

Central sensitisering bakom svårbehandlad specifik smärta

SMÄRTMEKANISM VID FIBROMYALGI KAN FÖRKLARA ÄVEN ORGANRELATERADE LÅNGVARIGA SMÄRTTILLSTÅND

Jan Lidbeck, med dr, specialistläkare, Multimodala smärtteamet, VE Råå, Helsingborg; knuten till Kunskapscentrum smärta, Region Skåne
 ● lidbeckjan@gmail.com

Centralt störd smärtmodulering är en viktig smärtförstärkande mekanism vid långvarig muskuloskeletal smärta (duration > 3 månader), som vid fibromyalgi (utbredd smärta), nackskadesyndrom och lumbago [1]. Detta har tidigare belysts i Läkartidningen [2-4] och sedan 2011 även i Läkemedelsboken [5]. Under senare år har ett ökande antal rapporter och litteraturoversikter [6, 7] beskrivit störningar i den centrala smärtregleringen även vid långvariga mer specifika smärttillstånd, till exempel svårbehandlad smärta vid kronisk pankreatit, kronisk prostatit, endometriosis och reumatoid artrit.

Här avses att kortfattat belysa begreppet centralt störd smärtmodulering (central sensitisering) och ge exempel på smärttillstånd relaterade till olika organspecialiteter (organrelaterad smärta) där centrala mekanismer anses spela en viktig roll.

Central sensitisering

»Central pain hypersensitivity« beskrevs 1983 av smärtforskaren Clifford Woolf, som rapporterade om smärtöverkänslighet efter trauma till följd av sensorisk signalförstärkning i det centrala nervsystemet [8]. Det numera oftast använda begreppet central sensitisering (central sensitisation) infördes av forskargruppen kring Clifford Woolf i slutet av 1980-talet [9]. Primärt avsågs endast sensitisering av neuron i ryggmärgens dorsalhorn [10] men central sensitisering används i dag som ett paraplybegrepp [11] för flera centralt smärtförstärkande mekanismer [7, 12], så även i denna översikt.

Med sensitisering avses överretbarhet för nociceptiva stimuli i perifera och/eller centrala neuron. Perifer sensitisering kan förekomma vid exempelvis posttraumatisk neuropatisk smärta (nervskada), muskelskada [13] eller annan perifer retning. Detta kan i sin tur leda till (central) sensitisering av neuron i ryggmärgens bakhorn. Abnorm känslighet för smärtstimuli kan även uppkomma i hjärnan, vilket visats med positronemissionstomografi (PET) och funktionell magnetkameraundersökning (fMRI) [14, 15].

Central sensitisering är en fysiologisk smärtförstärkande mekanism som är beroende av pågående afferent impulsflöde både vid akut och mer långvarig perifer retning. Den centrala smärtförstärkningen är normalt reversibel om den nociceptiva, neuropatiska eller inflammatoriska retningen upphör [16]. Men hos predisponerade individer tycks genetiska och emotionella/kognitiva faktorer kunna samverka med afferent inflöde [17] och leda

till irreversibelt ökad central smärtekänslighet och långvarig smärta.

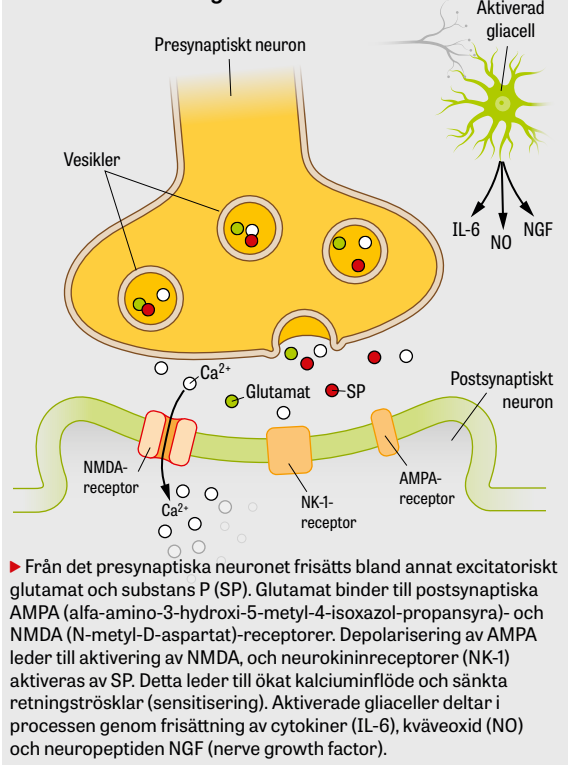
Den neurokemiska processen bakom central sensitisering är komplex. Förenklat antas afferent stimulering leda till synaptiskt inflöde i ryggmärgens dorsalhorn av olika neurotransmittorer och neuromodulatorer [18], bland annat glutamat och substans P (Figur 1). Aktivering av postsynaptiska NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorer [7] leder till sänkta retningströsklar (dorsalhornsensitisering) och ökad signalering i uppåtgående bansystem med förstärkt smärtupplevelse (Figur 2). Till detta har associerats symtom som abnorm ömhet (allodyni), abnorm smärta (hyperalgesi) samt smärta som kvarstår efter ringa perifer retning (delayed pain; efter-smärta) [19]. Även en neuroanatomisk ombyggnad har föreslagits som förklaringsmodell med aktivering av latent synapser och sensitisering av neuron inom angränsande dorsalhornssegment och/eller kontralateralt [20], vilket associerats till symtom som diffus smärtutstrålning (refererad smärta) och smärtspridning [7, 21].

Det bredare begreppet central sensitisering omfattar även störning i nedåtgående smärthämmande bansystem (Figur 2) som anses vara en mekanism bakom utbredd smärta, som vid fibromyalgi [11, 22]. Även nedåtgående smärtförstärkande (faciliterande) bansystem [23] har beskrivits utgående från cerebrala strukturer för affektiv och kognitiv kontroll [17, 24]. Emotionella faktorer har sålunda del i den centrala smärtförstärkningen [25]. Den intresserade hänvisas

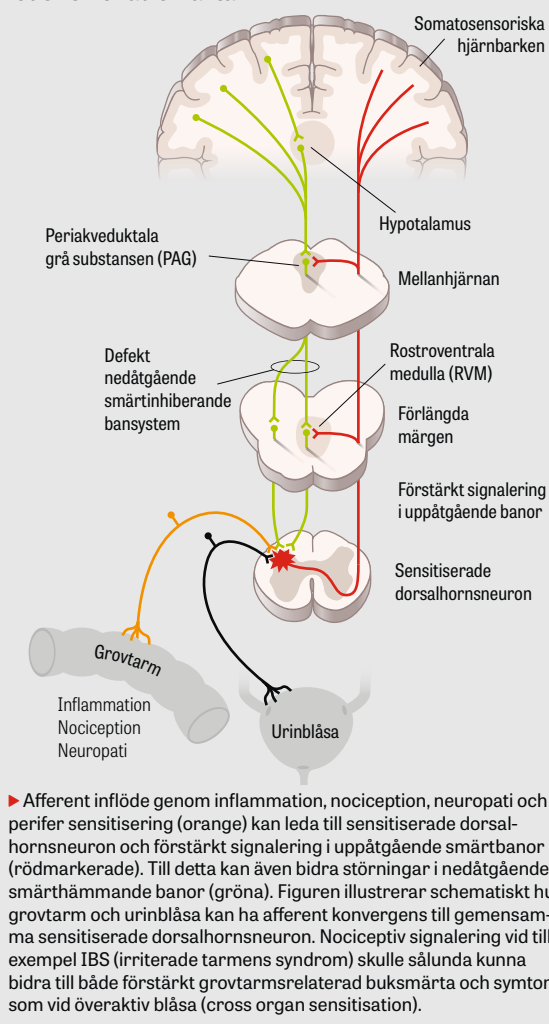
HUVUDBUDSKAP

- Central sensitisering är en förstärkande mekanism vid långvarig muskuloskeletal smärta. Ökat stöd finns för att central sensitisering kan bidra till även mer specifik långvarig organrelaterad smärta.
- Klinisk smärtdiagnostik kan ge vägledning för identifiering av central sensitisering när svårbehandlad smärta inte enbart kan förklaras av smärtgenererande faktorer i ett specifikt organ.
- Implikationerna är flerfaldiga. De omfattar bland annat behovet av breddad läkarutbildning i mekanismgrundad smärtdiagnostik. Identifiering av central sensitisering kan ge stöd till att avstå från omfattande utredningar och ingrepp, gör smärtpatienten mer begriplig och utgör grunden för ett bättre omhändertagande.

FIGUR 1. Sensitisering av dorsalhorna



FIGUR 2. Störd central smärtmodulering leder till ökad smärta



till mer utförliga översikter om centralnervösa mekanismer vid långvarig smärta [7, 21].

Diagnostik

Inom smärtvården används i dag klinisk symtom-baserad diagnostik för identifiering av olika smärtemekanismer inklusive central sensitisering [3, 26]. I rapporteringen om långvarig organrelaterad smärta och centrala sensitiseringsmekanismer har mer forskningsinriktade diagnosmetoder kommit till användning. En sådan är kvantitativ sensorisk testning, QST (quantitative sensory testing), där sänkta smärtrösklar för tryck, PPT (pressure pain thresholds), värme och kyla [27, 28] kan tala för central smärtekänslighet om andra orsaker (till exempel perifer neuropati) kunnat uteslutas. Andra metoder är påvisande av störd central smärthämning med utebliven smärtröskelhöjning vid smärtprovokation och undersökning med fMRI som visat på abnormt hög aktivitet i cerebrala smärtnätverk [29, 30].

Nedan ges några exempel på organrelaterade smärttillstånd inom olika specialiteter där central sensitisering rapporterats vara en sannolik smärtemekanism. En mer fullständig diagnosförteckning visas i Fakta 1.

Ortopedi

Lateral epikondylit. I en studie på smärtrösklar vid lateral epikondylit påvisades signifikant sänkta värden inte endast över armbågen utan även i halsryggen och underbensmuskulaturen [31]. Graden av sådan utbredd allodyni var relaterad till armbågssmärtans intensitet. Detta ansågs tala för att lokal nociception kan leda till utbredd smärtekänslighet förstärkt av centrala sensitiseringsmekanismer. I en större liknande studie hade sålunda nära hälften av patienter-

na utbredd smärta [32]. I ytterligare en kontrollerad studie påvisades sänkta smärtrösklar både i arm och ben [33], men i mindre grad, hos patienter med tecken på inflammatorisk epikondylit. En slutsats var att patienter med epikondylit skulle kunna subgrupperas beroende på inslaget av lokal inflammation eller graden av central sensitisering och ges olika behandling.

Inklämningssyndrom. Hos patienter med skuldersmärta betingad av subakromial inklämning (impingement) har sänkta smärtrösklar påvisats även på den friska sidan och på underbenet [34]. En signifikant andel patienter med tecken på preoperativ central sensitisering får kvarstående smärta efter operation [35]. Vid en systematisk litteraturgenomgång av skuldersmärtsyndrom (inklusive inklämningssyndrom) fanns stöd för att en undergrupp patienter utvecklade abnorm smärta till följd av central sensitisering [36]. Författarna konkluderade dock att ytterligare studier behövdes.

Urologi

Kronisk prostatit. Vid kronisk prostatit har sökandet efter lokalt smärtgenererande faktorer inte kunnat förklara behandlingsresistens eller det kroniska för-

FAKTA 1. Smärttillstånd

Exempel på svårbehandlade smärttillstånd där ett starkt inslag av central sensitisering ofta föreligger. Diagnoser relaterade till respektive organspecialitet.

NEUROLOGI:

- Huvudvärkssyndrom inklusive migrän [103, 104]

INTERNMEDICIN:

- Icke kardiella bröstsmärtor [105, 106]
- Irriterade tarmens syndrom (IBS)

NEUROKIRURGI:

- Cervikobrakialt syndrom (diagnostiserat som cervikalt diskbräck) [107-109]

KIRURGI:

- Postoperativ smärta [110-112]
- Kronisk pankreatit [113, 114]

ORTOPEDI:

- Nackskadesyndrom [115-117]
- Impingement
- Lateral epikondylit
- Karpaltunnelsyndrom [118, 119]
- Knäledsartros [120-122]
- Lumbago [123, 124]
- Postoperativt ryggsyndrom (failed back surgery syndrome) [125]

UROLOGI:

- Kronisk prostatit
- Överaktiv blåsa (interstitiell cystit)
- Recidiverande ureterkolik [126, 127]

GYNEKOLOGI:

- Vulvodyni
- Vestibulodyni
- Premenstruellt syndrom [128]
- Endometrios
- Andra bäckensmärttsyndrom [129]

REUMATOLOGI:

- Reumatoid artrit
- SLE (systemisk lupus erythematosus)

loppet [37]. Under senare år har centralt störd smärtmodulering beskrivits som en bidragande mekanism vid långvarig prostatit smärta [38]. I Läkartidningen har rapporterats att detta till del skulle kunna betingas av störd central smärthämning liknande den vid fibromyalgi [37]. Centrala sensitiseringsmekanismer vid kronisk urogenital bäckensmärtta har även belysts i en systematisk litteraturgenomgång [39].

Överaktiv blåsa. Som vid kronisk prostatit anses inte perifert nociceptiva faktorer kunna förklara behandlingsresistens eller smärtans kronicitet vid överaktiv urinblåsa (interstitiell cystit). Resultat från nyare rapporter har pekat på att central sensitisering kan spela en viktig roll [40-42]. I en kontrollerad studie påvisades suprapubisk segmentell hyperalgesi (motsvarande T 10-12), troligen förstärkt av spinal sensitisering [42]. Urinblåsa och tarm är närliggande organ med lik-

FAKTA 2. Undersökningsfynd som talar för starkt inslag av central sensitisering vid muskuloskeletal smärta [74].

- Smärta icke-proportionerlig till känd skada eller patologi
- Diffus smärtutbredning med allodyni och hyperalgesi
- Symtom på generell överretbarhet (hypersensitivitet) icke relaterad till muskuloskeletal systemet (till exempel abnorm känslighet för kyla, värme, stress, buller, ljud och lukt), verifierad med > 40 enligt Central sensitisation inventory [73].

Övriga icke obligata symtom: Domningar, hyperestesi, muskelsvaghet, koordinationsstörning, stelhet, kognitiva defekter, sömnstörning, svullnadskänslor med varierande symtomintensitet.

Neuropatisk smärta definierad enligt internationellt konsensus [130] ska vara exkluderad.

FAKTA 3. Smärtsyndrom där central sensitisering kan ha stor betydelse (centrala sensitiseringsyndrom, CSS) [77, 78].

- Generell smärta/fibromyalgi
- Nack-skulderyndrom
- Kronisk huvudvärk
- Temporomandibulärt smärtsyndrom
- Irritabel kolon
- Premenstruellt syndrom
- Interstitiell cystit/överaktiv blåsa
- Posttraumatiskt stressyndrom

nande funktioner och innervering, och runt en tredjedel av patienter med överaktiv blåsa är även drabbade av IBS (irriterade tarmens syndrom) [43]. Denna samsjuklighet har kopplats till en gemensam patofysiologi vid svårbehandlad smärta (cross organ sensitisation) [44-46], där blåsa och tarm kan ha neurogen afferent konvergens till gemensamma dorsalhornsneuron (Figur 2) [41]. Långvarig smärta vid överaktiv blåsa antas sålunda kunna leda till svår smärta även vid IBS genom sensitisering av gemensamma spinala neuron (viscero-visceral hyperexcitabilitet).

Gynekologi

Vulvodyni. I en aktuell litteraturöversikt [47] över studier på medicinskt oförklarlig smärta vid kronisk vulvodyni och vestibulodyni sammanfattades att smärtan till väsentlig del kunde betingas av perifer och central sensitisering. Vid en annan litteraturgenomgång [48] av rapporter om sänkta smärttrösklar vid kronisk bäckensmärtta fann man utbredd och ökad smärtekänslighet i hud och muskulatur över områden med refererad smärta, i urinblåsan och grovtarmen samt i hud och muskulatur utanför det lokala smärtområdet.

Endometrios. Även hos patienter med endometrios har smärtintensiteten rapporterats vara oberoende av aktiviteten eller utbredningen av påvisad endometrios

[49]. Flera studier har visat på låga smärtrösklar relaterade till inverkan av centrala sensitiseringsmekanismer [50-52]. I en kontrollerad studie undersöktes visceral smärtöverkänslighet genom smärtprovokation med rektal ballongdilatation på patienter med olika grad av verifierad endometriosis [50]. Sänkta smärtrösklar påvisades i patientgruppen men inte hos de friska kontrollerna. Detta tolkades som att visceral smärtöverkänslighet är vanlig vid endometriosis. I en annan studie med distal smärtestimulering (injektion av hyperton koksaltlösning i handen) rapporterade endometriospatienter högre smärtintensitet och större smärtutbredning än de friska kontrollerna [53].

Gastroenterologi

IBS. Visceral smärtöverkänslighet och central sensitisering relaterad till IBS har redan omnämnts. Låga smärtrösklar vid rektal smärtestimulering, refererad smärtutstrålning, utbredd hudöverkänslighet (dys-estesi) och muskulär hyperalgesi har beskrivits hos patienter med IBS [54-56]. En del patienter uppfyller även diagnoskriterierna för fibromyalgi [57, 58], och som vid fibromyalgi tycks störd central smärthämning ha betydelse för den abnorma smärtupplevelsen [59]. Perifer nociception efter exempelvis tarminfektion med ändrad tarmflora [60] skulle kunna trigga igång sensitiseringsprocessen. En mer utförlig översikt av perifera och centrala smärtemanismer vid funktionella mag-tarmsyndrom har nyligen presenterats [61].

Reumatologi

Reumatoid artrit. Vid reumatoid artrit anses inflammatorisk artrit smärta kunna förstärkas av central sensitisering och därmed försvåra bedömningen av den reumatiska sjukdomsaktiviteten [62]. En svensk studie av patienter med reumatoid artrit med lång sjukdomsaktivitet (>5 år) påvisade allodyn i även över smärtfria områden [63]. I en systematisk litteraturoversikt ansågs det svaga sambandet mellan sjukdomsaktivitet och smärta jämte påvisad utbredd hyperalgesi över smärtfria områden tala för smärförstärkning genom centrala mekanismer [64]. Däremot fann man inget stöd för att störd central smärthämning eller kognitiv/affektiv sensitisering spelade någon roll för smärtupplevelsen. Andra översikter har beskrivit central sensitisering vid samsjuklighet mellan reumatoid artrit och fibromyalgi, och prevalensen för fibromyalgi hos patienter med reumatoid artrit har rapporterats vara runt 15 procent [65]. Utbredd smärta vid andra inflammatoriska bindvävssjukdomar, särskilt SLE (systemisk lupus erythematosus), har även associerats till central sensitisering och fibromyalgi [66].

DISKUSSION

Några viktiga implikationer relaterade till central sensitisering och långvarig organrelaterad smärta diskuteras nedan.

Stort utbildningsbehov. I dag är det mer regel än undantag att långvarigt smärtdrabbade patienter remitteras till smärtvården först efter frekventa vårdkontakter, upprepade utredningar och fruktlösa behandlingsför-

sök. Ibland har operativa ingrepp lett till ökat smärtilidande. Inom smärtvården görs regelmässigt mekanismgrundad smärtdiagnostik för att differentiera mellan nociceptiv, neuropatisk och psykogen smärta och smärförstärkning genom central sensitisering [3, 26]. Oftast finner man belägg för att central sensitisering är den dominerande smärtemanismen och att kliniska tecken på detta funnits längre tillbaka i sjukhistorien men blivit förbisedda i sjukvården som helhet.

Många smärtpatienters lidande skulle kunna hanteras bättre med ökade kunskaper om att långvarig smärta inte enbart betingas av sjukdomsprocesser i ett specifikt organ [49, 50]. Det behövs en breddad professionell utbildning i smärfysiologi och mekanismgrundad smärtdiagnostik [67-69], men ännu saknas en strukturerad smärtekurs i läkares grundutbildning, och de systematiska fortbildningarna är få [70]. Smärtläkarföreningen har dock under senare år tagit kraftfullt initiativ till förbättrade akademiska smärtutbildningar [71].

Förenklad klinisk smärtdiagnostik. Även med utökade kunskaper är det inte troligt att mer avancerade tekniker för mekanismbaserad smärtdiagnostik kommer att användas inom organspecialiteterna. I stället krävs enklare och mindre resurskrävande metoder. För långvarig muskuloskeletal smärta har en sådan tidigare beskrivits i Läkartidningen [3] och har fått ökad relevans efter validitetsstudier av kliniska symptom associerade till central sensitisering [72]. Ett diagnostiskt screeninginstrument med hög reliabilitet och validitet (Central sensitisation inventory) har nyligen beskrivits [73], och en aktuell multicenterstudie [74] har tagit fram diagnostiska kriterier för central sensitisering (Fakta 2). Liknande metodik har föreslagits vid svårdiagnostiserad osteoartrossmärta [75] och reumatologiska sjukdomar [76].

Identifiering av riskfaktorer. Under senare år har fibromyalgi, nack-skulderyndrom, kronisk huvudvärk, temporomandibulärt smärtsyndrom, premenstruellt syndrom, IBS, överaktiv blåsa och posttraumatiskt stressyndrom beskrivits under begreppet centrala sensitiseringssyndrom, CSS (central sensitivity syndromes) [77, 78]. Det finns en samsjuklighet inom gruppen med en rad gemensamma neurofysiologiska och neuroendokrina dysfunktioner [79]. Anamnes på CSS hos en och samma individ och/eller biologiskt närstående anses predisponera för utveckling av annan långvarig smärta [78] inklusive organrelaterade smärttillstånd [79]. Stöd från undersökningsfynd (Fakta 2) och samtidig förekomst av CSS (Fakta 3) skulle i många fall kunna tala för svårbehandlad organrelaterad smärta förstärkt av centrala sensitiseringsmekanismer.

Multimodal smärtherehabilitering. Oftast krävs ett teambaserat (multiprofessionellt) omhändertagande med deltagande av läkare, fysioterapeut, arbetsterapeut och psykolog. Sådan specialiserad smärtherehabilitering omfattar förutom patientpedagogik olika former av KBT, fysioterapi, fysisk aktivitet, aktivitetsanalys, avspänningsmetodik och farmakoterapi [80, 81]. Positiva behandlingseffekter har dokumenterats i form av

färre sjukbesök, reducerat läkemedelsbruk, minskad sjukskrivning och ekonomiska vinster som överstiger kostnaderna [82-85].

Men långt ifrån alla svårt smärtdrabbade kan erbjudas sådan vård. De få specialistkliniker som finns har begränsade resurser [71, 86] och är vanligen profilerade mot smärta i rörelseapparaten. Det är inte heller troligt att patienter med långvarig organrelaterad smärta kommer att erbjudas teambaserad behandling på somatiska kliniker inom överskådlig framtid. Inom vissa specialiteter finns dock redan sådan verksamhet. Exempel är teambehandling av kvinnor med endometriosis och kroniska bäckensmärter [87, 88] samt patienter med reumatoid artrit [82, 89].

Vad den enskilde läkaren kan göra. Med relativt enkla medel kan den enskilde läkaren bidra till ökad smärtkontroll och livskvalitet.

- **Smärtförklaringens betydelse:** Vid långvarig smärta är det mer regel än undantag att såväl läkare som patient ger uttryck för besvikelse och frustration över utebliven bot och lindring. Ömsesidigt missstroende är vanligt, och patient-läkarrelationen riskerar att försämrans [90, 91]. Men med ökade kunskaper om central sensitisering kan den smärtdrabbade ges en rimlig smärtförklaring. En sådan bör innehålla pedagogisk information (utbildning i smärtnueroфизиologi) om lättprovocerbart »överkänsligt smärtsinne«, att symtom som allodyn, hyperalgesi och eftersmärta ofta inte är tecken på svår sjukdom eller skada och att emotionella/kognitiva faktorer (»stress«) påverkar den centrala smärtkänsligheten [92]. Sådan information kan de facto leda till minskad smärta genom aktivering av den centrala smärthämningen [93], är avdramatiserande och befrämjar ökat fysiskt och psykiskt välbefinnande [94]. Med detta följer minskad symtomrädsla, ökat egenansvar och förståelse för behovet av mer helhetsinriktad (biopsykosocial) behandling [95, 96].
- **Läkemedelsbehandling:** Både perifert och centralt verkande analgetika har dålig smärtlindrande effekt vid långvarig smärta. I stället kan behandlingsförsök prövas med tricyklika i låg dos (främst amitriptylin), antidepressiva av typ serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare, SNRI (duloxetin, mianserin), eller antikonvulsiva (gabapentin, pregabalin). Den intresserade hänvisas till aktuella översikter [97].
- **Paramedicinsk behandling:** Genom att även involvera fysioterapeut, arbetsterapeut och beteendeveta-

re kan behandlingen ges en mer biopsykosocial inriktning.

Den problematiska smärtpatienten blir begriplig. Inom specialiserad smärtvård har central sensitisering sedan länge varit ett etablerat begrepp [3] men det har funnits svårigheter att nå ut med denna kunskap till den övriga sjukvården. Detta kan bero på att svårförståelig smärta inte har ansetts passa in i den biomedicinska sjukdomsmodellen och därmed haft låg professionell status [98-100]. Sålunda har rapportering om neurobiologiska perspektiv på långvarig smärta setts som uttryck för medikalisering [101], och nackskadesyndrom jämte utbredd smärta (till exempel fibromyalgi) har ensidigt betraktats som ifrågasatta kultursjukdomar [102]. Den ökande rapporteringen om central sensitisering som en väsentlig mekanism bakom även långvarig organrelaterad smärta kommer att ge ökad förståelse för den problematiska smärtpatienten. Detta är ännu en viktig implikation. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:D4YA

SUMMARY

Central sensitisation and chronic organ-related pain

Central sensitisation is an essential mechanism in chronic musculoskeletal pain. In recent years, increasing evidence has come to light suggesting that central sensitisation is also a cause of chronic organ-related pain. This has several important implications. One is the need for broader professional education in mechanism-based pain classification. Today, simple clinical diagnostic procedures are used for the identification of central sensitisation in chronic musculoskeletal disorders, and these may also prove useful in the classification of organ-related pain. The diagnosis of central sensitisation may also lead to a reduction in extensive investigations and recurrent surgical procedures. Information on central sensitisation (pain neurophysiology education) for patients with chronic musculoskeletal pain reduces their fear of pain and increases their self-reliance and coping. A similar therapeutic approach may also be useful in patients diagnosed with organ-related chronic pain.

REFERENSER

1. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Translational musculoskeletal pain research. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:209-26.
2. Lidbeck J. Centralt störd smärtnödelring förklaring till långvarig smärta. *Läkartidningen*. 1999;96:2844-51.
3. Lidbeck J. Centralt störd smärtnödelring vid muskuloskeletal smärta. *Läkartidningen*. 2007;104:2960-4.
4. Nisell R, Kosek E. Fibromyalgi internationellt accepterat begrepp. *Läkartidningen*. 2008;105:2328-32.
5. Fredenberg S, Vingé E, Karling M. Smärta och smärtbehandling. I: Ramström H. *Läkemedelsboken 2011-2012*. Uppsala: Läkemedelsverket; 2011.
6. Staud R. Abnormal endogenous pain modulation is a shared characteristic of many chronic pain conditions. *Expert Rev Neurother*. 2012;12:577-85.
7. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3Suppl):S2-15.
8. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;18:325-43.
9. Woolf CJ, Thompson SW, King AE. Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal horn neurons, an intracellular analysis in vivo and in vitro. *J Physiol (Paris)*. 1987;83:255-66.
10. Hansson P. Translational aspects of central sensitization induced by primary afferent activity: what it is and what it is not. *Pain*. 2014;155:1932-4.
11. Woolf CJ. What to call the amplification of nociceptive signals in the central nervous system that contribute to widespread pain? *Pain*. 2014;155:1911-2.
12. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10:895-926.
13. Gerdle B, Ghafouri B, Ernberg M, et al. Chronic musculoskeletal pain: review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique. *J Pain Res*. 2014;7:313-26.
14. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1333-43.
15. Giesecke T, Gracely RH, Grant MS, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum*. 2004;50:613-23.
16. Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain*. 2000;4:229-38.
17. Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci*. 2014;17:192-200.
18. Urban MO, Gebhart GF. Central mechanisms of pain. *Med Clin North Am*. 1999;83:585-96.
19. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain*. 2000;4:5-15.
20. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993;52:259-85.
21. Kosek E. Smärtans fysiologi och reglering. I: Kosek E, Lampa J, Nisell R, redaktörer. *Smärta och inflammation vid reumatiska sjukdomar och vanliga smärttillstånd i rörelseapparaten*. Lund: Studentlitteratur; 2014. p. 203-24.
22. Russel IJ. Neuroclinical pathogenesis of fibromyalgia syndrome. *J Musculoskelet Pain*. 1996;4:61-92.
23. Suzuki R, Rygh LI, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:613-7.
24. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronic central sensitization of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8:143-51.
25. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2014;14:502-11.
26. Stålnacke B, Bäckryd E, Roeck Hansen E, et al. Smärtanalys och diagnosättning vid kroniska smärtor inom specialiserad smärtvård. Diagnosgruppen inom Nationellt register över Smärtrehabilitering (NRS); 2014. Rapport 2014:3.
27. Desmeules J, Cedraschi C, Rapiti E, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1420-9.
28. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004;107:7-15.
29. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*. 1997;70:41-51.
30. Serrao M, Rossi P, Sandrini G, et al. Effects of diffuse inhibitory controls on temporal summation of the RIIII reflex in humans. *Pain*. 2004;112:353-60.
31. Fernández-Carnero J, Fernández-de-las-Peñas C, de la Llave-Rincón AI, et al. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *Clin J Pain*. 2009;25:555-61.
32. Pienimäki T, Siira P, Vanharanta H. Widespread pain in chronic epicondylitis. *Eur J Pain*. 2011;15:9921-7.
33. Jespersen A, Amris K, Graven-Nielsen T, et al. Assessment of pressure-pain thresholds and central sensitization of pain in lateral epicondylalgia. *Pain Med*. 2013;14:297-304.
34. Paul TM, Soo Hoo J, Chae J, et al. Central hypersensitivity in patients with subacromial impingement syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:2206-9.
35. Gwilym SE, Oag HC, Tracey I, et al. Evidence that central sensitization is present in patients with shoulder impingement syndrome and influences the outcome after surgery. *J Bone Joint Surg Br*. 2011;93:498-502.
36. Sanchis NM, Lluch E, Nijs J, et al. The role of central sensitization in shoulder pain: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:710-6.
37. Hedelin H. Kronisk bakteriell prostatit/kroniskt bäcken-smärtssyndrom. Nya kunskaper ger bättre terapi. *Läkartidningen*. 2010;107:837-9.
38. Pontari M. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: the disease. *J Urol*. 2009;182:19-20.
39. Kaya S, Hermans L, Willems T, et al. Central sensitization in urogynecological chronic pelvic pain: a systematic literature review. *Pain Physician*. 2013;16:291-308.
40. Ness TJ, Powell-Boone T, Cannon R, et al. Psychophysical evidence of hypersensitivity in subjects with interstitial cystitis. *J Urol*. 2005;173:1983-7.
41. Daly D, Chapple C. Relationship between overactive bladder (OAB) and irritable bowel syndrome (IBS): concurrent disorders with a common pathophysiology? *BJU Int*. 2013;111:530-1.
42. Lai HH, Gardner V, Ness TJ, et al. Segmental hyperalgesia to mechanical stimulus in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: evidence of central sensitization. *J Urol*. 2014;191:1294-9.
43. Matsumoto S, Hashizume K, Wada N, et al. Relationship between overactive bladder and irritable bowel syndrome: a large-scale internet survey in Japan using the overactive bladder symptom score and Rome III criteria. *BJU Int*. 2013;111:647-52.
44. Pezzone MA, Liang R, Fraser MO. A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders. *Gastroenterology*. 2005;128:1953-64.
45. Bielefeldt K, Lamb K, Gebhart GF. Convergence of sensory pathways in the development of somatic and visceral hypersensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291:G658-65.
46. Malykhina AP. Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization. *Neuroscience*. 2007;149:660-72.
47. Pukall CF, Cahill CM. New developments in the pathophysiology of genital pain: role of central sensitization. *Curr Sex Health Rep*. 2014;6:11-9.
48. Giamberardino MA, Tana C, Costantini R. Pain thresholds in women with chronic pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26:253-9.
49. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17:327-46.
50. Issa B, Onon TS, Agrawal A, et al. Visceral hypersensitivity in endometriosis: a new target for treatment? *Gut*. 2012;61:367-72.
51. Nunes FR, Ferreira JM, Bahamondes L. Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis. *Eur J Pain*. 2015;19:15-20.
52. Stratton P, Khachikyan I, Sinaï N, et al. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol*. 2015;125:719-28.
53. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, et al. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain*. 2003;4:372-80.
54. Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2001;93:7-14.
55. Coffin B, Bouhassira D, Sabate JM, et al. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2004;53:1465-70.
56. Stabell N, Stubhaug A, Flægstad T, et al. Widespread hyperalgesia in adolescents with symptoms of irritable bowel syndrome: results from a large population-based study. *J Pain*. 2014;15:898-906.
57. Verne GN, Price DD. Irritable bowel syndrome as a common precipitant of central sensitization. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4:322-8.
58. Yang TY, Chen CS, Lin CL, et al. Risk for irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients: a national database study. *Medicine*. 2015;94:e616.
59. Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, et al. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut*. 2004;53:1595-1601.
60. Benno P, Befrits R, Berstad A, et al. Bakomliggande dysbiosis kan vara orsak till vissa former av IBS. Patienter blev symptomfria efter tillförsel av mikrobiota. *Läkartidningen*. 2015;122:DF71.
61. Farmer AD, Aziz Q. Mechanisms of visceral pain in health and functional gastrointestinal disorders. *Scand J Pain*. 2014;5:51-60.
62. Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Di Franco M, et al. Pain in rheumatoid arthritis: a critical review. *Rheumatism*. 2014;66:18-27.
63. Leffler AS, Kosek E, Lernerdal T, et al. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *Eur J Pain*. 2002;6:161-76.
64. Mees M, Vervisich S, De Clerck LS, et al. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:556-67.
65. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:211.
66. Di Franco M, Baz-zichi L, Casale R, et al. Pain in systemic connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:53-62.
67. Arnér S, Meyerson B. Skilj på smärta och smärtal. En förutsättning för val av rätt behandling är att smärtagenerande mekanismer differentieras. *Läkartidningen*. 2001;46:5162-6.
68. Woolf CJ, Mitchell BM. Mechanism-based pain diagnosis. *Anesthesiology*. 2001;95:241-9.
69. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain

- a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:107-15.
70. Svenska smärtläkarföreningen, Swedish Pain Society. Behovet av en nationell smärtplan. 2013. <http://www.slf.se/Foreningarnas-startsidor/Specialitetsforening/Svenska-Smartlakarforeningen/Aktuella-projekt/Kraftansamling-mot-smarta/>
71. Svenska smärtläkarföreningen, Svenskt smärtforum. Kraftsamling kring svensk smärtvård. 2015. <http://www.slf.se/Foreningarnas-startsidor/Specialitetsforening/Svenska-Smartlakarforeningen/Aktuella-projekt/Kraftansamling-mot-smarta/>
72. Smart K, Blake C, Staines A, et al. The discriminative validity of »nociceptive«, »peripheral neuro-pathic«, and »central sensitization« as mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain. *Clin J Pain.* 2011;27:655-63.
73. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract.* 2012;12:276-85.
74. Nijs J, Torres-Cuenco R, van Wilgen CP, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician.* 2014;17:447-57.
75. Osgood E, Trudeau JJ, Eaton TA, et al. Development of a bedside pain assessment kit for the classification of patients with osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2015;35:1005-13.
76. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum.* 2013;65:291-302.
77. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:339-52.
78. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiological evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs.* 2011;12:15-24.
79. International Association for the Study of Pain; Mayer EA, Bushnell MC, editors. Functional pain syndromes: presentation and pathophysiology. Seattle: IASP Press; 2009.
80. Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, et al. Treatment of central sensitization in patients with »unexplained« chronic pain: what options do we have? *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1087-98.
81. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, et al. Treatment of central sensitization in patients with »unexplained« chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1671-83.
82. Hagel A, Lindkvist E, Bremander A, et al. Team-based rehabilitation improves long-term aerobic capacity and health-related quality of life in patients with chronic inflammatory arthritis. *Disabil Rehabil.* 2010;32:1686-96.
83. Norrefalk JR. Ekonomisk utvärdering av multiprofessionell rehabilitering av patienter med långvariga smärttillstånd. En win-win-win-situation för patient, arbetsgivare och samhälle. Incita-ment. 2008;17:27-30.
84. Jensen IB, Busch H, Bodin L, et al. Cost effectiveness of two rehabilitation programmes for neck and back pain patients: a seven year follow-up. *Pain.* 2009;142:202-8.
85. Busch H, Bodin L, Bergström G, et al. Patterns of sickness absence a decade after pain-related multidisciplinary rehabilitation. *Pain.* 2011;152:1727-33.
86. Mannheimer C. Smärta och smärtlindring en försummad specialitet. *Läkartidningen.* 2001;98:1643-37.
87. Yong PJ, Williams C, Houlihan E, et al. Development of a centre for interdisciplinary care of patients with pelvic pain and endometriosis. *B C Med J.* 2013;55:244-7.
88. Fugl-Meyer KS, Bohm-Starke N, Damsted Petersen C, et al. Standard operating procedures for female genital sexual pain. *J Sex Med.* 2013;10:83-93.
89. Kudrina I, Shir Y, Fitzcharles MA. Multidisciplinary treatment for rheumatic pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29:156-63.
90. Åsbring P, Närväven AL. Women's experiences of stigma in relation to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Qual Health Res.* 2002;12:148-60.
91. Werner A, Malterud K. It is hard work behaving as a credible patient: encounters between women with chronic pain and their doctors. *Soc Sci Med.* 2003;57:1409-19.
92. van Wilgen CP, Keizer D. The sensitization model to explain how chronic pain exists without tissue damage. *Pain Manag Nurs.* 2012;13:60-5.
93. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29:873-82.
94. Robinson V, King R, Ryan CG. »Pain neurophysiology education« as part of a pain management service decreases fear avoidance and improves patients' understanding of the neurophysiology of chronic pain at four months follow up. *Pain Rehab.* 2013;34:30-3.
95. Nijs J, van Wilgen CP, Van Oosterwijck J, et al. How to explain central sensitization to patients with »unexplained« chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther.* 2011;16:413-8.
96. Moseley GL, Butler DS. Fifteen years of explaining pain: the past, present, and future. *J Pain.* 2015;16:807-13.
97. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, et al. Treatment of central sensitization in patients with »unexplained« chronic pain: an update. *Exp Opin Pharmacother.* 2014;15:1671-83.
98. Anell A. Närsjukvård - nya revirstrider eller patientorienterad vård? *Läkartidningen.* 2004;101:1310-5.
99. Holloway I, Sofaer-Bennett B, Walker J. The stigmatization of people with chronic back pain. *Disabil Rehabil.* 2007;29:1456-64.
100. Karlsson L, Östman I. Ett själsligt lidande i en kropp som gör ont. Att leva med långvarig smärta [examensarbete]. 2008;11. Högskolan i Borås, Institutionen för vårdvetenskap; 2008.
101. Malmquist J, Pettersson C. Psyket som försvann - eller helhetssynen som plattade till patienten. *Läkartidningen.* 2005;102:2640-5.
102. Beland M. Kultursjukdomar med högt pris. *Läkartidningen.* 2003;100:3998-01.
103. Rossi P, Serrao M, Perrotta A, et al. Neurophysiological approach to central pain modulation in primary headaches. *J Headache Pain.* 2005;6:191-4.
104. Boyer N, Dallel R, Artola A, et al. General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression. *Pain.* 2014;155:1196-205.
105. Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, et al. Contribution of central sensitization to the development of noncardiac chest pain. *Lancet.* 2000;356:1154-9.
106. Mohr Drewes A, Pedersen J, Reddy H, et al. Central sensitization in patients with non-cardiac chest pain: a clinical experimental study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:640-9.
107. Rosomoff HL, Fishbain D, Rosomoff RS. Chronic cervical pain: radiculopathy or brachialgia. Non-interventional treatment. *Spine (Phila Pa 1976).* 1992;17(10 Suppl):S362-6.
108. Facco E, Ceccherelli F. Myofascial pain mimicking radicular syndromes. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;92:147-50.
109. Moloney N, Hal T, Doody C. Divergent sensory phenotypes in nonspecific arm pain: comparisons with cervical radiculopathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:269-75.
110. Dirks J, Meinicke S, Hilsted KL, et al. Mechanisms of postoperative pain: clinical indications for a contribution of central neuronal sensitization. *Anesthesiology.* 2002;97:1591-6.
111. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367:1618-25.
112. Brodda Jansen G, Lundblad H, Rolfson O, et al. Riskfaktorer för kvarstående smärta efter ortopedisk kirurgi. *Läkartidningen.* 2014;111:CSLW.
113. Vardanyan M, Rilo HL. Pathogenesis of chronic pancreatitis-induced pain. *Dis-cov Med.* 2010;47:304-10.
114. Bouwense SA, Buscher HC, van Goot H, et al. Has central sensitization become independent of nociceptive input in chronic pancreatitis patients who fail thoracoscopic splanchicectomy? *Reg Anesth Pain Med.* 2011;36:531-6.
115. Munglani R. Neurobiological mechanisms underlying chronic whiplash associated pain: the peripheral maintenance of central sensitization. *J Musculoskelet Pain.* 2000;8:169-78.
116. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Evidence for central sensitization in chronic whiplash: a systematic literature review. *Eur J Pain.* 2012;17:299-312.
117. Stone AM, Vicenzino B, Lim ECW, et al. Measures of central hyperexcitability in chronic whiplash associated disorder - a systematic review and meta-analysis. *Man Ther.* 2013;18:111-7.
118. Zanette G, Cacciatore C, Tamburin S. Central sensitization in carpal tunnel syndrome with extra-territorial spread of sensory symptoms. *Pain.* 2010;148:227-36.
119. de-la-Llave-Rincón AI, Puentedura EJ, Fernández-de-las-Peñas C. New advances in the mechanisms and etiology of carpal tunnel syndrome. *Discov Med.* 2012;13:343-8.
120. O'Driscoll SL, Jayson MI. Pain threshold analysis in patients with osteoarthritis of hip. *Br Med J.* 1974;3:714-5.
121. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2010;149:573-81.
122. Fingleton C, Smart K, Moloney N, et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23:1043-56.
123. Clauw DJ, Williams D, Lauerman W, et al. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. *Spine.* 1999;24:2035-41.
124. O'Neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T, et al. Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *Eur J Pain.* 2007;11:415-20.
125. Shapiro CM. The failed back surgery syndrome: pitfalls surrounding evaluation and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2014;25:319-40.
126. Perry CP. Urolithiasis. In: Howard FM, Perry CP, Carter JE, et al (editors). *Pelvic pain: diagnosis and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 277-8.
127. Pedersen KV, Drewes AM, Osther PJ. Flank pain in renal and ureteral calculus. *Ugeskr Laeger.* 2011;173:503-5.
128. Slater H, Paananen M, Smith AJ, et al. Heightened cold pain and pressure pain sensitivity in young female adults with moderate to severe menstrual pain. *Pain.* 2015; 156(12):2468-78.
129. Vandyken C, Hilton S. The puzzle of pelvic pain: a rehabilitation framework for balancing tissue dysfunction and central sensitization II: a review of treatment considerations. *J Womens Health Phys Therap.* 2012;36:44-54.
130. Haanpää M, Treede RD. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain Clinical Updates.* 2010;XVII:1-6.