

FORSKNING – SYRINGOMYELI

TEXT: Eliza Kajanus FOTO: Eliza Kajanus m fl



SYRINGOMYELI

– forskning kastar nytt ljus över gåtan

Hälften av alla cavalier king charles spaniel över sex års ålder har nervsjukdomen syringomyeli – men inte alla får symptom. Nu visar ny forskning på genernas betydelse för att vissa hundar blir sjuka och andra inte. Forskningen har genomförts med stöd från Agria och SKK Forskningsfond.

Syringomyeli är en ärftlig, obotlig nervsjukdom som i vissa fall orsakar kronisk smärta. Den förekommer hos flera mindre raser, men det är framför allt en ras som förknippas med SM – cavalier king charles spaniel.

Sjukdomen innebär att vätskefyllda håligheter bildas i ryggmärgen, vilka påverkar nervbanorna upp till hjärnan. Håligheterna kallas för syrinxer och det är de som givit sjukdomen dess namn. Ordet syrinx känns igen från engelskans syringe, spruta, som ju också är ett slags vätskefyllt hålrum.

Hos människan har syringomyeli varit en känd sjukdom i över 400 år. Hos hund uppmärksammades den första gången i England i slutet av 1990-talet. Något årtionde senare fick man upp ögonen för syringomyeli även i Sverige.

När BBC 2008 visade sin omtalade film Pedigree Dogs Exposed var syringomyeli en

av de sjukdomar som skildrades. Hundar som skrek, vred sig plågor och inte kunde gå väckte fasa och avsky världen över och bidrog till att skapa opinion mot hård exteriöravel. Syringomyeli, ofta kallad SM, fick snabbt rykte om sig att vara en av mest förfärliga sjukdomar som finns.

Men den bilden vill inte Maria Søndergaard Thøfner, veterinär som forskat kring sjukdomen vid Institutet för klinisk veterinärmedicin vid Köpenhamns universitet sedan 2013, hålla med om.

– De fall som visades i BBCs film är de värsta av de värsta. Men det finns en ganska stor grupp med hundar med syringomyeli som med rätt behandling kan leva ett gott liv, säger hon med eftertryck.

I juni 2019 doktorerade Maria Søndergaard Thøfner med Nordens första avhandling om syringomyeli, där hon undersökt sjukdomens

förekomst, arvbarhet, vävnadspåverkan och behandling, samt metoder för att mäta smärta hos hund. Utöver detta har hon bidragit till att genomföra en genomstudie på cavalier king charles spaniel, som finansierats med hjälp av Agria och SKK Forskningsfond.

Målet med forskningen är att hjälpa drabbade hundar till ett bättre liv, men också att generera kunskap för att kunna förebygga sjukdomen i framtiden.

– Det finns hundar som har syringomyeli men som inte visar symptom – så kallade kliniskt tysta fall. Det är en av gåtorna med sjukdomen som jag hoppas kunna sprida ljus över.

Samtidigt kan ny kunskap om syringomyeli även komma andra hundar till godo. För SM leder i många fall till kronisk smärta, något som av olika orsaker drabbar många andra hundar också.

Det har diskuterats om syringomyeli kan ha ett samband med cavalierens runda skullform, men detta har inte kunnat beläggas i forskning. Foto: Eliza Kajanus

– Vi veterinärer är duktiga på upptäcka och behandla akut smärta, till exempel vid operationer och skador. Kroniska smärtor är en betydligt större utmaning. Vi vet mindre om orsaken till att de uppstår och hur man identifierar dem hos våra patienter. Dessutom är de medicinska behandlingsmöjligheterna begränsade. Detta, liksom att SM och kronisk smärta förekommer även hos människan, gjorde att jag bestämde mig för att forska om just den här sjukdomen, säger Maria.

Hjärnan pressas ut

Bakgrunden till syringomyeli hos cavalier king charles spaniel är en missbildning i skallen, som innebär att den bakre skallgroten är underutvecklad. Effekten blir att utrymmet för lillhjärnan inte riktigt räcker till. Anomalin kallas för Chiari-malformation eller occipital hypo- eller dysplasi och kan konstateras hos 99 procent av alla cavalierer som undersöks med magnetkamera.

När lillhjärnan inte får plats i kraniet pressas den bakåt mot stora nackhålet, något som i sin tur stör hjärn-ryggmärgsvätskans flöde. Som en konsekvens bildas vätskefyllda håligheter i ryggmärgen – syrinxer – och sjukdomen syringomyeli är ett faktum.

Att lillhjärnan delvis pressas ut från skallen låter dramatiskt, men Maria Søndergaard Thøfner poängterar att det är en process som sker långsamt och pågår under lång tid. Skulle hela lillhjärnan tryckas ut plötsligt, som till exempel vid ett trauma, skulle det ha fatala konsekvenser för hunden, understryker hon.

– Nervsystemet är fascinerande! Det kan anpassa sig efter långsamma förändringar. Annars skulle hundarna inte kunna leva med en sjukdom som SM, säger hon.

De första tecknen på SM dyker vanligen upp när hunden är mellan ett och tre år. Tidig debut innebär ofta allvarigare symptom och snabbare sjukdomsförlopp. ”Spökkliningar” är det mest klassiska symptomet: att hunden kliar sig intensivt – utan att nudda kroppen. Kliandet är ofta ensidigt och riktar sig typiskt mot huvudet, skuldran, nacken och halsen och kan öka när hunden är fysiskt aktiv eller upphetsad. Förr kallades detta kort och gott för ”cavalierkläda”.

Därutöver förekommer en lång rad andra symptom, bland annat vinglighet och skolios. Sjukdomen kan också yttra sig i form av beteendeförändringar. Hunden kan visa ovilja mot att bli klappad, borstad eller bära halsband. I riktigt allvarliga fall kan den plötsligt skrika till.

– Att undvika beröring är verkligen inte likt cavalieren. Det är ju en väldigt social hund, säger Maria, som undersökt runt 120 hundar, friska som sjuka, under sitt forskningsprojekt.

En del hundar med SM kan reagera negativt på höga ljudnivåer, till exempel när gäster kommer på besök. Hundar som undviker promenader i starkt solljus, regn eller stark bläst förekommer också. Maria minns en hund som brukade älska att simma men nu vill inte vilt gå i vatten mer.

– Sjukdomen tycks förändra känselintet, så att det som förr var angenämt blir till ett smärtskapande stimulus. Det känner vi igen från människor med SM. De kan till exempel vittna att det kan göra ont att få en kram av sitt barn.

Smärta – en subjektiv känsla

Diagnosen SM ställs med hjälp av magnetkameraundersökning av hjärnan, lillhjärnan



Maria Søndergaard Thøfner är veterinär och smärtforskare. 2019 disputerade hon med Nordens första avhandling om syringomyeli. Foto: Eliza Kajanus

och ryggmärgen. Undersökning av veterinär och hundägarens observationer är också mycket viktiga, eftersom magnetkameraundersökning bara visar om syrinxer förekommer och hur stora de är – men hunden kan som sagt ha syrinxer utan att ha symptom.

Hos människor med SM är kronisk nervsmärta det främsta besväret. En brännande, svidande smärta, känselbortfall eller överkänslighet samt stark huvudvärk återkommer i många patientbeskrivningar.

Enligt Maria kan man anta att den typiska klådan och beteendeförändringarna är hundens sätt att hantera nervsmärta. Men exakt hur hunden upplever sin sjukdom vet man inte. Hundar visar som bekant inte heller alltid att de har ont.

– Hos människor kan man mäta hur ont en individ har bland annat med hjälp av smärtskalor, men hos hunden är det svårt, säger Maria, som undersökt detta i sin avhandling.

– Det vi kunnat se är att hundar reagerar väldigt olika på samma stimulus, eller annorlunda uttryckt att smärta är en subjektiv upplevelse även hos hunden.

Men hur kommer det sig att en sinnessupplevelse som en kärleksfull klapp kan vändas till sin motsats? I samarbete med neurologer vid Dansk smärtforskningscentrum vid Århus universitet undersökte Maria ryggmärgsvävnad hos femton cavalierer, som avlivats på grund av syringomyeli. Ågarna hade donerat sina hundars kroppar till forskningen. Studierna gav helt nya insikter i sjukdomen:

– När syrinxen bildas i ryggmärgen tränger den undan nervvävnaden i den grå massan så att nervcellerna dör. En del av de signaler som kommer från känselkropparna i huden har då ingen mottagare i ryggmärgen längre. Det kan leda till känselbortfall, eller till att nervsignalerna skickas vidare till andra nervceller längre



Syringomyeli går att behandla. Hunden på bilden ingick i det danska forskningsprojektet och lever idag ett gott liv. Foto: Dorthe Væver Andersen



Syringomyeli, SM, är en ärftlig, obotlig nervsjukdom som drabbar flera olika småhundsraser, främst cavalier king charles spaniel och griffon bruxellois. Illustration M Davidson.

in i nervsystemet – som missförstår dem. Det är därför till exempel en klapp eller en regndroppe verkar upplevas som smärtsam. Kroppen tolkar signalerna fel, och nu har vi hittat en del av förklaringen till varför det sker, framhåller Maria.

80 procents arvbarhet

Hur vanlig är då syringomyeli? En brittisk studie visar att 50 procent av alla hundar som magnetkameraundersöks inför avel har SM vid sex års ålder – men det säger alltså inget om huruvida de har några symptom.

För att få en bild av sjukdomens utbredning i Danmark följde Marias huvudhandledare professor Mette Berendt och hennes forskargrupp en hel årskull cavaliervalpar genom livet. Vid sex års ålder hade 15 procent utvecklat symptomatisk syringomyeli.

Den höga förekomsten antyder att det finns ärftliga komponenter bakom sjukdomen. För att undersöka arvbarheten genomförde forskarna en så kallad valpkohortstudie av åtta cavalierkullar, där minst en valp per kull hade symptom på SM. Av de 22 hundar i studien som magnetkameraundersöktes hade samtliga underutvecklade skallgrop, och syrinxer fanns hos alla hundar utom en. Av dessa visade 60 procent symptom på SM. De övriga 40 procenten var symptomfria trots sina syrinxer – de var kliniskt tysta fall.

– Vi har beräknat arvbarheten för symptomatisk SM till 80 procent. Den visar att det finns en stark genetisk faktor här, även om siffran kan vara lite i överkant, säger Maria, som berättar att man från tidigare studier vet att två friska föräldrar kan få både friska och sjuka valpar i samma kull.

Mer om hur sjukdomen nedärvs är för närvarande inte känt.

Maria och de andra forskarna följde kullarna i valpkohortstudien i elva år och kunde konstatera att hundar som när de var sex år inte hade fått några symptom hade mycket goda chanser att förbli symptomfria livet ut – trots sina syrinxer. Endast en insjuknade efter sex års ålder. Av dem som avlivades var SM orsaken i 20 procent av fallen.

Hur vanlig syringomyeli är hos cavalier king charles spaniel i Sverige är inte känt, men rasklubben Cavaliersällskapet arbetar med att kartlägga förekomsten hos den svenska populationen.

Unik genomstudie

Den höga arvbarheten som kom fram i valpkohortstudien utgjorde språngbrädan till det som Maria betecknar som en av de två viktigaste undersökningarna: genomstudien.

Tidigare genetiska studier av syringomyeli, utförda av andra forskare, har fokuserat på gener associerade med syrinxens storlek, men då inte skilt på hundar med respektive utan symptom.

Maria, professor Mette Berendt och forskargruppen kring Merete Fredholm, professor i husdjursgenetik vid Köpenhamns universitet, genomförde istället en studie som tog det hela ett steg längre: att hitta den genetiska orsaken till SM-relaterad nervsmärta genom att jämföra genomet hos hundar med symptom med genomet hos friska kontroller. Studien har möjliggjorts genom bidrag från Agria och SKK Forskningsfond.

54 cavalierer med symptom och 38 utan valdes ut till studien. Inför den genetiska analysen fick alla 92 hundarna genomgå en noggrann veterinärundersökning och en magnetkameraundersökning, i syfte att fastställa att de var placerade i rätt kategori: som fall eller som kontroll.

Tillvägagångssättet var både arbetskrävande – och unikt. Ingen tidigare genomstudie har byggt på hundar som varit kliniskt karaktäriserade som friska eller sjuka.

– Styrkan i vår studie är att den är baserad på den kliniska fenotypen, alltså hur sjukdomen yttrar sig, sammanfattar Maria.

Hundarnas arvs massa analyserades sedan i en helgenomstudie, en så kallad ”gwas” (genom wide association study), där hela DNA-kedjan hos var och en av de 92 cavaliererna ”damm-sögs” på jakt efter genetiska skillnader mellan friska och sjuka.

Resultaten visar att det finns ett område i genomet som verkar spela en betydande roll för uppkomsten av SM-relaterad nervsmärta. Forskarna fann tre olika platser, så kallade ”snippar”, där en endaste nukleotid (DNA-kedjans minsta byggsten eller ”bokstav”) skiljer arvs massan hos olika hundar åt. Den intressantaste av de tre ”snipparna” ligger i en gen som har betydelse för utvecklingen av nervsystemet och kan därmed tänkas spela en viktig roll för SM-framkallad nervsmärta.

– Om vi kan finna de exakta gener som berättar varför vissa hundar får symptom och andra inte, då innebär det en jättepote ntial för det förebyggande arbetet. På längre sikt kan man tänka sig ett gentest som kan användas för att identifiera individer med hög risk för



Runt hälften av alla cavalier king charles spaniel har syringomyeli – men bara en del av dem får symptom. Arvbarheten för symptomatisk syringomyeli beräknas till 80 procent. Foto: CC BY-SA 4.0

att utveckla symptomatisk syringomyeli, så att man kan ta hänsyn till detta i aveln, säger Maria, som dock understryker att resultaten först behöver bekräftas med vidare studier av de så kallade ”kandidatgenerna” som hon och hennes kollegor funnit.

– Kan vi identifiera exakt vilka gener som orsakar symptomatisk syringomyeli innebär det samtidigt att vi har möjlighet att forska fram läkemedel riktade specifikt mot nervsmärtor som orsakas av denna sjukdom, säger hon.

Etiskt svårt testa läkemedel

Syringomyeli hos människan beror, precis som hos hunden, vanligen på att kraniet är underutvecklat, men sjukdomen kan även uppstå av andra orsaker. För att minska besvären brukar man ofta operera kraniet hos patienten. Hos hund däremot ger operation bara kortsiktiga resultat, då en stor del av hundarna återfår sina symptom. Hunden är därför hänvisad till mediciner för att minska besvären, men inregistrerade läkemedel för att behandla kronisk smärta hos djur saknas i Danmark.

I sådana fall har veterinärer rätt att sätta in läkemedel utvecklade för människor. Ett av dessa är pregabalin, en epilepsimedicin som även har effekt mot nervsmärta. För att vetenskapligt testa om läkemedlet fungerade på hund genomförde Maria med flera forskare en behandlingsstudie på tolv hundar med symptomatisk syringomyeli. Halva gruppen fick först medicin i 25 dagar och därefter placebo lika länge; för den andra halvan var ordningen den omvända.

En studie med denna design är den starkaste kliniska läkemedelsprövningen man kan göra, framhåller Maria. Varje hund fungerar här som sin egen kontroll, vilket ger säkrare resultat än om man har två olika grupper av patienter, där en endast får läkemedel och den andra endast placebo.

Men upplägget innebar stora etiska utmaningar:

– Vi hade enormt mycket diskussioner. Kunde vi försvara att hundarna under nära en månad inte fick den behandling vi antog de behövde? Det gällde i synnerhet gruppen som började med medicinen och som alltså skulle riskera att få tillbaka sina symptom när de därefter fick placebo.

På människor är sådana här så kallade randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade övervakningsstudier vanliga. Men människor kan, i motsats till hundar, delta av fri vilja.

– Mitt argument var att om vi gör detta nu, en enda gång, så kan pregabalin fungera som referensmedicin för hund för all framtid. Då behöver man aldrig göra placebostudier på hundar med denna typ av smärta igen, fastslår Maria, som poängterar att både hundägarna och hon själv hade möjlighet att när som helst dra tillbaka en hund från studien, utifall de bedömde att den behövde smärtstillande läkemedel eller annan behandling.

Under tiden som studien pågick visste varken hon eller hundägarna vilka hundar som fick medicin och vilka som placebo. Men hundarna själva avslöjade vilken grupp de tillhörde:

– Redan efter några dagar hörde ägare av sig och sa: ”Nu får min hund medicin. Jag märker

det! Klådan är i princip borta, och hunden vill den bli klappad och sova i sängen igen. Den gömmer sig inte längre under soffan och den vill gå ut.” Det var fantastiskt, säger hon med värme i rösten.

Effekten av behandlingen mättes i antalet kli-attacker under fysisk aktivitet, såväl före som under behandlingen. Och resultaten övertygade: Medicinen reducerade kliattacker med 84 procent.

– Pregabalin bromsar den felkommunikationen som uppstår av att nervvävnad dött. Effekten blir att beröring som kändes smärtsam förut inte gör det längre.

Nytta för människan

Forskningen har en uppenbar nytta för hunden – men i förlängningen gynnar den även människan. Om det kan bekräftas att de kandidatgener som man har identifierat i den genetiska studien har inflytande på utvecklingen av symptomatisk syringomyeli kan man jämföra om dessa gener också har någon betydelse för utvecklingen av motsvarande sjukdom hos oss. För även människan kan ha SM utan symptom.

Hunden kan dessutom fungera som brygga mellan laboratoriedjur och människa vid utvecklingen av smärtstillande läkemedel.

– Hos laboratoriedjur, som råttor till exempel, framkallas skador på nervsystemet på konstgjord väg, men det stämmer inte nödvändigtvis överens med hur skadad nervvävnad ser ut hos människan. Det är en av förklaringarna till varför många smärtstillande läkemedel inte fungerar som tänkt i behandlingsstudier på människan, förklarar Maria.

– Hos cavalier king charles spaniel däremot uppkommer SM spontant. Genom att studera hundarnas ryggmärgsvävnad kan vi bland annat undersöka hur skadorna på



Syringomyeli innebär att vätskefyllda håligheter bildas i ryggmärgen, så kallade syrinxer, som orsakar nervsmärta. Foto: Wikimedia Commons, Localpups/CC-BY 2.0

nervvävnaden och cellernas reaktioner på dessa skador ser ut, när de orsakas av en långsamt framskridande sjukdom istället för av en tillfogad skada. Studier av hund ger en inblick i mekanismerna bakom kronisk smärta som vi inte kan få genom studier på försöksdjur.

Råd till uppfödare och hundägare

Framöver hoppas Maria tillsammans med genetikforskare kunna dyka ner djupare i det identifierade genetiska kandidatområdet för att kartlägga sambanden med sjukdomsutvecklingen. Att förfina behandlingen är också angeläget, eftersom pregabalin ger biverkningar, bland annat trötthet, ökad hunger och i början av behandlingen även vinglighet. En utmaning till: att undersöka varför unga hundar kan visa symptom på SM – trots att den inte har någon syrinx.

KORT OM SYRINGOMYELI

Syringomyeli, SM, är en ärftlig, obotlig nervsjukdom som drabbar flera olika småhundsraser, främst cavalier king charles spaniel och griffon bruxellois.

Sjukdomen innebär att det bildas vätskefyllda hålrum i ryggmärgen, syrinxer, som förstör nervvävnaden.

Det mest typiska symptomet är klåda i hals-, nack- och huvudregionen. Hunden kan också undvika beröring i form av till exempel klappar eller borstning eller visa ovilja mot att gå ut i regn eller stark bläst. Symptomen tros bero på nervsmärta. Även skolios, vinglighet och andra sjukdomsuttringar förekommer.

Sjukdomen debuterar vanligen före tre års ålder men kan dyka upp i alla åldrar. Diagnos ställs med hjälp av klinisk undersökning, magnetkameraundersökning och kunskap om hundens beteende i vardagen.

Det finns hundar som har konstaterade syrinxer men inte visar några symptom, så kallade tysta fall.

15 procent av de danska cavaliererna har symptom på syringomyeli vid sex års ålder. Sjukdomsförekomsten bland svenska hundar är ökad.

Arvbarheten för SM beräknas till 80 procent. Arvsgången är ökad. Agria och SKK-finansierade studier visar att sjukdomen har genetisk bakgrund.

SM behandlas med smärtstillande medicin. Behandlingen är livslång.

Källa: Maria Sondergaard Thofner och Cavaliersällskapet

Vilka råd vill du, utifrån det vi vet idag om syringomyeli, ge till uppfödare av de drabbade raserna?

– Använd aldrig en symptomatisk hund och fatta forskningsbaserade avelsbeslut, säger Maria, och hänvisar till rasklubben Cavalier-sällskapetets avelsrekommendationer.

Och till hundägarna?

– Var uppmärksam på beteendeförändringar och på klåda, men kom ihåg att inte all klåda beror på syringomyeli. Det är väldigt viktigt att påpeka! SM-sjuka hundar kliar sig alltid mot stället där syrinxen sitter, främst huvud, hals, nacke och rygg. Om klådan riktar sig någon annanstans, till exempel mot nosen, öronen eller svansen så är det troligen fråga om en annan åkomma.

Och skulle hunden verkligen få diagnosen syringomyeli så är det i de flesta fall ingen dödsdom, betonar Maria:

– Med rätt behandling kan hunden trots allt få en god livskvalitet.



Pernille Keller, Köpenhamn, med cavalier king charles spaniel Birkedals Ib, tre år.

”När Ib var runt ett år gammal började det att rycka i hans bakben när han låg ner. Jag upplevde det som reflexer och rörelser han inte kunde kontrollera. Han hade svårt att finna ro och skiftade ofta ställning. Då dök misstanken upp att han hade syringomyeli.

När Ib fick sin diagnos hade jag blandade känslor: både en slags lättnad och en stor sorg. På den tiden visste jag inget om möjligheter till behandling eller vilka konsekvenser sjukdomen har.

Idag behandlar vi Ib med Pregabalin. Läkemedlet har god effekt och hans livskvalitet är bra. Medicineringen har gjort att aptiteten ökat, men vi reglerar hans kost noggrant och ser till att han får ordentligt med motion så att han kan fortsätta att vara en snygg, slank och muskulös cavalier king charles spaniel.”

ANNONS

Smärta – en viktig överlevnadsfunktion

Förmågan att kunna känna smärta är en viktig överlevnadsfunktion. Den talar om för oss att något är fel så att vi ska undvika det som orsakar smärtan eller göra skadan värre. Man skiljer mellan olika typer av smärta, beroende på vad som orsakar den, bland annat:

- > **Vävnadssmärta** (nociceptiv smärta), den vanligaste formen av smärta som uppstår till exempel vid klobrott, muskelbristning eller skärsår. Vävnadssmärta beskrivs ofta som molande eller bultande, och känns på det stället där skadan sitter.
- > **Nervsmärta** (neuropatisk smärta) orsakas av skador eller sjukdomar i det centrala eller perifera nervsystemet (hjärnan, ryggmärgen och nerverna), till exempel syringomyeli, diskbräck och diabetes. Människor med nervsmärta beskriver ofta en pirrande, stickande, ilande eller brännande känsla. Hur hunden upplever nervsmärta vet vi inte. Nervsmärta kan kännas på andra ställen än där skadan sitter. Nervsmärta är vanligen mer långvarig och svårare att behandla än vävnadssmärta.
- > **Idiopatisk smärta**, smärta där man inte hittar orsaken.

Ett annat sätt att dela in smärta är efter hur länge den pågår.

- > **Akut smärta** är övergående smärta, till exempel om man skär sig eller får en muskelbristning. Den akuta smärtan minskar vanligen i takt med att skadan behandlas och läker.
- > **Kronisk smärta** är långvarig smärta. Hos människan räknas smärta som kronisk om den varar i mer än tre månader, hos hund om den varar mer än en månad. Uppskattningsvis runt 20 procent av alla hundar lider av kronisk smärta, men tyvärr kan det vara svårt att upptäcka att hunden har ont. Beteendeförändringar kan vara ett sätt för hunden att visa smärta. Troligen underdiagnosticeras kronisk smärta såväl hos människor som hos djur.



Hos de flesta djur, inklusive människan, är förmågan att känna smärta viktig för överlevnaden. Nakenråttan, som lever i Afrika, kan däremot knappt känna smärta i huden. Skälet tros vara att den använder sin hud för att navigera sig runt i de trånga underjordiska gångarna. Skulle det göra ont skulle den få svårt att röra sig i den miljön. Evolutionen har därför gjort att nakenråttan har betydligt färre smärtsensorer i huden än andra däggdjur.
Foto: Roman Klementschtz/CC BY-SA 3.0

Smärta är en högst subjektiv känsla, och objektiva sätt att mäta smärta finns ej. Det som en individ inte tycker gör särskilt ont kan vara fullständigt outhärdligt för en annan. Bara patienten själv kan ange eller skatta hur stark smärtan är.