlem i elva olika internationella medicinska föreningar, även i Kirurgföreningen och Gastroenterologiföreningen i Finland. Han var speciellt stolt över sitt val till hedersmedlem i provinsen El Dakahly i Egypten. Finska Läkaresällskapet förärade honom J.W. Runebergs pris 1983 och följande år mottog han Faltin-medaljen, som är vårt lands främsta utmärkelsetecken inom kirurgin. I Sverige

tilldelades han 1988 Söderberska priset i medicin, kallat Lilla Nobel. Nils Kock var en man med fasta principer och ett exempel på detta var hans språkbruk. Till åtskillnad från de flesta finländare som flyttade till Sverige avvek han under hela sin livstid inte en tum från den svenska han hade lärt sig i Jakobstad, vare sig det gällde språkets uttal eller rytm. Trots sina stora framgångar förblev han anspråkslös.

Efter sin pensionering 1990 var Nils med sin finländska hustru Birgit under vintrarna ofta bosatta i Provence, där många av deras vänner fick njuta av parets varma gästfrihet, Nils berättarglädje och humor. På Nils önskan firades det slutgiltiga avskedet vid ett ymnigt bord utan religiösa ceremonier. Med musik och en bildkavalkad hyllades ytterligare hans rika och mångskiftade liv.

Krister Höckerstedt
kirurg, professor emeritus

Lars Göran Johnsson
kollega och vän

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för år 2011

Given på Sällskapets årsmöte den 27 januari 2012 av sekreteraren Ulla Wiklund.

Finska Läkaresällskapets 176:e verksamhetsår har avslutats.

Antalet medlemmar i Sällskapet i slutet av året var 1025, av dessa var 18 inhemska hedersledamöter, 975 ordinarie ledamöter, 10 inhemska kallade ledamöter, 2 utländska hedersledamöter samt 20 utländska kallade ledamöter.

Följande 33 personer har invalts till ledamöter av Sällskapet under år 2011: Kristiina Aittomäki, Erica Andersson, Janina Aschan, Catarina Bergström, Henrika Brännback, Mathias Bäck, Bernhard Edgren, Axel Hansson, Lena Hellberg, Maria Huitti, Stefanie Hägg, Maria Jansson, Minna Kaila, Anu Kantele, Hubertus Korpiaakko, Anneli Leskinen, Jaakko Levón, Laura Lindfors, Ritva Markkula, Marjatta Okkonen, Jonatan Panula, Heikki Peltola, Ida Pesonen, Hugo Pipping, Alireza Raisadati, Ida Ringbom, Mikaela Römer, Ann-Marie Rönn, Axel Somersalo, Ingvar Söderlund, Kristina Wikman, Lina Wistbacka och Jonathan Öhrman.

Sällskapets utländska kallade medlem Nils Kock och ordinarie medlemmarna Rolf Grönberg, Henrik Heikel, Mika Lillrank, Ralf Pettersson och Tor Pettersson har avlidit under året.

Styrelsen har under år 2011 haft följande sammansättning: Ordförande Ulf-Håkan Stenman, vice ordförande Tom Böhling, sekreterare Ulla Wiklund, skattmästare Björn Eklund, ledamöter Susanne Ekblom-Kullberg, Johanna Mandelin, Kim Pettersson-Fernholm och Viveca Söderström-Anttila. Styrelsen har sammanträtt nio gånger. Thorax ordförande Richard Lundell har representerat Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden har arbetat under ordförandeskap av Mikael Knip med Carl Blomqvist, Vineta Fell-

man, Ilmo Leivo och Pertti Panula som medlemmar.

Revisorer för 2011 års verksamhet är Rabbe Nevalainen, CGR och Kaj Tallroth samt revisorssuppleanter CGR från Ernst & Young och Paul Grönroos.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar har bestått av: huvudredaktör Christer Holmberg, samt redaktörerna Minna Kylmälä, Oliver Michelsson, Patrik Schroeder, Hannah Söderholm, Viveca Söderström-Anttila och Pia Österlund.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under året utkommit med två nummer.

Sällskapet har under år 2011 påbörjat översättningen till svenska av Duodecims God medicinsk praxis patientversioner.

Sällskapet har i ledningsgruppen för Läkardagarna 2012 representerats av Per Rosenberg och Ulla Wiklund och i Vetenskapliga samfundens delegation av Leif Andersson. Sällskapet har även varit representerat i Pro Medicis olika organ av Tom Böhling, Ulf-Håkan Stenman och Ulla Wiklund. Susanne Ekblom-Kullberg har varit Sällskapets kontaktperson till Duodecims God medicinsk praxis. Sällskapet har representerats av Viveca Söderström-Anttila i Institutet för hälsa och välfärds program "Patientsäkerhet genom kunskap och färdighet".

Olof Lindfors har varit bibliotekarie för Sällskapet. Övriga medlemmar i bibliotekskommittén har varit Ulf Göran Ahlfors, Ralph Gräsbeck och Eric Ivar Wallgren.

Programkommittén har bestått av Sällskapets ordförande Ulf-Håkan Stenman, sekreterare Ulla Wiklund samt Henrik Bygglin, Tom Böhling, Marit

Granér, Paul Grönroos, Minna Kylmälä, Christoffer Lankinen, Carola Saloranta och Kaj Tallroth.

Klubbmästarens åligganden har skötts av Kim Pettersson-Fernholm.

Sällskapets kansli har skötts av Gerd Haglund.

Under år 2011 har Sällskapet samlats till åtta möten, varav fyra under våren och fyra på hösten. Mötena har hållits på Ständerhuset, Tandem och i Annexet på Johannesbergsvägen 8.

På Sällskapets årsmöte den 28 januari 2011 utdelades Otto Wegelius pris till Pekka Hannonen, Medicas pris till Yrjö Konttinen, Svante Stenmans pris till Tom Pettersson och styrelsens pris till Daniela Norio. Årsmötets supé intogs på Svenska Klubbens restaurang.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd hade inlämnats 96 ansökningar om forskningsunderstöd för år 2011. Sammanlagt 1 007 466 euro beviljades och fördelades på 68 stipendiemottagare. Därtill har Sällskapets styrelse under år 2011 beviljat 17 resestipendier på sammanlagt 12 419 euro ur Anita Frisks fond.

Vid de interna mötena har Sällskapets medlemmar åhört 15 föredrag. Av föredragshållarna var elva medlemmar av Sällskapet och fyra inbjudna föredragshållare. Antalet åhörare har i medeltal varit 50 personer per möte. Efter mötena har man samlats till gemensamma supéer, varav en tillsammans med Odontologiska Samfundet och en med Medicinarklubben Thorax.

På vårens klubbkväll med temat "Svenskan i medicinen" föreläste Charlotta af Hellström, Marianne Saanila och Tom Pettersson och på höstens klubbkväll höll Hannu Olkinuora föredraget

”Vart är de finlandssvenska medierna på väg?”

Vårutflykten i maj samlade 30 deltagare, målet för vårutflykten var Åbo-trakten, där vi besökte Brinkhall gård på ön Kakskerta, Apoteksmuseet i Åbo och Pemar sanatorium.

Trädgårdsfesten i juni samlade över 100 ledamöter och familjemedlemmar i olika åldrar. Benny Törnroos jämte muminfigurer uppträdde i trädgården, där även lunchen serverades.

Sällskapets traditionella kräftskiva för ledamöterna avec arrangerades i Annex-et fredagen den 26 augusti. Kräftskivan samlade ca 80 deltagare. Orkestern Jösta skötte underhållningen.

I november arrangerade Carl Gustaf Nilsson den traditionella fortbildningsdagen, som främst var riktad till längre hunna studerande och nyutexaminerade läkare, ca 30 ledamöter i olika åldrar deltog. Programmet var mycket uppskattat.

På initiativ av Kaj Tallroth arrangerades i november en verkligt lyckad kursträff i Villan för medlemmar födda 1938-1943.

Peter Wahlberg donerade på vårens klubbkväll till Sällskapet en tavla föreställande överläkaren vid finska militären och generaldirektören för Medicinalstyrelsen Ferdinand von

Wahlberg, målad av konstnären Hugo Backmansson.

Under året har Sällskapets verksamhetsfond understötts genom inköp av 292 gratulations- och kondoleansadresser.

Ulla Wiklund, sekreterare

Bibliotekskommitténs berättelse för år 2011

Under år 2011 har bibliotekskommittén sammanträtt till 21 arbetsmöten. Den synnerligen arbetsdryga kontrollsorteringen av kortregistret och skannandet av böckernas titelblad jämte eventuella speciellt intressanta sidor slutfördes den 26 december. Ett antal korta recensioner (högst ett A 4 ark per bok) har skrivits och ligger framme i mappar i biblioteket.

Som donation har av tonsättaren Johan Tallgren emottagits böcker som tillhört hans far, framlidne ledamoten Leif Tallgren. Vidare har ledamoten Alf

Backman donerat ett antal äldre böcker ur sitt privata bibliotek. En grupp äldre läkare, ledamöter av Duodecim, under ledning av professor emerita Leena Rechartt har på begäran visats runt i biblioteket varvid böckerna och tavlorna presenterats och biblioteket bjudit på kaffe. Kansler emeritus Bertil Roslin har assisterats i efterforskningen av viss äldre tuberkuloslitteratur.

Finska Läkaresällskapets Handlingar har under år 2011 skickats till 32 olika bibliotek och institutioner i utlandet.

I utbyte har erhållits tidskrifter, som i huvudsak uppbevaras i Biblioteket för hälsovetenskap i Mejlan.

Helsingfors den 17 januari 2011.

Ulf Göran Ahlfors
Ralph Gräsbeck
Olof Lindfors (bibliotekarie)
Eric Ivar Wallgren

Skattmästarens berättelse för verksamhetsperioden 1.1. – 31.12.2011

Året 2011 var ur ekonomisk synvinkel dystert. Mot alla förväntningarna i början av året, nådde den finska aktiemarknaden botten, historiskt sett gjorde den finska börsen sitt tredje sämsta resultat -32 % (OMXH 7750-5250). En allmän oro, osäkerhet och politisk obeslutsamhet ledde till att tillväxten uteblev och att vi ser ut att gå in i en recession.

Räntorna förväntas fortfarande vara låga och inflationen måttlig.

Sällskapet

• Utgifter:

Publikationsverksamhet:

Under året utkom ett nummer av Handlingarna. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till **19 847** (18 860).

Intäkter:

Intäkterna var **4 000** (0).

Administration:

Kostnaderna för styrelsen och mötesverksamheten inklusive traktering uppgick till **26 613** (20 954).

Lönekostnaderna var **44 918** (43 751) och övriga kanslikostnader **24 101** (26 162).

Kostnader för städning av Villan och Annexet **10 182** (10 016).

Kostnaderna uppgick således sammanlagt till **105 815** (119 179) varav de fria fonderna bestred **61 000** (60 000) och Janssons fond **11 000** (16 000).

Utgifter totalt: - 49 662 (- 43 847)

Inkomster:

Medlemsavgifterna för år 2011 har varit 65 euro för medlemmar bosatta i Nyland, 50 euro för övriga samt en frivillig avgift om 20 euro för pensionärer.

Medlemsavgifterna inbringade **39 648** (38 690).

Försäljning av prydnadsnål 602 (527).

Mötesbidraget från Janssons fond uppgick till **10 000** (10 000).

Inkomster totalt: 50 250 (49 217)

Placerings- och finansieringsverksamhet:

Sällskapets egen placeringsverksamhet gav **423** (571)

RÄKENSKAPSÅRETS

ÖVER-/UNDERSKOTT 1011 (6 274)

Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8

Styrelsen för fastighetsbolaget har bestått av ordförande Björn Eklund, samt medlemmar Tom Böhling och Thorax representant John Gästgifvars. Under verksamhetsperioden har styrelsen sammanträtt två gånger. Revisor har varit CGR Rabbe Nevalainen med suppleant från Revisorernas ab Ernst & Young. Fred Packalén från Freddis Ab har varit disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Bolagsstämman för perioden 01.07.2010 – 30.06.2011 hölls 25.10.2011. Den nya styrelsen består av Björn Eklund, Ulla Wiklund och Thorax representant Richard Lundell. Med ett vederlag på 15 euro för Villan och gårdshuset samt 5 euro för Annexet nåddes ett resultat på 6 931 euro. Vederlaget för inkommande period höjdes till 17 euro för Villan och gårdshuset samt till 6 euro för Annexet.

Under sommaren 2011 åtgärdades sprickan i hörnet och målades väggarna i von Willebrand-salen, dessutom slipades och behandlades golvet.

Återställandet av medicinalträdgårdens odlingsrutor påbörjades, dessutom besöks äppelträden.

Fonderna

Förvaltningen av de fria fonderna har skötts av Nordea Private Wealth Management under överinseende av det Ekonomiska rådet (ER). Rådets sammansättning har bestått av VH Lars Mattsson och EM Dag Wallgren, VH Magnus Savander samt bankens representant EM, VH Stefan von Knorring. Sällskapets representanter var Johan Edgren, Ulf-Håkan Stenman och Björn Eklund.

ER sammanträdde under året 4 gånger.

Fondernas portfölj hade 31.12.2011 ett marknadsvärde på **55 706 469** (66 789 763) en minskning på **16,5 %** (+30 %).

Nämndvärda nyinvesteringar har inte gjorts.

Kostnader för fondernas ordinarie verksamhet

Personalkostnader **3 834** (3 324), stipendier **1 058 970** (1 046 521), kansli, förvaltning samt övriga kostnader **116 291** (286 142).

Kostnader sammanlagt

- 1 179 095 (-1 328 033)

• Intäkter

Gratulations- och kondoleansadresserna inbringade **3 630** (5 337).

Medelanskaffningarna var sammanlagt **3 630** (102 378)

Inkomster från placeringsverksamheten

Avkastningen från placeringsverksamheten utgjordes av räntor **156 344** (141 281), dividender **2 002 429** (1 702 109), och hyresintäkter **18 900** (35 630). Försäljningsvinster på värdepapper gav **1 132 520** (674 092), vinstandelar **320 464** (320 464) samt kursvinster **3 333** (3 343).

Intäkter sammanlagt 3 633 991 (3 528 248)

Utgifter för placeringsverksamheten

Bankkostnader **24 600** (25 270), kostnader för fastighetsskötsel **4 148** (15 077). Nedskrivning av värdepapper **2 215 351** (36 040), försäljningsförluster av värdepapper **-1 573** (321 797) och kursförluster **-28 558** (12 933).

Utgifter sammanlagt - 2 274 231 (- 432 575)

Över/underskott av placeringsverksamheten 1 359 760 (3 095 672)

Villan

Hyresintäkterna för Villan uppgick till **34 549** (34 035) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag **77 176** (64 396) reparationer och gårdsunderhåll uppgick till sammanlagt **25 599** (-24 336).

Kostnaderna för Villan var

- 68 226 (- 54 303)

Annexet

Hyresintäkterna för Annexet uppgick till **13 940** (14 910) medan utgifterna med bl.a. hyresvederlag uppgick till **22 331** (22 907).

Kostnaderna för Annexet var

- 8 391 (- 7 997)

VERKSAMHETSPERIODENS

RESULTAT: 107 676 (1 807 716)

Helsingfors, den 27 januari 2012

Björn Eklund, skattmästare

Summorna är avrundade till jämna euro. Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

FLS Forskningsunderstöd 2012

FORSKARE SOM EJ DOKTORERAT

ML Clas-Göran af Björkesten
8 000

Biologiska läkemedels inverkan på inflammatoriska tarmsjukdomar ur endoskopi- och kirurgiperspektiv

ML Henrik Antell
6 400

Susceptibilitets-MRI

MK Stefanie Hägg
4 200

Risikfaktorer för hjärnförlamning vid typ 1-diabetes

ML Nina Kaseva
12 800

Inverkan av prematuritet vid vuxenålder - sjukdomsrisker och deras mekanismer

ML Minna Kylmälä
6 400

Bedömning av hjärtmuskelnns viabilitet hos infarktpatienter medelst nya ultraljuds- och EKG-metoder

ML Ann-Christine Lindroos
6 500

Perioperativ vätskebehandling av neurokirurgiska patienter

SUMMA 44 300

FORSKARE SOM DOKTORERAT

Docent Anders Albäck
15 000

Kan sårsläkning av iskemiska fotsår hos diabetiker förbättras genom angiosom-inriktad revaskularisation?

Professor Leif Andersson
30 000

Antizym inhibitor-2 och -3: fysiologisk och patologisk reglering av intracellulär transport

Professor Sture Andersson
20 000

D-vitamin i spädbarnsåldern

Docent, adjungerad prof. Carl Blomqvist
15 000

Bröstcancer och motion, en randomiserad studie (Brex)

Docent Tom Böhling
12 200

Sambandet mellan Merkel cells polyomavirus och kromosomförändringar i Merkel cells carcinom

Professor Olli Carpén
30 000

Cellskelettreglerande forminers roll i epitelial-mesenchymal transition och cancer

Professor Christian Ehnholm
15 000

Angiopoeitin liknande proteiner: biomarkörer och behandlingsmål vid fetma och kardiovaskulära sjukdomar

Docent Jesper Ekelund
15 000

Histamin H2 antagonism som adjuvant terapi vid vårdresistent schizofreni

Professor Vineta Fellman
30 000

Kongen musmodell med GRACILE-mutation 232A>G i Bcs1l för studie av mitokondriell leversjukdom

Professor emeritus Frej Fyhrquist
11 000

Telomerer och kardiovaskulär hälsa hos barn och unga; STRIP-projektet

Professor Carl G. Gahmberg
30 000

Integrinfosforylering och signaltransduktion

MD Daniel Gordin
6 000

Subkliniska riskfaktorer för hjärncirkulationsstörningar hos patienter med typ 1-diabetes: en långtidsstudie

Docent Caj Haglund
30 000

Utvecklande av nya cancermarkörer och evaluering av kliniska användbarheten

Professor Klaus Hedman
15 000

Människans nyligen funna DNA-virus: Diagnostik och klinisk betydelse

Docent Bo Isomaa
20 000

Genetiska och livsstilsrelaterade riskfaktorer vid prediktion av nedsatt glukostolerans och typ 2-diabetes (PPP-Botnia studien)

Professor Eija Kalso
14 450

Opioidtolerans och hyperalgesi: rollen av glia och morfins metaboliter

Professor Yrjö T. Konttinen
15 000

Lokalt producerat dihydrotestosteron och apoptos vid Sjögrens syndrom

Docent Laura Korhonen
15 000

Betydelsen av Usp14 vid patogenesen av depression och ångestsyndrom förorsakad av tidig stress - experimentell studie med maternal separationsdjurmodell

Docent Mikael Kuitunen
15 000

Utveckling av allergisk sensibilisering och sjukdom samt återuppbyggnad av tolerans

MD Johan Lassus
6 000

Long-term prognosis and predictors of mortality after hospitalisation for acute heart failure - the FINN-AKVA study

Professor Marjatta Leirisalo-Repo
15 000

Behandling, livskvalitet, kostnader och prognos vid ledgångreumatism

Professor Ilmo Leivo
15 000

Nya prognostiska faktorer i huvud- och halscancer

Docent Johan Lundin
15 000

Texturanalys av cancervävnad med virtualmikroskopi

Docent Anders Paetau
20 000

Cerebral amyloid angiopati, neurodegeneration och demens

Professor Pertti Panula
15 000

Histamin H3 receptorn och interaktioner mellan histamin och dopamin i alkoholbeteende

Docent Heikki Repo
20 000

Systemisk inflammation. Patogenes med särskilt beaktande av leukocyter-nas intracellulära signaleringsprofil

Professor Per Rosenberg
30 000

Anestesi för dagkirurgisk öppen ljumskbråcksplastik

MD Markus Skrifvars
15 000

Intensivvård av patienter med traumatisk hjärnskada – Resultat, kostnadseffektivitet och effekten av hög fraktion av syre i inandningsluften och bruk av hormonet erythropoietin på överlevnad

Professor André Sourander
17 000

Familjabaserat preventions- och vårdprogram för beteendestörningar hos små barn

Professor emeritus Ulf-Håkan Stenman

20 000

Diagnostiska och prognostiska metoder för prostatacancer

Docent Ilkka Tikkanen
20 000

Nya mekanismer och behandlingen av hjärtsvikt

Docent Tiinamaija Tuomi
20 000

Betydelsen av GAD-antikroppar, typ 1 släkthistoria samt typ 1- och typ 2-diabetesgener för utvecklingen av diabetes i vuxen ålder

MKD Pauliina Tuomikoski
15 000

Postmenopausal hormonterapi och risken för ickemaligna sjukdomar hos finländska kvinnor. Nationell registerbaserad forskning

Professor Bjarne Udd
20 000

Welanders distala myopati (WDM) - utredning av den molekylärbiologiska patogenesen

Professor Outi Vaarala
20 000

IL-17 immunitet vid typ 1-diabetes

Docent Kristian Wahlbeck
15 000

Förväntad livslängd och psykisk ohälsa i Norden

Docent Elisabeth Widén
15 000

Pubertetsutvecklingens tempovariation – Identifiering av mutation som förorsakar försenad pubertet i finländska familjer

Professor Karl Åkerman
8 700

Ca²⁺ permeabla jonkanaler- roll vid neurala progenitorers migrering

SUMMA 675 350

DOKTORANDSTIPENDIUM

Docent Kristiina Aittomäki
/FM Maria Sandbacka

9 600

Reproduktionsgenetik

Professor Leif C. Andersson
/M.Sc. Ji Jiang

19 000

Stanniocalcin-2 binder hemoxygenas-1: fysiologisk och patologisk betydelse.

TF Professor Carl Blomqvist
/ML Kirsi Santti

9 600

Precisering av prognos och individualiserad adjuvantbehandling vid mjukdelssarkom

Professor Christian Ehnholm
/M.Sc. Marius Robciuc

9 600

Angiopietin-liknande proteiners roll i regleringen av plasmalipider och energiomsättning

Professor Johan Eriksson
/Mag. i hälsovård Sirpa Soini

19 000

Vilken är hemligheten bakom en lyckad viktninskning ?

Docent Ove Eriksson-Rosenberg
/M.Sc. Cascone Annunziata

4 800

Signaleringsmekanismer från cellkärnan till mitokondrien vid DNA skada – en expressrutt till apoptos?

Professor Jukka Finne
/FM, NaK Maria Skog

18 996

Polysialinsyra – molekylär grund för reglering och uttryck

Professor Per-Henrik Groop
/ML Nina Tolonen

17 600

Lipidprofilens betydelse för mikro- och makrovaskulära komplikationer hos typ 1-diabetiker

Docent Caj Haglund
/ML Tuomas Kaprio

3 200

Binjurebarktumörer

Docent Caj Haglund
/ML Mirkka Pennanen
8 000

Glykomikförändringar i kolorektal cancer

Docent Irma Järvelä
/M.Sc. Katri Kantojärvi
9 600

Molekylärgenetiska förändringar i autismspektrets sjukdomar

Professor Eija Kalso
/MK Tuomas Lilius
4 200

Opioidtolerans och hyperalgesi: rollen av glia och morfinets metaboliter

Docent Eija Kalso
/OK Viljami Jokinen
3 600

Opioidtolerans och hyperalgesi: rollen av glia och morfinets metaboliter

Professor Juha Kere
/FM Mari Tervaniemi
9 600

Patobiologi och benägenhetsgener av psoriasis

Professor Jorma Keski-Oja
/FM Hizhou Hu
9 600

Netrin-4:s roll i glioblastoma cellproliferation och invasion

Professor Yrjö T. Konttinen
/ML Vasily Stegaev
19 000

Histamin 4 receptorer vid Sjögrens syndrom

Professor Dan Lindholm
/FM Doi Thi Hai
19 000

Regleringen av lipoproteinreceptorer och blodfetter i makrofager och leverceller: FGF21:s och MSAP:s roll

Docent Marita Lipsanen-Nyman
/ML Susann Karlberg
9 600

Mulibrey nanism – en modellsjukdom för infertilitet och utvecklingen av tumörer

Docent Dan Nordström
/Prov. Kalle Aaltonen
9 600

Effekten av biologiska anti-reumatiska läkemedel (cytokin/lymfocyt-modulatorer) vid reumatoid artrit och andra reumatiska sjukdomar

Professor Pertti Panula
/FM Svetlana Semenova
19 000

Tyrosinhydroxylas 2 och dess roll i sebrafiskmodeller av neurologiska sjukdomar

Professor Annamari Ranki
/FM Pilvi Maliniemi
19 000

Inflammation, navigator protein NAV3 och cancer

Professor Bjarne Udd
/FM Sini Penttilä
19 000

Sent debuterande spinal motorisk neuronopati (LOSMoN) - positionell kloning av sjukdomsgenen och mutationen

Docent Carina Wallgren-Pettersson
/FM Minttu Marttila
9 600

Patogenetiska studier av kongenital nemalinmyopati och liknande sjukdomar

Professor Karl Erik Åkerman
/FM Linda Jansson
9 600

Ca²⁺ permeabla jonkanaler vid differentiering av neuronala progenitorer

SUMMA 289 396

TOTAL SUMMA 1 009 046