

Eva Kosek, med dr, överläkare, rehabiliteringsmedicinska kliniken, Karolinska sjukhuset/institutet, Stockholm
(eva.kosek@ks.se)

När smärtan går sina egna vägar

Mekanismbaserad diagnostik skulle underlätta rätt terapival för patienter med långvariga smärttillstånd

■ Tillstånd vid vilka patientens symtom inte på ett tillfredsställande sätt låter sig förklaras utifrån kända patofysiologiska mekanismer utgör en stor utmaning för kliniskt verksamma läkare inom ett flertal specialiteter. I sina artiklar i detta nummer av *Läkartidningen* argumenterar Hans Levander för »sensorisk sensitisering« som en relevant patofysiologisk mekanism vid flera långvariga smärttillstånd i rörelseapparaten och vid några s k dysfunktionella visceral smärttillstånd. Han definierar sensorisk sensitisering som en neuropatofysiologisk princip som bygger på »sensoriska nervers plasticitet, dvs ett mer eller mindre reversibelt förändrat reaktionssätt orsakat av fysiska och psykologiska belastningar«.

Till skillnad från den vedertagna benämningen »central sensitisering«, som är ett uttryck för ökad excitabilitet hos neuron i centrala nervsystemet, omfattar sensorisk sensitisering även det perifera nervsystemet. Ingen åtskillnad görs mellan facilitering av nociceptivt inflöde via nedåttigande bansystem, sensitisering orsakad av nociceptivt inflöde och disinhibition beroende på en dysfunktion av kroppsegna smärthämmande mekanismer. Detta kan vara befogat, eftersom det i klinisk praxis ofta är svårt att särskilja dessa mekanismer hos en patient.

Levander föreslår att benämningen sensorisk sensitisering tillfogas listan över grundläggande patofysiologiska principer såsom inflammation, vävnadsdegeneration och metaboliska sjukdomar.

Fibromyalgi ett exempel

Hans Levander ger fibromyalgi som ett exempel på ett tillstånd där sensorisk sensitisering, enligt hans mening, är framträdande. Allodyni (smärta orsakad av en normalt icke smärtsam retning) och hyperalgesi (ökat svar på en normalt smärtsam retning) har påvisats hos fibromyalgipatienter för olika somatosensoriska modaliteter vid såväl kutan som djup stimulering. Vidare uppvisar patienter med fibromyalgi ökad temporal summation, dysfunktion av kroppsegna smärthämmande system och en mer uttalad och utbredd aktivering av centralnervösa strukturer i samband med smärtsam stimulering [1].

Detta stöder Levanders uppfattning om fibromyalgi som ett nociceptivt sensitiseringsstillstånd. Han föreslår att denna patofysiologiska mekanism kan vara tillämplig även vid lång-

SAMMANFATTAT

Ökad smärtekänslighet med symtom som inte på ett tillfredsställande sätt låter sig förklaras utifrån kända patofysiologiska mekanismer, t ex fibromyalgi, utgör en stor utmaning för kliniskt verksamma läkare inom ett flertal specialiteter.

En framgångsrik smärtlindring måste givetvis utgå från smärtans orsaker, dvs smärtemekanismerna, vilket talar för en mekanismbaserad smärtdiagnostik.

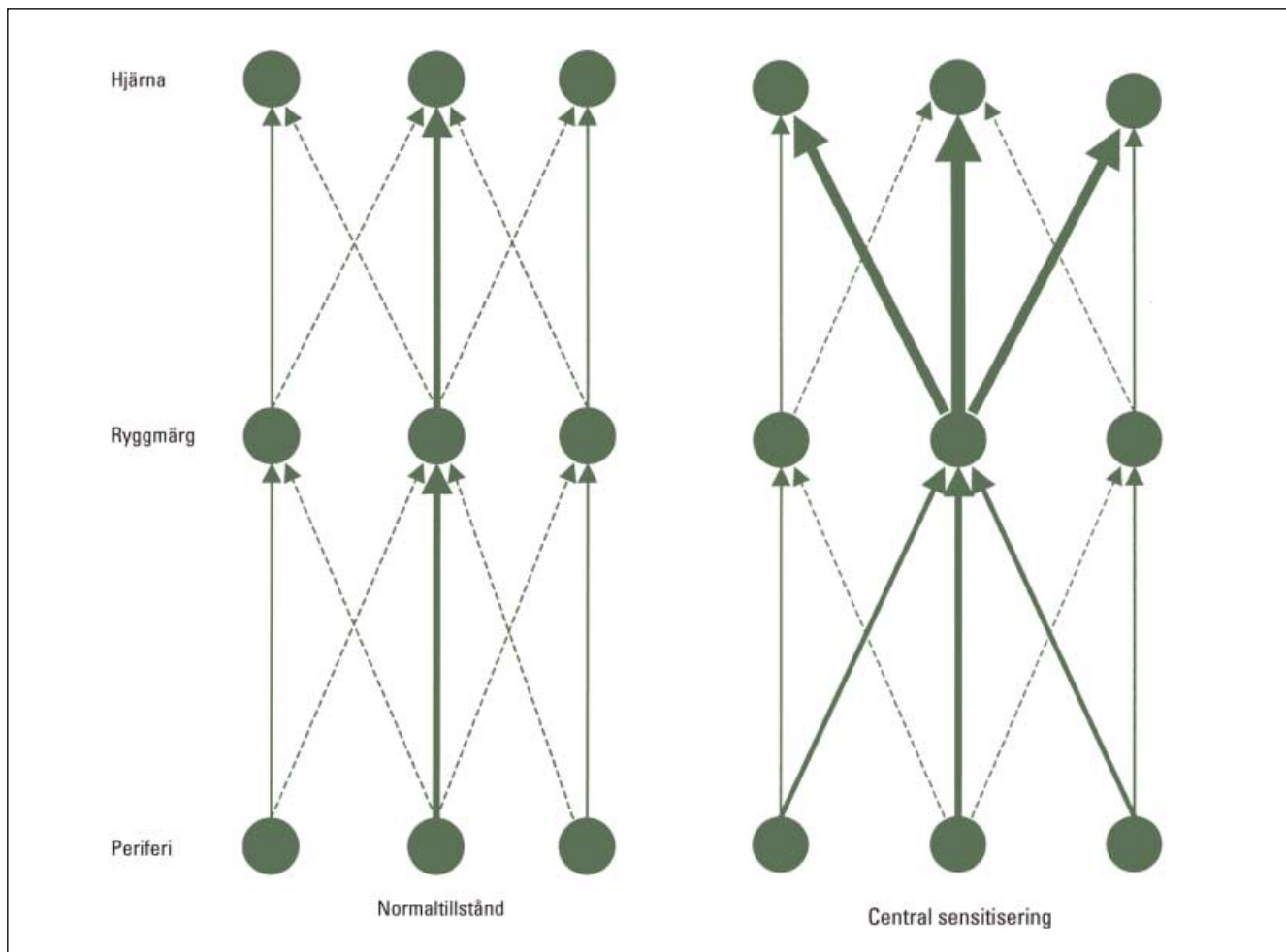
Enklare, kliniskt användbara diagnostiska kriterier efterlyses, eventuellt i form av syndromdiagnoser, även för muskuloskeletala smärttillstånd som t ex belastningsrelaterade myalgier.

Två artiklar i detta nummer om sensorisk sensitisering kommenteras.

Se även artiklarna med start på sidan 1608 i detta nummer.

variga lokaliserade muskuloskeletala smärttillstånd såsom lokaliserad muskelsmärta, epikondylalgi, ländryggssmärta och pisksnärtsassocierad smärta (WAD).

Han stöder sitt resonemang på en studie där man funnit ökad smärtekänslighet hos patienter med WAD även utanför smärtande områden. Förvisso finns även andra studier (inte omnämnda i artikeln) där ökad smärtekänslighet såväl inom som utanför smärtande områden har kunnat påvisas hos patienter med lokaliserad myalgi, ländryggssmärta eller WAD, vilket kan tolkas som stöd för denna hypotes. Levander går sedan vidare till s k dysfunktionella visceral smärttillstånd (t ex »irritable bowel syndrome«, IBS, gastrit, underlivssmärta, abakteriell prostatit), där han anför ökad smärtekänslighet i det affekterade organet, i vissa fall även i andra vävnader (exempelvis ökad kutan smärtekänslighet hos IBS-patienter) som argument för sin hypotes att sensorisk sensitisering skulle



Djurstudier har visat att nociceptivt inflöde kan inducera retrbarhetsförändringar i ryggmärgens bakhorn, s k central sensitisering. Förutom en ökad retrbarhet (neuronen förstärker inkommande signaler) ses större receptoriska fält (aktivering av tidigare »tysta« synapser) och spontanaktivitet (aktivitet i frånvaro av inkommande nociceptivt inflöde). Farmakologiska studier tyder på att effekten av morfin avtar när central sensitisering är etablerad.

kunna vara en relevant patofysiologisk mekanism vid dessa tillstånd.

Kontroversiellt diskussionsunderlag

Hans Levanders artiklar är ett ambitiöst försök att lansera sensorisk sensitisering som en patofysiologisk förklaringsmodell vid en rad olika tillstånd. De berör ett ämnesområde som är av intresse för många medicinska specialiteter och torde genom sitt synnerligen spekulativa och kontroversiella innehåll kunna utgöra ett bra diskussionsunderlag.

Författarens intention att lansera en »ny« patofysiologisk mekanism i den medicinska terminologin är delvis i linje med en internationell strävan att utveckla en kliniskt tillämpbar mekanismbaserad smärtdiagnostik som ett komplement till de nu aktuella diagnostiska principerna baserade på sjukdom, smärtlokalisering respektive symtomkonstellation (syndrom). Vikten av en sådan komplementär diagnostik framstår som uppenbar om man beaktar att smärta vid en och samma sjukdom eller lokalisering kan orsakas av olika mekanismer och att samma smärtemekanism kan vara aktuell vid olika sjukdomar respektive smärtlokaliseringar. En framgångsrik smärtlindring måste givetvis utgå från smärtans orsaker, dvs smärtemekanismerna, vilket talar för mekanismbaserad smärtdiagnostik.

Ett dilemma med artikeln är att Levander återkommande antyder att frånvaro av histopatologiska förändringar och/el-

ler kända patogenetiska principer vid de tillstånd han diskuterar stöder hans hypotes att sensorisk sensitisering föreligger. Detta är ett logiskt felslut av två anledningar: Dels kan frånvaro av känd histopatologi och/eller patogenes aldrig i sig utgöra ett argument för förekomsten av en viss patofysiologisk mekanism, dels utgör förekomsten av en viss histopatologi och/eller patogenes i sig inget hinder för att sensorisk sensitisering skulle kunna föreligga.

Perifer sensitisering uppträder normalt såväl vid akut (t ex solbränna) som vid långvarig smärta (t ex artrit), och en viss grad av central sensitisering utgör en normalfysiologisk reaktion på nociceptivt inflöde. Det faktum att smärtintensiteten vid många tillstånd korrelerar dåligt med graden av känd perifer patologi innebär att man har skäl att undersöka eventuella förändringar i själva transmissionen av nociceptivt inflöde. Exempelvis föreligger vid höftledsartros en mycket svag korrelation mellan smärtintensiteten och perifer patologi, såsom graden av röntgenologiskt detekterbara degenerativa förändringar respektive graden av inflammation.

Känselförändringar (kutana och djupa) talande för central sensitisering och en dysfunktion av ett kroppseget smärthämmande system har förutom hos fibromyalgipatienter påvisats hos patienter med svår smärta orsakad av höftledsartros. Dessa förändringar hade gått tillbaka när patienterna undersöktes i smärtfritt tillstånd efter insättning av höftprotes, vilket tyder på att känselförändringarna och dysfunktionen i det smärt-

hämmande systemet hade orsakats och underhållits av pågående nociceptivt inflöde [2, 3]. Motsvarande avvikelser kunde dock inte dokumenteras hos patienter med reumatoid artrit respektive trapeziusmyalgi, där man såg endast diskreta tecken till centralnervös retbarhetsökning, och kan därför inte betraktas som normalfynd vid alla typer av långvariga smärttillstånd.

Om termen sensorisk sensitisering skall kunna ges en konkret innebörd krävs således inte bara kliniskt användbara kriterier för att kunna påvisa en ökad nociceptiv transmission utan även att man kan definiera hur uttalad den ökade nociceptiva transmissionen måste vara för att betraktas som en relevant patofysiologisk mekanism, dvs skild från den normala fysiologiska reaktion som alltid följer nociceptiv stimulering.

Svårdefinierbart koncept

De idag tillämpade diagnoskriterierna för fibromyalgi (ACR-90), som förutom utbredd smärta (enligt ACR-90-specifikation) i mer än tre månader innefattar smärta i 9 av 18 »tender points« vid standardiserad palpation, skulle kunna betraktas som ett sätt att identifiera patienter med en uttalad och utbredd tryckallodyni. I en nyligen publicerad studie var prevalensen av fibromyalgi enligt ACR-90-kriterierna i den svenska befolkningen 1,3 procent [4], medan förekomsten av generaliserad smärta (enligt ACR-90-kriterierna) var 11,4 procent [5]. Det finns idag övertygande bevis för att patienter med fibromyalgi har störningar i transmissionen av somatosensoriska stimuli (sensorisk sensitisering med Levanders terminologi), men det är ytterst tveksamt om man kan anta att detta är fallet även hos alla de människor som har en utbredd smärta utan ömhet.

Levander föreslår att de nuvarande diagnoskriterierna för fibromyalgi (ACR 90) förtydligas med ett neurofysiologiskt baserat koncept, »utbredd muskuloskeletal nociceptiv sensorisk sensitisering«. Det är dock oklart hur detta neurofysiologiskt baserade koncept skall definieras för att bli användbart i forskningssammanhang och i klinisk praxis. Förtydligandet skulle även omfatta de dominerande »yttre« respektive »inre« utlösande faktorerna. Med tanke på den bristande kunskap som idag föreligger avseende utlösande faktorer torde det i bästa fall bli fråga om kvalificerade gissningar. Vad finns det exempelvis för vetenskapligt stöd för påståendet att »fibromyalgipatienter beskriver ofta tidiga fysiska övergrepp och sociala belastningar i sin anamnes, vilket skulle kunna gradvis sensitisera receptorer och smärtbanor«?

Det finns stöd från en populationsbaserad studie för att tidigare emotionella trauman hos människor med fibromyalgi är relaterade till ökad trötthet, sämre funktion och ökad sjukvårdskonsumtion men inte till kardinalsymtomen smärta och ömhet [6]. Däremot är det givetvis väsentligt att i behandlingen av patienterna ha en helhetssyn och därvid beakta såväl inre som yttre faktorer som kan vara av betydelse för behandlingsutfallet.

Distinkta kriterier krävs

Vidare hävdar Levander att den kunskap som vi kan formulera för nociceptiva banor vid fibromyalgi analogt tycks kunna överföras till inre organs sensoriska receptorer och nervbanor och till specifika sensoriska organ såsom ögon, öron och luktsinne. Det är förvisso korrekt att vissa basala funktioner i nervsystemet är gemensamma för olika organsystem, men att på grundval av detta försöka förklara så olikartade kliniska tillstånd som bronkiell hyperaktivitet, gastrit, pisksnärtsassocierade besvär, neurodermatit och tinnitus är omotiverat. För att termen sensorisk sensitisering skall vara meningsfull krävs att man kan upprätta kliniskt tillämpbara kriterier för att definiera vad som avses med benämningen och kunna identi-

fiera tillståndet hos individuella patienter. Dessa kriterier behöver sannolikt vara relativt specifika för olika tillstånd.

Idealiskt skulle kriterierna dessutom möjliggöra att man vid ett tillstånd skulle kunna särskilja hög smärtintensitet orsakad av uttalad nociceptiv retning med för omständigheterna normal transmission från hög smärtintensitet orsakad av svag nociceptiv retning som förstärks av ett sensitiserat nervsystem. Denna distinktion skulle vara av relevans för ett korrekt behandlingsval.

Omfattande forskningsinsatser behövs för att öka kunskapen om bakomliggande patofysiologiska mekanismer vid olika smärttillstånd för att på längre sikt kunna möjliggöra utvecklingen av en mekanismbaserad, kliniskt användbar smärtdiagnostik. För att ett sådant arbete skall bli framgångsrikt krävs även ett samarbete mellan forskare, kliniskt verksamma läkare, paramedicinare och olika medicinska specialiteter. En förbättrad diagnostik baserad på förståelse av patofysiologiska mekanismer skulle möjliggöra mer rationella terapival och utgöra en bra grund för utveckling av nya behandlingsstrategier. Man bör dock inte blunda för det faktum att de internationellt accepterade diagnoskriterierna för exempelvis fibromyalgi trots alla sina fel och brister har underlättat forskningen kring detta smärtsyndrom. De kunskaper som vi ändå, mycket tack vare forskningen, har om patofysiologiska mekanismer vid fibromyalgi används kliniskt, som Levander påpekar, för att kunna ge dagens patienter en begriplig förklaring av annars ofta mycket skrämmande symtom och för att kunna motivera vissa behandlingsstrategier.

I avvaktan på att en mekanismbaserad smärtdiagnostik blir möjlig borde enklare, kliniskt användbara diagnostiska kriterier, eventuellt i form av syndromdiagnoser, utvecklas även för andra muskuloskeletal smärttillstånd, exempelvis belastningsrelaterade myalgier, för att underlätta forskning och klinisk handläggning. Vidare skulle metodutveckling i syfte att identifiera störningar i centralnervös transmission kunna vara av sekundärpreventiv betydelse. För att kunna ge snabb behandling vore det också värdefullt att tidigt kunna identifiera patienter med lokaliserade smärttillstånd som på grund av en ökad benägenhet att utveckla central sensitisering/disinhibition löper en särskilt stor risk att utveckla ett generaliserat smärttillstånd.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Bennett R. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 1999;74:385-98.
2. Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain* 2000;4:229-38.
3. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 2000;88:69-78.
4. Lindell L, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LTH, Herrström P. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:149-53.
5. Bergman S, Herrström P, Högström K, Petersson IF, Svensson B, Jacobsson LTH. Chronic musculoskeletal pain, prevalence rates, and sociodemographic associations in a Swedish population study. *J Rheumatol* 2001;28:1369-77.
6. Aaron L, Bradley LA, Alarcón GS, Triana-Alexander M, Alexander RW, Martin MY, et al. Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:453-60.