

Hans Levander, överläkare, reumatologkliniken, medicindivisionen, Akademiska sjukhuset, Uppsala
(hans.levander@alfa.telenordia.se)

Sensorisk sensitisering, del I: Mekanismer bakom fibromyalgi

»Min hustrus smärtsystem har således blivit onödigt bra«

II Fibromyalgi är en på rent kliniska smärtsymtomkriterier baserad diagnos (Fakta 1) [1], där vi nu erbjuder ny kunskap vad gäller etiologi och patofysiologi. De fibromyalgiska symtomen, som domineras av muskuloskeletal värk och ömhet, störd muskelfunktion i form av fumlighet och nedsatt kraft samt en psykisk trötthet, kan inte tillfredsställande förklaras med hittills gällande patofysiologiska principer vad gäller sjukdomars uppkomst.

De övergripande principer som beskrivs inom patologi och patofysiologi för att förklara sjukdomars uppkomst omfattar i huvudsak följande processer, reaktionssätt eller bristtillstånd:

- Inflammation.
- Vävnadsregeneration och -degeneration.
- Fibros och inlagringsprocesser.
- Rubbad homeostas och koagulation.
- Tumörutveckling av godartad eller elakartad karaktär.
- Immunmedierade reaktioner och immunbrist.
- Endogena och exogena bristtillstånd eller toxiska tillstånd, endokrina organ inräknade.
- Metabola sjukdomar, »errors of metabolism«.

Inga av dessa processer eller reaktionssätt är användbara när vi patofysiologiskt eller etiologiskt försöker beskriva den fibromyalgiska symtombilden.

Dags för ny neuropatofysiologisk princip

Neurofysiologisk forskning och smärteforskning, såväl klinisk som experimentell, närmar sig nu de kliniska iakttagelser som ligger till grund för kriteriediagnosen fibromyalgi. Resultaten av denna forskning ger möjlighet att formulera ett neuropatofysiologiskt koncept som kan förklara de flesta symtomen vid långvariga såväl lokaliserade som utbredda muskuloskeletal värk- och smärttillstånd.

Det är dags att utöka listan på patologiska reaktionsmönster med en neuropatofysiologisk princip, »sensorisk sensitisering«, som bygger på sensoriska nervers plasticitet, dvs ett mer eller mindre reversibelt förändrat reaktionssätt orsakat av fysiska och psykologiska belastningar.

I denna artikel kommer detta koncept att diskuteras med avseende på dels det värtillstånd som beskrivs av kriteriedia-

SAMMANFATTAT

Fibromyalgitillståndets dominerande symtom (värk, muskuloskeletal ömhet, muskulär dysfunktion, kyliga händer och fötter, psykisk trötthet) kan idag tillfredsställande förklaras neuropatofysiologiskt med en noci-pati som innefattas i begreppen allodyni och hyperalgesi, störd muskulär funktion, obalans inom autonoma nervsystemet, nedsatt spinal smärtinhibition och möjligen störd gliacellsfunktion inom centrala nervsystemet.

Experimentella resultat från litteraturen presenteras som stöd för en hypotes, byggd på omfattande klinisk verksamhet, att »yttre« (fysiska) och »inre« (psykologiska) belastande faktorer synergistiskt kan utgöra den etiologiska förklaringen till förändrad funktion i ovan beskrivna nervstrukturer.

Även lokala eller regionala muskuloskeletal smärttillstånd, såsom epikondylalgier (musarm, tennisarmbåge), pisksnärtsassocierad skada, ländryggsvärk (kronisk lumbago) eller tibiaperiostalg (benhinneinflammation) kan få en tillfredsställande patofysiologisk förklaring av en nociceptiv sensorisk sensitisering.

Nuvarande kriterier för att ställa fibromyalgidiagnosen diskuteras, liksom fibromyalgikonceptets användbarhet.

Införandet av ett nytt patofysiologiskt koncept, sensorisk sensitisering, föreslås. Såväl lokala som utbredda muskuloskeletal »myalgier« ingår bland de tillstånd som kan omfattas av ett sådant koncept.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

II Fakta 1

Fibromyalgi: diagnostiska kriterier enligt American College of Rheumatology 1990

1. Sjukhistoria som omfattar utbredd smärta

Definition: Smärta bedöms utbredd när samtliga följande moment är närvarande: smärta inom vänster kroppshalva, smärta inom höger kroppshalva, smärta ovan midjan, smärta nedan midjan. Dessutom skall smärta inom axialt skelett föreligga (halskotpelaren eller främre bröstkorget eller bröstkotpelaren eller ländrygg-korsryggsregionen).

2. Smärta vid minst 11 av 18 platser för ömma punkter, »tender points«

Definition: Smärta, vid digital palpation, måste föreligga vid minst 11 av följande 18 platser för ömma punkter:

Occiput (bilateralt vid suboccipitala muskelfästen); lågt cervikalt (bilateralt, vid främre området av transversalutskotten av kotorna C5–C7); trapeziusmuskeln (bilateralt, vid övre kantens mittpunkt); supraspinatusmuskeln (bilateralt, vid ursprunget, ovan spina scapulae nära mediala gränsen); andra revbenet (bilateralt, vid andra kostokondrala övergången, alldeles lateralt om övergångens övre yta); laterala epikondylen (bilateralt, 2 cm distalt om epikondylen); glutealt (bilateralt, vid övre yttre kvadranten glutealt i muskelns främre veck); trochanter major (bilateralt, bak till på trokanterprominensen); knä (bilateralt, vid den mediala fettkudden proximalt om ledspringan).

Digital palpation skall göras med en ungefärlig styrka på 4 kg.

För att bedöma en ömmande punkt som »positiv« måste personen uttrycka att palpationen var smärtsam. »Öm« skall ej betraktas som smärtsam.

För klassifikationssyften skall diagnosen fibromyalgi sägas föreligga om båda kriterierna är uppfyllda. Utbredd smärta skall ha förelagat i minst tre månader. Närvaro av andra kliniska sjukdomar exkluderar inte fibromyalgidiagnosen [1].

II Fakta 2

Belastande faktorer

Exempel på »yttre« (somatiska) och »inre« (psykologiska) belastande faktorer som orsak till utvecklingen av nociceptiv sensitisering i muskuloskeletal vävnad. En synergi synes föreligga mellan yttre och inre belastande faktorer. Summan av belastningarna avgör i det enskilda fallet om en nociceptiv sensitisering kommer att uppstå.

Yttre, somatiska faktorer

Muskulär belastning, statisk eller dynamisk
Fysiskt trauma (olycksfall, misshandel, operativa ingrepp)
Biokemiska belastningar (vävnadsskada, ischemi)
Inflammation (t ex vid reumatologisk inflammatorisk sjukdom)
Infektioner (influensa eller andra myotropa virus)

Inre, psykologiska faktorer

Långvarig negativ stress
Dysfunktionell hantering av psykiska påfrestningar, ogynnsam »coping«-strategi
Ångest, fobier, katastroftänkande, rädsla
Stört sömnmönster med bl a otillräcklig djupsömn
Medfödd eller tidigt utvecklad ökad smärtsensitivitet

gnosen fibromyalgi, dels vissa lokaliserade »myalgier«. I efterföljande artikel avhandlas huruvida en neurofysiologisk förklaringsmodell som kastar ljus över fibromyalgisymtomen skulle kunna appliceras även på vissa hittills svårförklarade dysfunktionella symtom från inre organ såsom luftvägar, mag-tarmkanal och urinvägar. Ett nytt patofysiologiskt koncept, som omfattar sensorisk sensitisering vid vissa dysfunktionella organstörningar, skulle således kunna adderas till ovanstående lista av principiella förklaringsmodeller till sjukdom och ohälsa.

Fibromyalgi – ett nociceptivt sensitiseringstillstånd

Den kliniska bilden vid fibromyalgi domineras för det första av långvarig värk och ömhet i muskler och muskelfästen, för det andra av muskulär dysfunktion med nedsatt grov kraft, nedsatt statisk och dynamisk uthållighet samt försämrad koordination och finmotorik. En tredje huvudkomponent i den kliniska bilden är en uttalad psykisk trötthet med nedsatt koncentrationsförmåga. Störd sömn, som vid EEG-registrering uppvisar ett ytligt sömnmönster, är mycket vanlig. Anamnesen med långvarig värk samt den genom palpation kartlagda utbredda ömheten ligger till grund för den formella diagnosen.

Till dessa symtom adderar sig autonoma symtom såsom kyliga händer och fötter samt dysfunktionella symtom från inre organ, t ex colon irritabile. Den palpatoriskt påvisade ömheten vid företrädesvis belastade muskler och muskelfästen anses idag bero på sänkt smärtröskel med hyperexcitabilitet samt faciliterad impulsöverföring i nociceptiva sensoriska nervbanor. Dessa nociceptiva nervbanor, vilka utgör del av kroppens sensoriska informations- och larmsystem, har vid fibromyalgi blivit »onödigt« effektiva. Neurofysiologiskt beskrivs detta med termerna allodyni (en smärtupplevelse utlöst av ett normalt sett icke smärtsamt stimulus) och hyperalgesi (en ökad och förlängd smärtupplevelse av ett i normala fall smärtsamt stimulus).

Vid utvecklad fibromyalgi föreligger förutom allodyni och hyperalgesi dessutom påverkan på andra nervbanor med aktiverade muskelreflexer, en ökad sympatikustonus, en nedsatt spinal smärthinhibition och – ännu så länge mer hypotetiskt – en störning i gliacellers trofiska funktion. Det fibromyalgiska kliniska syndromet omfattar således minst fem samverkande neurologiska system:

- nociceptiva banor,
- muskulära reflexer,
- autonom påverkan,
- minskad kortikospinal smärthinhibition,
- samt – möjligen – en försämrad gliacellsfunktion [2-5].

Yttre och inre belastningar

Min kliniska erfarenhet, vilken omfattar över 500 konsultationer sedan början av 1980-talet inkluderande en mindre opublicerad pilotstudie på tio patienter, talar för att smärtnerver och ovan diskuterade nervbanor under inverkan av enskilda belastningar eller kombinationer av belastningar förändras i riktning mot en ökad sensitisering. Med »belastningar« menar jag å ena sidan fysisk, inflammatorisk, infektiös eller biokemisk påverkan, å andra sidan psykologiska faktorer eller påfrestningar. Didaktiskt kan vi tala om »yttre« respektive »inre« belastningar. Exempel på sådana belastningar ges i Fakta 2.

Hos den enskilde patienten framkommer vanligen i sjukhistorien såväl inre belastningar som yttre skador eller sjukdomsprocesser. För vissa personer kan de yttre, fysiska, belastningarna muskulärt, traumatiskt eller inflammatoriskt dominera, medan det för andra rör sig huvudsakligen om en inre belastning, en pressad livssituation med svårigheter att hante-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ra krav och relationer. Efter ett trauma kan symtomen kvarstå trots att den initiala somatiska skadan är läkt.

Denna variation i sjukhistoria i förhållande till en relativt likartad kroppslig symtombild kan te sig svårbegriplig om vi inte formulerar ett nytt patofysiologiskt koncept, som omfattar ett faciliterat neurofysiologiskt reaktionsmönster i nociceptiva nervbanor uppkommet i samband med dessa skiblastningar. Ett uppregerat smärtsystem inom ramen för en sensorisk sensitisering uppfyller centrala delar i ett sådant patofysiologiskt koncept. En sensorisk sensitisering innebär således att sensoriska neuron förändrar sina egenskaper i riktning mot ökad retbarhet och transmission. En »sensorisk habituering« innebär det motsatta, dvs en nedreglering av retbarheten i sensoriska nervbanor.

Nociceptiva nervers sensitisering

Djurförsök har visat att inflammation eller nervskada kan resultera i en ökad smärtkänslighet i engagerade nerver, en hyperalgesi som beror på förändrad och, i detta fall, faciliterad smärtimpulshandling i centrala nervsystemet. Denna föränderlighet i nervbanors fysiologi beskrivs med termen »neuronal plasticitet« [6]. En kortvarig C-fiberstimulering på distal extremitet hos försöksdjur, med impulsregistrering spinalt postsynaptiskt, resulterade i ett gradvis ökande receptivt fält för det neuron där registreringen gjordes. De förändrade svarsegenskaper som uppkom vid dessa experiment var långsamt reversibla men kvarstod under relativt lång tid (minuter). Denna vid korttidsstimulering uppkomna förändring i smärtbanornas svarsegenskaper benämns »wind up« [3]. Liknande resultat med ökande receptiva smärtfält kan uppnås om ryggmärgen hos försöksdjur exponeras för substans P, en proinflammatorisk och proalgisk polypeptid som finns i upp till tre gånger ökad normalkoncentration i likvor hos fibromyalgipatienter [7].

Intressanta försök i detta sammanhang är Eric Kandel's (Nobelpristagare i medicin år 2000) studier av hur nervsynapsers funktion och storlek kan förändras i samband med stimulering, en sorts inläring. Upprepad retning av sensoriska neuron hos en havssnigel, *Aplysia Californica*, medförde under ett kortare tidsförlopp en ökad impulstransmission i undersökt synaps beroende på förändrade halter av transmittorsubstans; ett korttidsminne i synapsen uppstod. Om retningarna av den sensoriska nervsynapsen pågick under längre tid, över 24 timmar, inträffade strukturella förändringar i synapsen under inverkan av cellkärnan och förändrad genexpression, en form av synapshypertrofi med tillkomst av långtidsminne [8].

D L Bennet beskriver hur neurotrofa ämnen spelar en fundamental roll för sensoriska neurons differentiering och fortsatta funktion. »Nerve growth factor« (NGF) synes spela en viktig roll för perifer sensitisering av nociceptorer, och »brain derived neurotrophic factor« (BDNF) modulerar central smärtsignalering. Neurotrofa faktorer från odlade gliaceller (GDNF) är också viktiga för upprätthållande av nociceptiv funktion [9].

Uppreglering vid fibromyalgi

Fibromyalgipatienter uppvisar en uppregering i nociceptiva nervbanor till allodyni och hyperalgesi. Danska forskare har studerat smärtupplevelse och smärtutbredning efter injektion av hypertont koksaltlösning på fibromyalgipatienter respektive friska försökspersoner. De fann för det första att den största smärtan uppstod om injektionen gavs mot benhinna i jämförelse med intramuskulär eller subkutan injektion. För det andra upplevde fibromyalgipatienter efter intramuskulär injektion av hypertont koksalt på underarm respektive underben smärta inom ett större område på extremiteten än kontrollerna, talande för att det vid fibromyalgi föreligger en förändrad smärtimpulstransmission med ökade receptiva fält [10].

Denna forskargrupp diskuterar hur smärtsensibiliseringen

sker såväl perifert som centralt i nervsystemet [11]. Försök som omfattar upprepade monotona precisionsrörelser med armarna, såsom enklare monteringsarbete under ett par timmar, medförde för friska försökspersoner en sänkt smärtröskel, undersökt vid laterala epikondylen i använd arm. Denna typ av experimentell belastning medförde intressant nog även en tendens till sänkning av smärtröskeln i den arm som inte användes [12, 13].

Fibromyalgipatienter reagerar också kraftigare på kutan elektrisk retning än friska kontroller. Farmakologisk smärtanalys på fibromyalgipatienter talar bl a för aktiverade NMDA(N-metyl-D-aspartat)-receptorer i centrala nervsystemet, vilket bidrar till faciliterad impulsöverföring och ökad smärtkänslighet [4]. Cerebral aktivering, mätt med funktionell magnetresonansmetodik (fMRI), inträffar vid smärtsamt tryck mot nagelbädden på tumme hos såväl fibromyalgipatienter som kontrollpersoner. Ett måttligt tryck, som upplevdes smärtsamt av fibromyalgipatienter och medförde att 13 områden inom hjärnan aktiverades, innebar för kontrollpatienter att endast ett område aktiverades.

Det skall här påpekas att fibromyalgipatienter inte har sin smärtkänslighet begränsad till de vid diagnostiken testade punkterna på kroppen, s k »tender points«. Dessa punkter valdes av den diagnosformulerande arbetsgruppen på rent empiriska grunder för att erbjuda en diagnostisk standardisering. Smärtkänsligheten hos fibromyalgipatienter är mer eller mindre utbredd i muskuloskeletal vävnad, ibland kutant och subkutant, och omfattar även nagelbädden [14].

Samband med lokala muskuloskeletal smärttillstånd

Det är logiskt att diskutera huruvida ett koncept med sensorisk sensitisering vid utbredd muskuloskeletal smärta är tillämpligt även på långvariga lokaliserade muskuloskeletal smärttillstånd utan påvisbar associerad patologi. Smärttillstånd av typ epikondylit/epikondylalgi, långvarig ländryggsvärk eller pisksnärtsassocierad smärta kan inte förklaras med hjälp av idag använda patogenetiska principer såsom inflammation, infektion, tumör, vävnadsdegeneration, förgiftning eller bristtillstånd. Kvarstående lateral epikondylsmärta, som vid tennisarmbåge, förklaras inte av pågående inflammation eller annan uppenbart smärtprovocerande känd sjukdomsprocess [15].

Långvarig ryggvärk, särskilt lumbago, saknar i de flesta fall en tillfredsställande patofysiologisk förklaring [16]. Nyligen presenterade forskningsrön vid American College of Rheumatology(ACR)-kongressen 2002 ger stöd för att smärtsensitisering föreligger vid detta tillstånd på ett liknande sätt som vid fibromyalgi. En nociceptiv sensitisering med sänkta smärtrösklar, som för patienten medför ökad smärtkänslighet för statiska och dynamiska muskulära och ligamentära belastningar, erbjuder en möjlig patogenetisk förklaringsmodell. Att fibromyalgi ofta utvecklas från ett initialt lokaliserat smärttillstånd såsom värk i skuldra/nacke eller långvarig lumbago stöder ett sådant koncept [4].

Munglani diskuterar en pisksnärtsassocierad symtombild, »whiplash associated disorder« (WAD), i relation till aktuell neurofysiologisk smärtforskning och drar slutsatsen att sensitisering av vissa neurofysiologiska processer kan bidra till denna komplexa sjukdomsbild [17]. Hos patienter med WAD föreligger smärtkänsligheten inte bara i skulder-/nackområdet utan även i undersökt arm- och benmuskulatur. Koksaltinjektioner i antingen arm- eller benmuskulatur medförde både ökad lokal smärta och en patologisk refererad smärta. Dessa fynd hos WAD-patienter talar för att en generaliserad överretbarhet i centrala nervsystemet föreligger [18].

Till området lokaliserad myalgi har forskning vid Huddinge sjukhus kring kronisk myalgi i käkmuskulatur bidragit

med patofysiologiska kunskaper. Tillståndets multifaktoriella orsak diskuteras, liksom svårigheterna att idag finna en patofysiologiskt logisk klassifikation. Serotoninets och serotoninreceptorernas roll vid lokaliserad respektive utbredd myalgi har studerats. Serotonin synes vara normalt förekommande i massetermuskulatur, men patienter med kronisk muskelsmärta frisätter mer serotonin i samband med vävnadsskada än friska individer. Hög serotoninivå i muskeln är associerad med både smärta och palpationsömhet, vilket antyder att perifera mekanismer kan påverka kronisk muskelsmärta [19].

Det finns således ett flertal lokala smärttillstånd vilka i avsaknad av säkerställd patologi benämns med egennamn, med namn som antyder utlösande faktorer eller med namn som antyder förmodad patologisk process. En nyformulerad princip som omfattar nociceptiv sensorisk sensitisering skulle för dessa tillstånd kunna bidra såväl till en ökad klinisk förståelse som till ett mer logiskt terapeutiskt förhållningssätt och, dessutom, till en förbättrad sjukdomsklassifikation. Exempel på sådana lokala smärttillstånd ges i Fakta 3.

Patofysiologi

Fibromyalgi är en diagnos som idag baseras på symtomkriterierna långvarig värk, smärtkänslighet vid tryck på vissa definierade områden eller punkter samt krav på att dessa punkter skall förekomma med stor kroppsutbredning.

Ett första problem vad gäller denna diagnos är att den inte diskuterar vilken typ av vävnad som dessa »tender points« representerar. Ett andra problem är att fibromyalgismärtan har saknat en accepterad patofysiologisk förklaring. Ett tredje problem är att den eller de bakomliggande orsakerna till smärtutvecklingen inte har diskuterats på ett konceptuellt sätt.

Låt oss först diskutera patofysiologin. Denna artikel tar upp frågan huruvida en sensitisering av nociceptiva nervbanor i skadad eller belastad muskuloskeletal vävnad skulle kunna förklara långvarig såväl lokal som utbredd värk och smärtkänslighet. Klinisk och experimentell forskning ger stöd för att en sådan process kan äga rum. Smärtnerver och synapser under belastning uppvisar en plasticitet, de kan förändra sina funktioner på flera nivåer genom att:

- öka receptorkänsligheten perifert (dvs sänka smärtröskeln),
- utveckla en faciliterad konduktion i nociceptiva neuron, vilket sker genom ökad synapstransmission spinalt och/eller minskad smärtinhibering (dvs nedsatt grindfunktion),
- medge en förstärkt baning på grund av ogynnsam psykologisk perception för inkommande impulser till hjärnbarkens smärtcentra.

Både kliniska iakttagelser och experimentella undersökningar ger stöd för en patofysiologisk princip som nu kan introduceras i klinisk medicin: en sensorisk sensitisering som bl a omfattar nociceptiva neuron. En nociceptiv sensitisering omfattar nociceptiva nervers receptorfunktioner, dessa nervers neuroendokrina kapacitet i såväl afferent som efferent riktning, synapsaktivering i ryggmärgens bakhorn samt förstärkt baning av inkommande impulser mot hjärnbarkens smärtcentra. Sensitiseringsprocessen faciliteras bl a av en anatomisk närhet mellan nociceptiva och autonoma nervbanor och av närheten till immunkompetenta celler såsom makrofager och lymfocyter. Kunskaper om aktiverade synapsfunktioner i ryggmärgens dorsalhörn bidrar till att förklara dels uppkomsten av sk k refererad smärta till större receptiva fält, dels hur en generell smärtkänslighet kan utvecklas från ett initialt lokaliserat smärtsensitiserat område på kroppen.

Det kan här vara på sin plats att ge en eloge till nyligen av-

II Fakta 3

Lokala smärttillstånd

Exempel på lokala muskuloskeletal smärttillstånd där en nocipati inom ramen för en sensorisk sensitisering kan bidra till ökad patofysiologisk förståelse. Sjukdomstillstånd med suffixet *-it* leder tanken till en inflammationsprocess, vilket vanligtvis inte föreligger i tillståndets kroniska fas.

Adduktortendinit (smärta i ljumskarnas muskelfästen)

Epikondylit (epikondylalgi, tennis- eller musarmbåge)

Kronisk lumbago (långvarig ländryggsvärk)

Pisksnärtsassocierad smärta och dysfunktion

Plantarfasciit (hälsporre)

Skulder-/nackmyalgi

Temporomandibulär smärta och dysfunktion (ansikts-/käksmärta)

Tibiaperiostit (benhinneinflammation)

Tietzes syndrom (smärta parasternalt i revbenen)

Trokanterit-trokanteralgi (värk i höfterna)

lidne kollegan Bror Rexed, min förste professor på anatomiska institutionen i Uppsala. Rexed har neuroanatomiskt kartlagt och beskrivit neuronstrukturerna i ryggmärgens bakhorn, de s k Rexeds laminae. Det är bl a inom ryggmärgens bakhorn som väsentlig neuroplasticitet äger rum vid smärtsensitisering.

Bakomliggande orsaker

När det gäller bakomliggande orsaker till smärtsensitisering bör vi ställa oss frågan om såväl fysiska (mekaniskt eller biokemiskt) som psykologiska belastningar kan leda till ett gemensamt resultat, dvs en nociceptiv sensitisering. Smärtsensitiseringsprocessen synes uppstå som ett resultat av fysisk eller psykogen belastning eller trauma, vanligen dessa två i kombination med synergistisk effekt. Exempelvis fungerar mekaniska trauman och myotropa viroser såsom influensa och reumatiska inflammatoriska skov som både utlösande och aggraverande faktorer för smärtsensitiseringsprocessen vid fibromyalgi. Nociceptiva neuron som reagerat adekvat på initiala trauman kommer i efterförloppet att kvarstå »kalibrerade« eller uppreglerade till en nivå med ogynnsam överretbarhet, en allodyni eller hyperestesi.

»Min hustrus smärtsystem har således blivit onödigt bra!« var den slutsats som en medföljande och reflekterande make drog i samband med hustruns konsultation hos mig för ett par år sedan.

Förnyade belastningar som aktiverar redan sensitiserade smärtnerver innebär att smärtan kan accentueras ytterligare vad gäller både styrka och utbredning. Detta bör beaktas bl a i samband med diagnostiska eller terapeutiska operativa ingrepp! Om värktillståndet med åtföljande störd motorik och psykisk trötthet utreds i ett posttraumatiskt eller postinfektöst, postinflammatoriskt skede kommer laboratoriediagnostik och radiologi att visa normala förhållanden; proven och röntgenundersökningar är normala, »negativa«! De vanligtvis samtidigt förekommande psykologiska inre belastningarna skulle hypotetiskt leda till en ökad mottaglighet i kortikala smärtcentra för inkommande nociceptiva impulser. Försmärad serotoninberoende spinal inhibition av inkommande afferenta impulser kan även tänkas ha en psykologisk grundorsak. De yttre faktorerna medför ökat impulsinflöde i perifera och spinala nociceptiva banor, de inre ger ogynnsamt ökad uppmärksamhet och mottaglighet för inkommande impulser till smärtcentra. En liknande modell vad gäller samverkande

utlösande faktorer föreslogs nyligen även av Bradley och medarbetare [20]:

»Denna modell postulerar att interaktion med exogena (t ex miljöstressorer) och endogena (t ex neuroendokrin dysfunktion) abnormiteter hos genetiskt predisponerade individer leder till en slutlig gemensam väg, dvs förändringar i centrala nervsystemets funktion och neuropeptidproduktion som borgar för central sensitisering och onormal smärtekänslighet« (min översättning).

ILLUSTRATION: HELENA LUNDIN

Smärtlokalisering

Vad gäller typ av afficerad vävnad/organ kan konstateras att smärtlokaliseringen för en enskild patient beror på hur och var den yttre skadan uppstått, dvs vilken anatomisk eller histologisk struktur som påverkats av skadan eller belastningen under tillståndets tidiga nociceptiva sensitisering. En lokaliserad statisk eller dynamisk belastning på underarmens extensormuskulatur riskerar att medföra en smärtsensitivering kring muskulaturens ursprung vid laterala epikondylen, resulterande i en mus- eller tennisarmbåge. Denna lokaliserade smärtekänslighet kan gradvis utvecklas till ett regionalt smärtsyndrom, exempelvis nack-/skulder-/armsyndrom, med större receptiva fält för engagerade spinala neuron och en klinik som omfattar refererad smärta. Symtomförsämringen i smärtprocessens eventuella utbredningsfas förklaras av de sk neuroplastiska förändringarna på spinal nivå. Inte sällan föreligger en viss halvsidig dominans i smärtekänsligheten under denna fas.

I ett senare, slutligt, skede blir smärtekänsligheten alltmer dubbelsidig, men den initiala lokaliseringen, exempelvis epikondylalgin, kvarstår och kan fortsätta att dominera kvantitativt vad gäller smärta och begränsad användbarhet av extre-

Det rationella bakom de ömma punkterna »tender points« (markerade på bilden) vid fibromyalgi diskuteras i denna artikel.

miteten. Ett lokaliserat våldutlöst trauma mot exempelvis bröstkorgen och revbenens benhinnor, eller i form av ett strupgrepp, medför initialt en smärtsensitivering inom respektive område, med en i ett senare skede eventuellt utbredd smärtekänslighet. En neuroanatomiskt baserad manuell diagnostisk statusundersökning blir i detta senare skede försvårad, eftersom symtomen med refererad värk inte följer spinala nervbanors myotom eller dermatom.

En alternativ klinisk bild av fibromyalgi är den efter en genomgången virus, t ex influensa. Ett av influensans kardinalsymtom är muskelsmärta. För en drabbad person kan resultatet av denna myotropa virus bli en nociceptiv sensibilisering med en redan i initialskedet total kroppsutbredning. Min erfarenhet är att ju mer smärtsensitiveringen beror på yttre belastning såsom muskulära skador, virus eller artrit/artros, desto mer konstant och lokaliserad blir den efterföljande symtombilden. Om de psykologiska inre faktorerna dominerar etiologiskt synes detta medföra en större variation från tid till annan vad gäller både värkens lokalisering och dess intensitet.

När smärtsensitiveringen omfattar även kutan vävnad uppstår symtom med hudöverkänslighet, sveda, en brännande känsla och obehag av tätt åtsittande kläder. Det gamla begreppet SVBK (svider-värker-bränner-käring) omfattade således dessa symtom.

Subkutan vävnad, även fettvävnaden, kan sensitiseras och har beskrivits med ett egennamn: Dercums sjukdom, »fettreumatism«. Detta tillstånd är sannolikt inte patogenetiskt specifikt utan kan inlemmas som en av manifestationerna av noci-

ceptiv sensitisering.

Varför får inte alla människor fibromyalgi?

Man kan fråga sig varför inte alla personer utvecklar kvarstående värk och ömhet efter en genomgången influensa med svår muskelvärk, eller efter hård fysisk belastning med träningsvärk, eller efter fysiska trauman vid exempelvis trafikolyckor eller efter större kirurgi. Uppenbarligen krävs ytterligare faktorer för att allodini/hyperestesi skall utvecklas. Det är här som vi får söka bland konstitutionella eller psykologiska faktorer, vilka i detta sammanhang kan beskrivas såsom inre belastningar.

Exakt hur stress, fobier, rädsla, personlig identitetskris i kombination med yttre belastningar på ett synergistiskt sätt stämmer de sensoriska banorna till uppreglering och överretbarhet kvarstår att visa. Adrenerg påverkan på traumatiskt skadade nociceptiva nervändslut kan under ett läkningsskede medföra en ogynnsam nervregeneration inkluderande s k »sprouting«, vilket resulterar i kvarstående ökad smärtekänslighet. Adrenerga banor finns anatomiskt mycket nära de nociceptiva nervändsluten, vilket borgar för en intim interaktion i perifera vävnader mellan dessa neurogena bansystem.

Smärta utlöst av subkutan noradrenalininjektion är ett test på sympatikusmedierade smärttillstånd. Martinez-Lavin har i flera arbeten belyst störningar och obalans i autonoma nervsystemets funktion vid fibromyalgi och rapporterar även att noradrenalininjektionstest subkutant volart på underarm resulterade i smärtreaktion hos 80 procent av fibromyalgipatienter, mot 30 procent av patienter med reumatoid artrit och 30 procent av friska kontroller [21].

Dysfunktionell »coping«-strategi med katastroftänkande är en psykologisk faktor som kan bidra till att en somatisk skada efter utläkning efterlämnar ett långvarigt smärttillstånd [22]. Defekter i smärtnedreglerande mekanismer omfattande endorfiner, oxytocin, serotonin m fl skulle även kunna bidra till kvarstående smärta hos predisponerade personer. Det tycks som om samverkande faktorer behövs för att ett långvarigt smärttillstånd skall utvecklas. Lyckligtvis tycks inte dessa förutsättningar föreligga för de flesta människor som utsätts för skador, belastningar eller psykologiska trauman.

De 18 punkterna

Att införa ett koncept som omfattar sensorisk sensitivering får konsekvenser för fibromyalgibegreppet, speciellt vad gäller ett av de grundläggande kriterierna för denna diagnos, de s k ömma punkterna, »tender points«. Dessa punkter formulerades på 1980-talet, vid en tid då ett neuropatofysiologiskt koncept för sjukdomstillståndet inte fanns. De av American College of Rheumatology 1990 definierade nio lokaliseringarna på kroppen med bilateralt engagemang, totalt 18 punkter, beslutades i en process med klinisk konsensus mellan 24 författare.

Rapporten utgick från en »multicenter criteria committee«, omfattande 16 centra i USA och Kanada. I rapporten från 1990, som ligger till grund för nuvarande fibromyalgikriterier, diskuteras varken den neurofysiologiska eller den patofysiologiska grunden för smärtutveckling och smärtutbredning. De nio lokaliseringarna, som slutligen valdes, diskuteras ej heller från en histologisk utgångspunkt; de valdes i ett konsensusförfarande bland initialt tolv lokaliseringar, vilka tidigare använts i skilda diagnoskriterieförsök [1].

De nio lokaliseringarna fördelar sig enligt min analys av ACR-dokumentet på två muskelfästen, tre muskler och fyra histologiskt svårdefinierade områden. Om vi inför ett koncept som omfattar sensorisk sensitivering innebär detta för den en-

ANNONS

ANNONS

skilde patienten en ökad begriplighet vad gäller såväl lokaliseringen av värken och smärtkänsligheten som orsakerna till smärtutvecklingen.

Dags att omvärdera fibromyalgidiagnosen

Det är nu dags att diskutera och omvärdera fibromyalgidiagnosens informativa värde. Denna diagnos skulle mot bakgrund av nuvarande kunskap kunna förtydligas med ett neurofysiologiskt baserat koncept, såsom utbredd muskuloskeletal nociceptiv sensorisk sensitisering. Ett förtydligande skulle även beskriva de dominerande utlösande yttre och inre faktorerna. Fibromyalgi skall betraktas som den mest utbredda formen av muskuloskeletal värk och ömhet. Det finns idag stöd för att samma patofysiologi råder vid vissa lokaliserade eller regionala värkstillstånd.

Frågan om ett samband mellan utbredd och lokaliserad värk må diskuteras, bl a vid den kommande Myopain-världskongressen i München 2004.

Konklusion

Sammanfattningsvis föreligger nu både kliniska och experimentella forskningsresultat som stöder beskrivningen av en ny patofysiologisk princip, en nociceptiv sensorisk sensitisering, som föreligger vid fibromyalgi men som även kan förklara vissa lokala långvariga smärttillstånd (Fakta 3). En ökad känslighet och faciliterad impulstransmission kan uppstå efter belastning och skador och kvarstå i nociceptiva neuron. Begreppet central sensitisering beskriver denna process inom centrala nervsystemet, dvs spinalt och supraspinalt, dock inte begränsat till nociceptiva nervbanor. Termen nociceptiv sensitisering skulle utöver centrala nervsystemet omfatta även perifera nociceptiva receptorer och neuron. Etiologiska faktorer till denna sensitisering går att finna i kombinationer av yttre respektive inre belastningar (se exempel i Fakta 2).

Nervsystemets nociceptiva nervbanor utgör en del av kroppens totala sensoriska nervsystem och öppnar för en utvidgad patofysiologisk diskussion i efterföljande artikel rörande sensibilisering av sensoriska nervbanor i andra organ och vävnadsstrukturer. Exempel på sådana tillstånd är colon irritabile, gastralg utan gastrit, hyperreaktiva bronker och luftvägsslemhinnor, överretbar urinblåsa.

Fibromyalgi kan med stöd av ett sådant utvidgat patofysiologiskt koncept inordnas såsom ett av flera kliniska tillstånd inom gruppen tillstånd med sensorisk sensitisering och dysfunktionella symtom.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

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(2):160-72.
2. Lidbeck J. Central störd smärtmodulering förklaring till långvarig smärta. *Läkartidningen* 1999;96(23):2843-51.
3. Hansson P. Nociceptiv och neurogen smärta. 2:a upplagan. Stockholm: Pharmacia & Upjohn, 1998. ISBN 91-85794-36-8.
4. Henriksson KG, Bengtsson A, Elert J, Ekselius L, Gerdle B, Henriksson C. Fibromyalgi och kronisk muskelsmärta – orsak, diagnostik och terapi. Södertälje: Astra Läkemedel AB; 2000. ISBN 91-86327-39-3.
5. Dubner R. Neuronal plasticity after tissue and nerve injury. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1998;6(3):15-7.
6. Hoheisel U, Mense S, Ratkai M. Effects of spinal cord superfusion with substance P on the excitability of rat dorsal horn neurons processing input from deep tissues. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1995;3(3):23-43.
7. Grillner S, Olsson L, Svensson T. Arvid Carlsson, Paul Greengard och Eric Kandel Nobelpristagare i fysiologi eller medicin år 2000. Belönas för basal forskning om hjärnans kemiska signalöverföring. *Läkartidningen* 2000;97(42):4685-92.
8. Bennett DL. Neurotrophic factors: important regulators of nociceptive function. *Neuroscientist* 2001;7(1):13-7.
9. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Svensson P, Staehelin Jensen T. Experimental muscle pain: A quantitative study of local and referred pain in humans following injection of hypertonic saline. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1997;5(1):49-69.
10. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:313-21.
11. Farrel J, Littlejohn GO. Association between task performance and tender point pain threshold to pressure in normal subjects. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1997;5(1):19-47.
12. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1333-43.
13. Doran A, Gresham G, Rushton N, Watson C. Tennis elbow: A clinicopathological study of 22 cases followed for two years. *Acta Orthop Scand* 1990;61:535-8.
14. Samlad kunskap om ont i ryggen och ont i nacken. Vad vi vet – och inte vet [förkortad sammanfattning av SBU rapport]. *Läkartidningen* 2000;97(44):4974-80.
15. Munglani R. Neurobiological mechanisms underlying chronic whiplash associated pain: The peripheral maintenance of central sensitization. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2000;8(1-2):169-78.
16. Koelbaeck Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, Arendt-Nielsen L. Generalised muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain* 1999;83(2):229-34.
17. Ernberg M. De patofysiologiska mekanismerna bakom kronisk muskelsmärta i ansiktet. *Läkartidningen* 2002;99:3206-10.
18. Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alarcon GS, Cianfrini LR. Is fibromyalgia a neurologic disease? *Curr Pain Headache Rep* 2002;6(2):106-14.
19. Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study [ISRCTN70707830]. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002;3:2.
20. Turner JA, Jensen MP, Warmus CA, Cardenas DD. Catastrophizing is associated with pain intensity, psychological distress, and pain-related disability among individuals with chronic pain after spinal cord injury. *Pain* 2002;98(1-2):127-34.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Sensory sensitisation, part I:
Mechanisms behind fibromyalgia
»So my wife's pain system
has become unnecessarily efficient«

Hans Levander

Läkartidningen 2003;100:1608-17

A pathophysiological mechanism named »nociceptive sensory sensitisation« is introduced to explain part of the fibromyalgia pain syndrome as well as several local or regional long standing pain conditions like epicondylitis, chronic low back pain, whiplash associated disorder, temporomandibular pain disorder and trochanteritis. The article is based on a vast rheumatological clinical experience on patients presenting with local or widespread pain, and on literature studies. Sensory sensitisation describes a changed quality in sensory nerve pathways with hyperexcitability and facilitated transmission of nerve impulses to the sensory cortex. Sensory sensitisation should be considered as a pathophysiological reaction originating from tissues and organs exposed to »external« overload or trauma, either physical, chemical or biochemical. The sensitisation process is usually facilitated by »internal« psychological distress.

*Correspondence: Hans Levander, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Akademiska sjukhuset, SE 751 85 Uppsala, Sweden
(hans.levander@alfa.telenordia.se)*