

Fibromyalgi – funktionsstörning i det nociceptiva nervsystemet

I Läkartidningen 21/00 har Tore Leonhardt skrivit en artikel om fibromyalgi. Ulla Maria Anderberg debatterar artikeln på debattsidorna. I min artikel presenteras argumenten för att fibromyalgi inte är ett så diffust värk- och trötthetssyndrom som Leonhardt anser att det är och inte så ofta orsakas av psykisk stress som Anderberg påstår.

Fibromyalgi är enligt diagnostiska kriterier föreslagna av American College of Rheumatology 1990 långvarig multifokal muskuloskeletal smärta kombinerad med generaliserad allodyni/hyperalgesi [1]. Allodyni är smärta utlöst av normalt icke smärtsamma retningar. Hyperalgesi är smärta av ökad intensitet och duration utlöst av retningar som normalt framkallar smärta. Det som skiljer fibromyalgi från andra tillstånd av multifokal muskelsmärta är förekomsten av generell allodyni. Kunskapen om patogenetiska mekanismer när det gäller smärta och allodyni vid fibromyalgi är nu så omfattande att man kan påstå att de biologiska mekanismerna kan identifieras och att en objektiv diagnostik är möjlig. En utmärkt översikt av vår nuvarande kunskap ges i Bennetts kapitel om fibromyalgi i den senaste upplagan av Textbook of pain [2].

Diagnostik

Generaliserad allodyni påvisas vid rutinundersökning genom att påvisa allodyni för tryck på vissa bestämda anatomiska lokaliseringar (tender-point-undersökning). Undersökning med algometer kan ge ett siffervärde för smärtröskel för tryck. Att det föreligger sensibilisering av nociceptiva neuron i centrala nervsystemet (sannolikt framför allt i ryggmärgens bakhorn) kan påvisas genom att testa graden av temporal summation vid intramuskulär elektrisk

stimulering och genom att kartlägga spridning samt intensitet och duration av smärta efter en standardiserad infusion i muskeln av hypertont koksaltlösning [3]. Farmakologisk smärtanalys kan också ge diagnostisk information [4].

Patogenes

Sannolikt är patogenetiska mekanismer inte desamma hos alla som uppfyller de nuvarande diagnostiska kriterierna [4]. Hos de flesta patienterna utvecklas fibromyalgi från ett lokaliserat eller regionalt muskulärt smärttillstånd. I två av våra studier angav mer än 80 procent att fibromyalgi föregicks av lokaliserad smärta [5, 6].

Ett smärttillstånd bör klassificeras med hänsyn till smärtmekanismer. När det gäller fibromyalgi vet vi följande:

1. Perifera mekanismer: Det finns inga tecken på degeneration eller inflammation i muskulaturen [7]. Störning av reglering av intramuskulär microcirculation föreligger åtminstone i vissa smärtande muskler [8]. Lägre nivåer än hos kontroller föreligger av energirika fosfater (ATP och fosfokreatin) även i vila, t ex i m trapezius [9, 10]. Dessa fynd är relevanta eftersom kombinationen hypoxi och energikrävande muskelarbete eller muskeltension är den vanligaste orsaken till excitation av intramuskulära nociceptorer (smärtreceptorer) i situationer där det inte föreligger mekaniskt trauma eller akut inflammation. Vid fibromyalgi finns generellt sänkta smärtrösklar [11]. Sänkta smärtrösklar innebär att även aktivering av A-beta-nervtrådar, som normalt förmedlar beröring och tryck, kan ge upphov till smärta. Även lätta kemiska förändringar i samband med t ex muskelkontraktion kan tänkas orsaka smärta [12].

Att smärta och allodyni hos patienter med fibromyalgi helt försvinner vid epiduralblockad kan tala för att den oftast kontinuerliga smärtan vid fibromyalgi inte uppkommer spontant utan är en följd av excitation av intramuskulära receptorer [13]. Muskulär smärta som är sekundär till allodyni behöver inte ha samma muskulära orsak på alla smärt-

Sammanfattat

- Det som skiljer fibromyalgi från andra tillstånd med muskelsmärta är att det vid fibromyalgi föreligger en generaliserad allodyni. Allodyni, som är smärta utlöst av normalt icke smärtsamma retningar, beror främst på central sensibilisering av nociceptiva neuron i centrala nervsystemet.
- Att central sensibilisering finns vid fibromyalgi har visats vid flera studier där olika metodik använts. Den främsta biologiska orsaken till fibromyalgi är en störd funktion i det nociceptiva systemet främst i centrala nervsystemet.
- Smärta är en fysisk stressor. Långvarig smärta, som vid fibromyalgi, leder till kronisk fysisk stress.
- Det är tveksamt om psykisk stress kan orsaka smärta och allodyni, som är konstant dag efter dag och år efter år. Psykisk stress kan möjligen förklara exacerbationer av smärta och allodyni.

lokaler, och smärta på en lokal kan ha olika orsaker vid olika tidpunkter.

Det kan inte uteslutas att allodyni vid fibromyalgi delvis kan bero på perifer sensibilisering av nociceptorer i muskulatur (primär hyperalgesi).

2. Centrala mekanismer: När en från början lokaliserad muskelsmärta sprider sig och blir multifokal, när allodyni och hyperalgesi blir generell och när smärtan blir mer eller mindre ständig är orsaken inte längre i huvudsak perifer utan central, dvs orsaken skall sökas i det nociceptiva systemet i centrala nervsystemet. Vid fibromyalgi har flera studier visat att det hos majoriteten av

Författare

K G HENRIKSSON

docent, f d överläkare vid smärt- och rehabiliteringscentrum och neuromuskulära enheten, Universitetssjukhuset, Linköping.

E-post: kghen@swipnet.se

patienterna föreligger en sensibilisering av nociceptiva neuron i CNS, troligen framför allt av neuron i ryggmärgens bakhorn [3, 4, 14]. De celler som sensibiliseras är sannolikt främst WDR-neuron (wide dynamic range neurons). I WDR-neuron bearbetas impulser både från C-fibrer (smärta) och från A-beta-fibrer (tryck, beröring). Även en störd funktion i från hjärnan nedåtgående nervbanor som har med smärtinhibition att göra har visats vid fibromyalgi [15, 16]. Det finns alltså en biologisk förklaring till smärta och allodini vid fibromyalgi. Detta betyder att fibromyalgi i regel inte är ett somatiseringssyndrom. Diagnosen somatiseringssyndrom kan ställas endast om det inte finns en biologisk orsak som helt eller delvis kan förklara symtomen. Långvarig smärta har både en sensorisk och en affektiv komponent. Förekomsten av psykiska symptom betyder inte att smärtan har en psykisk eller psykologisk orsak.

Smärta och stress

Smärta är en varningssignal och är en både fysisk och psykisk stressor. Ständig smärta som vid fibromyalgi innebär en ständig stress. Fibromyalgi är en kombination av ett långvarigt smärttillstånd och ett långvarigt stressstillstånd. Samma neuroendokrina förändringar som kan ses vid kronisk stress har beskrivits vid fibromyalgi [17]. Stress kan också ge temporär ökning av känsligheten i det nociceptiva systemet [18, 19]. Det är svårt eller omöjligt att avgöra om stress hos patienter med fibromyalgi är orsaken till värk och allodini eller om stress är en följd av ständig smärta. I en rapport där amerikanska forskare sammanfattar vad man i dagsläget vet om neuroendokrina avvikelser hos patienter med fibromyalgi skriver man: »Questions regarding neuroendocrine function in Fibromyalgia Syndrome remain unanswered. How do we distinguish vulnerability in neuroendocrine function leading to the development of Fibromyalgia Syndrome versus abnormalities that might result from Fibromyalgia Syndrome?» [17].

Ulla Anderberg har skrivit en intressant avhandling där hon i flera studier diskuterar sambandet mellan stress och fibromyalgi [20]. Slutsatsen att psykisk stress är huvudorsaken till fibromyalgi är dock enligt min mening diskutabel. Den stressfaktor som är konstant över flera år hos flertalet patienter är smärta och inte påfallande psykisk stress. Det kan dock inte uteslutas att stressrelaterade symptom är de symptom som gör att patienten söker sjukvård och blir remitterad vidare till specialistklinik. Det kan heller inte uteslutas att smärtintensiteten och graden av allodini påverkas både av den fysiska stress som smärtan

ger och av den psykiska stress som smärtans psykosociala konsekvenser ger. Hur kraftig en stressreaktion på en viss stressor blir hos en enskild individ kan variera från en individ till en annan. Möjligen beror detta på genetiska faktorer eller på tidigare psykiskt traumatiska upplevelser som lett till en ökad känslighet för stress. Man bör dock skilja orsaken till smärta från orsaken till de stressrelaterade symtomen.

Fibromyalgi som diagnos

Etiologin till fibromyalgi behöver inte vara densamma för alla patienter som uppfyller de diagnostiska kriterierna. Utöver långvarig smärta har uttalad stress och infektioner diskuterats som etiologiska faktorer. Patogenesen till smärta och allodini kan också skilja sig mellan olika undergrupper. Klassificering med utgångspunkt från smärtmekanismer med utnyttjande av objektiva diagnostiska metoder borde kunna leda till en mer precis definition av fibromyalgi och andra muskulära smärttillstånd. Det är möjligt att benämningen fibromyalgi borde bytas ut mot en term som bättre anger underliggande patogenes. Vad vi väntar på är prospektiva studier där man följer personer med lokaliserad muskelsmärta över lång tid för att på så sätt bättre kunna identifiera faktorer som gör att segmentell allodini/hyperalgesi generaliseras och ger upphov till multifokal smärta.

Referenser

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
2. Bennett RM. Fibromyalgia. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999: 579-601.
3. Sörensen J, Graven-Nielsen, T, Henriksson KG, Bengtsson B, Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-5.
4. Sörensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia – Are there different mechanisms in the processing of pain? *J Rheumatol* 1997; 24: 1615-21.
5. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kagedal B, Lenmarken C, Lindström F. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 340-7.
6. Henriksson C, Carlberg U, Henriksson KG, Kjällman M, Lundberg G. Fibromyalgi. Rapport till Socialstyrelsen, 1999.
7. Henriksson KG, Bengtsson A, Lindman R, Thornell LE. Morphological changes in muscle in fibromyalgia and chronic shoulder myalgia. In: Vaerøy H, Merskey H, eds. *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Amsterdam, London: Elsevier, 1993: 61-73.
8. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle

- tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 165-73.
9. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29:817-21.
10. Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernandez-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998; 41(3): 406-13.
11. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Increased pressure pain sensibility in fibromyalgia patients is located deep to the skin but not restricted to muscle tissue. *Pain* 1995; 63: 335-9.
12. Johansson H, Sojka P. Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes: A hypothesis. *Med Hypotheses* 1991; 35: 196-203.
13. Bengtsson M, Bengtsson A, Jorfeldt L. Diagnostic epidural opioid blockade in primary fibromyalgia at rest and during exercise. *Pain* 1989; 39: 171-80.
14. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85: 483-91.
15. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 1996; 64: 415-23.
16. 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.
17. Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1928-39.
18. Jörum E. Analgesia or hyperalgesia following stress correlates with emotional behavior in rats. *Pain* 1988; 32: 341-8.
19. Widerström-Noga EG, Dyrehag LE, Börglum-Jensen L, Åslund PG, Wenneberg B, Andersson SA. Pain threshold responses to two different modes of sensory stimulation in patients with orofacial muscular pain. Psychological considerations. *J Orofacial Pain* 1998; 12: 27-34.
20. Anderberg UM. Fibromyalgia syndrome in women – a stress disorder? Neurobiological and hormonal aspects [dissertation]. Acta Universitatis Upsaliensis 1999; 815: 1-77.