

# Centralt störd smärtmodulering förklaring till långvarig smärta

Nya kunskaper förändrar synen på den problematiska smärtpatienten

**Ett genombrott har skett i modern smärtforskning för större förståelse av långvarig smärta inklusive svårbehandlad muskuloskeletal smärta såsom belastningsrelaterad myalgi, fibromyalgi och pisksnärtsyndrom (s k whiplash-skada). I avsaknad av medicinska förklaringsmodeller har sådana smärtsyndrom tidigare uppfattats som idiopatiska eller ensidigt psykogent betingade.**

**Men alltmer talar för att dysfunktion av smärtmoduleringen inom centrala nervsystemet kan förklara många fall av kronisk smärta. De nya rönen kommer att få betydelse för patient-läkarrelationen, vården av smärtpatienter och försäkringsmedicinen.**

Under det senaste decenniet har flera genombrott skett inom smärtforskningen. Modern smärtfysiologi tidigare har beskrivits i Läkartidningen [1], och nyligen presenterades en översiktsartikel om hur smärta moduleras av perifera och centrala mekanismer i nervsystemet [2].

Framför allt är det störningar i den centrala smärtmoduleringen och dess betydelse för uppkomsten av behandlingsrefraktär, långvarig icke-malign smärta (tidigare benämnd kronisk smärta) som väckt berättigat intresse. Denna översikt är skriven utifrån ett kliniskt patologiskt perspektiv.

Begreppet dysfunktionell smärta används här som en sammanfattande term för dysfunktionell smärtmodulering inom centrala nervsystemet.

## Författare

JAN LIDBECK

med dr, överläkare, smärtrehab-sektionen (Helsingborg), anesthesi- och intensivvårdskliniken, Nordvästra Skånes sjukvårdsdistrikt.

## Vad är centralt störd smärtmodulering?

I artikeln används flera begrepp som förklaras i Faktaruta 1. Dysfunktionell smärta har hittills utförligt beskrivits såväl vid neurogena (neuropatiska) smärttillstånd [3-6] som vid postherpetisk neuralgi, perifer nervskada och efter neurotomi. Både djurexperimentellt och i humanförsök har visats att vävnadsskada, t ex efter trauma eller vid inflammation, kan ge upphov till en perifer nociceptiv överretbarhet, s k perifer sensitisering.

Upprepad och/eller långvarig nociception kan även leda till överretbarhet av centrala neuron såväl i ryggmärgens dorsalthorn som i andra delar av centrala nervsystemet. Ett långvarigt, lättprovocerbart och svårbehandlat smärttillstånd uppkommer. Detta har benämnts sekundär hyperalgesi. Inom såväl experimentell som klinisk smärtforskning finns idag stöd för att många kroniska smärttillstånd, även de muskuloskeletal, har sin grund i sådan central sensitisering.

Det finns även kliniska belägg för att störningar i den centrala smärthämningen (defekt smärthinhibering; dysinhibition) är ytterligare en förklaring till

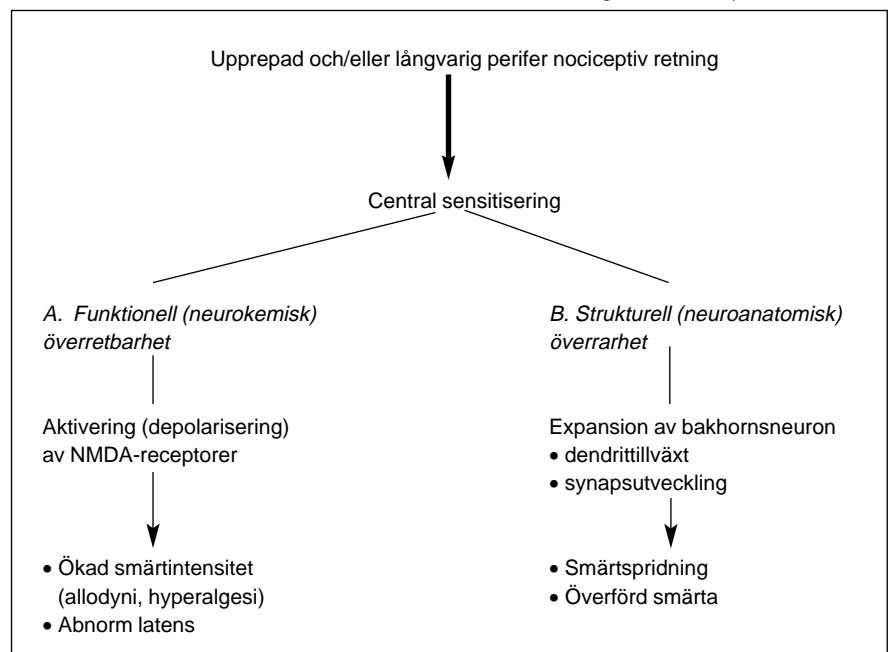
kronisk smärta hos vissa patienter. Central sensitisering och/eller dysinhibition är sålunda de två dominerande mekanismerna vid dysfunktionell smärta. Några av de bakomliggande orsakerna skall kortfattat beskrivas.

## Central sensitisering

Djurexperimentellt har visats att central sensitisering kan utvecklas redan efter några timmars perifer nociceptiv retning. Bakhornsneuronen utvecklar en överkänslighet och blir »uppskruvade». Sådan tidig sensitisering har i engelskspråkig litteratur följaktligen benämnts »wind-up». Överretbarheten i dorsalthornsneuronen anses orsakas av bl a aktivering (depolarisering) av s k NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorer.

Wind-up-fenomenet kan öka de centrala neuronens känslighet för ingående nervsignaler upp till 20 gånger [6]. Denna tidiga hyperexcitabilitet är ofta övergående om den perifera nociceptionen upphör. Men fortsatt eller upprepade perifer nociception kan leda till en kvarstående sensitisering. På rätta har exempelvis upprepade beröring av inflamma-

Figur 1. Förenklad modell av central sensitisering och dess följder.



## FAKTARUTA 1

### Begrepp associerade till dysfunktionell smärta.

<b>Nociceptor</b>	Smärtreceptor
<b>Nociceptiv smärta</b>	Smärta till följd av aktivering av nociceptorer. Känd patologi. Av vävnadsskada, t ex inflammation, trauma eller sår.
<b>Neurogen smärta</b>	Smärta till följd av defekt nervsystem. Kan vara 1. perifert orsakad som vid neurinom, postherpetisk smärta, fantomsmärta, eller 2. centralt betingad, t ex efter stroke, vid MS m m.
<b>Neuropatisk smärta</b>	Smärta som är neuroanatomiskt korrelerbar (projicerad smärta) till neuropatologiska undersökningsfynd, särskilt sensibilitetsstörningar.
<b>Idiopatisk smärta</b>	Oförklarlig smärta. Intakt nervsystem.
<b>Sensitisering</b>	Ökad smärta till följd av uppkommen överretbarhet (hyperexcitabilitet).
<b>Perifer sensitisering</b>	Ökad smärta till följd av överretbarhet i perifera nociceptorer, t ex vid trauma, inflammation (= primär hyperalgesi).
<b>Wind-up</b>	Tidig, eventuellt reversibel sensitisering av ryggmärgens dorsalthorn.
<b>Central sensitisering</b>	Ökad smärta till följd av överretbarhet i ryggmärgens dorsalthorn och/eller andra delar av CNS (= sekundär hyperalgesi).
<b>Defekt smärtinhibering</b>	Störd funktion i centrala – bl a descenderande – smärthämmande nervbanor (dysinhibition).
<b>Centralt störd smärtmodulering</b>	Dysfunktionell smärtmodulering till följd av central sensitisering och/eller defekt central smärtinhibering (i denna översikt benämnd dysfunktionell smärta).
<b>Central plasticitet</b>	Neuroanatomisk omstrukturering av centrala nervsystemet vid långvarig nociception genom bl a synapsutveckling och/eller dendrittillväxt.
<b>Allodyni</b>	Smärta orsakad av en normalt icke smärtsam retning. Vid t ex lätt palpation av myogena triggerpunkter (myofasciellt smärtsyndrom) eller smärtpunkter (tender points; vid fibromyalgi) som tecken på sekundär hyperalgesi.
<b>Hyperalgesi</b>	Ökat svar på en normalt smärtsam retning. I övrigt som vid allodyni.
<b>Överförd smärta</b>	Utstrålande smärta (radierande smärta; referred pain). Vid myofasciellt smärtsyndrom (triggerpunktssyndrom). Lättprovocerbar utstrålande smärta och/eller perifer dysestesi (sensibilitetsstörningar) överskridande neuroanatomiska gränser (jämför ovan s k projicerad smärta vid neuropati). Aktuell förklaringsmodell är synapsutveckling i dorsalthornen som led i dysfunktionell smärtmodulering.
<b>Abnorm latens</b>	Smärtlatens; lättprovocerbar allodyni och/eller hyperalgesi minuter–timmar–dagar efter palpation, fysikalisk undersökning och/eller myogen belastning. Vid myofasciellt smärtsyndrom, fibromyalgi, kroniskt pisksnärtsyndrom m fl. Tecken på centralt störd smärtmodulering.

rad extremitet medfört en kvardröjande och alltmer lättprovocerbar motorisk smärtreflex som uttryck för sjunkande smärtröskel, dvs ökande smärta [7]. Det finns idag dokumentation från klinisk forskning som ger stöd för en liknande utveckling av långvarig smärta även hos människa.

Vid central sensitisering har påvisats såväl funktionella (neurokemiska) som strukturella (neuroanatomiska) förändringar i ryggmärgens dorsalthorn (Figur 1). Den funktionella störningen anses sålunda bl a vara orsakad av aktivering av NMDA-receptorer och medför ökad smärtintensitet (allodyni, hyperalgesi).

De strukturella förändringarna har bl a visats bestå i tillväxt av dendriter och synapsutveckling ledande till utbredning av smärtan (smärtspridning) samt överförd (utstrålande) smärta.

Utvecklingen av de strukturella förändringarna kan ses som ett uttryck för centrala nervsystemets formbarhet eller

**ANNONS**

plasticitet. Aktuell smärtforskning har visat att centrala nervsystemets anatomiska struktur förändras som svar på långvarig perifer nociception [8]. Detta har under senare år särskilt uppmärksammats inom neuropsykologin. Hos patienter med långvarigt ryggont har sålunda visats att ryggens somatosensoriska kortikala representation förändras och reorganiserar [9].

### Dysinhibition

Modern smärtforskning har också visat att ingående nociceptiva stimuli hämmas på olika nivåer inom centrala nervsystemet. En segmentell inhibition i bakhornsneuronen, främst genom aktivering av endorfinerga receptorer, har varit känd sedan länge. En nedåtgående smärthämning (descenderande inhibition) har även påvisats som främst verkar genom bl a serotoninerga och noradrenerga neuron utgående från hjärnstammen. En defekt descenderande smärthinhibering (dysinhibition) med störningar i serotoninmetabolismen har ansetts vara en orsak till den svårklarliga smärtan vid fibromyalgi [10, 11]. Troligen har dysinhibition en roll även vid andra långvariga smärttill-

stånd – sannolikt i kombination med central sensitisering.

### Vanliga symtom

Dysfunktionell smärta ger upphov till en rad symtom. Dessa kan i avsaknad av vanliga objektiva undersökningsfynd vara svåra att förstå för undersökande läkare (Faktaruta 2). Inte sällan tolkas patientens symtom och smärtreaktioner som psykogent betingade. Samtidigt utstrålade (överförd) extremitetssmärta kan verka förbryllande särskilt som den överskrider neuroanatomiska gränser [12].

Sådan lättprovocerbar, radierande smärta till armen och handen är typisk vid kroniska nack-skulderyndrom efter t ex belastnings- eller pisksnärts-trauma. Smärta kan i sådana fall lätt provoceras fram lång tid efter vad som anses vara normal utläkningstid och vanligen till och med åratal efter det primära traumat. Fingerpalpation eller obetydlig muskulär belastning orsakar en intensiv smärta som ibland kvarstår under flera dygn, s k smärtlatens eller abnorm latens. Den överförda smärtan anses orsakas av aktivering av närliggande sensoriska bakhornsneuron ge-

nom synapsutveckling (Figur 2). Abnorm latens är möjligen en följd av NMDA-receptoraktivering.

### Central smärtorsak vid muskelvärk

Alla patienter med långvarig nociception utvecklar ej dysfunktionell smärta. Sannolikt har såväl genetiska [13] som emotionella faktorer betydelse. Den stora majoriteten patienter med långvarig icke-malign smärta lider av muskuloskeletal smärta som även dominerar i specialiserad smärtrehabilitering [14]. Belägg finns idag för att många fall av muskuloskeletal smärta har centralt dysfunktionell smärtorsak. Några typkategorier skall beskrivas.

### Posttraumatisk smärta

Dysfunktionell central smärtmodulering som orsak till långvarig smärta efter trauma har länge diskuterats i smärtforskningen [15]. Anmärkningsvärt är att trauma med relativt obetydlig vävnadsskada (mild injury) kan medföra invalidiserande smärttillstånd. Ett exempel är kroniskt, posttraumatiskt huvudvärkssyndrom [16], ett annat är långvarig smärta efter pisksnärts-trau-

## FAKTARUTA 2

**Uppgifter ur tidigare anamnes, karakteristisk smärtteckning och kliniska undersökningsfynd vid långvarig muskuloskeletal smärta talar för centralt störd smärtmodulering.**

### Tidigare anamnes

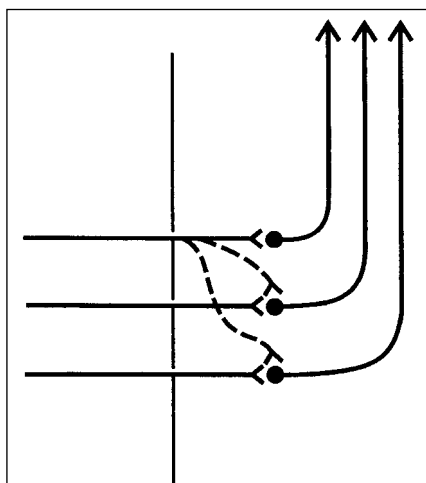
- Lång smärtduration
- Smärtspridning, ibland generalisering
- Lättprovocerbar smärta av ringa-måttlig fysisk belastning (t ex hemarbete, olämplig fysioterapi); även efter längre tids frånvaro från arbetsbelastande moment
- Svaghet i perifera extremiteter (t ex tappar saker, handarbete ej längre möjligt)
- Nedsatt uthållighet (t ex vid arbetsfysiologiska tester, olämplig arbetsprövning)
- Vanligen avsaknad av smärtlindrande effekt av:
  - transkutan nervstimulering (TNS)
  - olika nåltekniker inklusive akupunktur (ofta försämring)
  - vanliga analgetika
- Avsaknad av anamnes som inger misstanke på neurogen/neuropatisk smärta

### Smärtteckning

- Ofta utbredd regional eller generaliserad smärta
- Blandad smärtkvalitet; såväl molande-bultande som brännande-svidande
- Neuroanatomiskt gränsöverskridande symtom i perifera extremiteter i form av
  - överförd (utstrålade) smärta
  - dysestesier (domningar, stickningar, bedövningskänsla)
- Perifera symtom på autonom dysfunktion (svullnadskänsla, stelhet, köld-/värmekänsla)

### Kliniska undersökningsfynd

- Sensibilitetsrubbnings; dysestesier (enligt ovan), ofta varierande
- Regional eller generell allodyn och/eller hyperalgesi, ofta med avvärjningsrörelser (s k jump sign vid palpation av smärtpunkter, tender points, vid fibromyalgi)
- Palpatoriskt smärtsensitiva punkter med provocerbar utstrålade smärta och/eller perifer dysestesi (triggerpunkter vid myofasciellt smärtsyndrom)
- Muskulär funktionsnedsättning (muskelförkortning/-stramhet) vid myofasciellt smärtsyndrom
- Reproducerbara symtom, dvs patienten känner igen de vid undersökningen provocerade symtomen (myofasciellt smärtsyndrom)
- Perifer extremitetssvaghet verifierad med bl a vigerimetritest och motoriska funktionstester
- Minuter-timmar efter undersökningen kraftigt ökande smärta, perifer dysestesi och/eller tyngdkänsla som kan kvarstå under flera dygn (abnorm latens)
- Avsaknad av specifika undersökningsfynd talande för perifer neurogen/neuropatisk smärta (rizopati, diskbräck, nervinlämningssyndrom, herpes zoster, Borreliaeuropati m m)



**Figur 2.** Modell åskådliggörande mekanismen bakom s k överförd (utstrålade) smärta. Närliggande sensoriska bakhornsneuron engageras genom synapsutveckling. Nervimpulser från t ex skuldrans muskulatur leder till aktivering av neuron som normalt tar emot mer perifer nociception. Skuldersmärtan upplevs som utstrålade till arm och fingrar och överskrider karakteristiskt neuroanatomiska gränser.

ma. Idag finns stöd för att sådana svårbehandlade syndrom orsakas av centralt dysfunktionell smärta. Tidigare psykologiska modeller inbegripande t ex kompensationsneurotiska mekanismer blir alltmer inaktuella [16].

Även postoperativt kan dysfunktionell smärta utvecklas. Efter exempelvis torakotomi kan ett svårbehandlat och vanligen kroniskt smärttillstånd uppkomma hos upp till hälften av de opererade patienterna [17]. Patienter som drabbas av tidig postoperativ värk är i riskzonen. Snabb postoperativ [17] eller till och med preoperativ (s k pre-emptiv) analgesi [18] kan förhindra wind-up och sensitisering.

Långvarig och svårbehandlad smärta är dessutom vanlig vid s k posttraumatiskt stressyndrom (PTSD; post traumatic stress disorder) efter trafikolycka, överfall, krigstrauma eller tortyr [19, 20]. Svår smärta vid traumatillfället med samtidig emotionell chock kan sannolikt leda till utveckling av central sensitisering. Tidigare har smärtlidandet ansetts vara orsakat enbart av psykogena faktorer. Även vid PTSD har tidig profylaktisk analgesi diskuterats som en möjlig behandlingsmetod [20].

### Smärta efter pisksnärtsskada

Mekanismen bakom långvarig smärta efter pisksnärtsskada är ännu inte helt klarlagd [21]. Hos 5–10 procent utvecklas ett lättprovocerbart kroniskt cervikobrakialt syndrom (WAD; Whiplash Associated Dysfunction) med uttalad muskulär smärta och funktionsnedsättning [22]. Hos majoriteten kan kliniska

tecken på dysfunktionell smärta påvisas i form av regional allodyni, hyperalgesi, smärtspridning, överförd smärta till armar och händer, varierande distal dysestesi (parestesier, känselrubbningsar) och förekomst av abnorm latens. Nyligen har visats att muskulär injektion av hypertont koksaltlösning i ena benet hos patienter med pisksnärtssyndrom medförde lokal hyperalgesi, abnorm smärtutbredning och smärtlatens troligen till följd av att en generell central överretbarhet utvecklats [23].

Avsaknaden av verifierbara skador på skelett och nervvävnad har sålunda inriktat intresset på möjligheten av myogena skador med primär hyperalgesi och senare utveckling av central sensitisering. Symtombilden är identisk med den vid s k kroniskt myofasciellt smärtsyndrom (MPS; se nedan) lokaliserat till nack–skulderregionen, och MPS kan kliniskt diagnostiseras hos de flesta patienter med WAD [21, 24, 25].

Även i lärobokslitteratur om pisksnärtsstrauma diskuteras idag central sensitisering som en möjlig förklaring till den kroniska smärtan [26]. En mer utförlig beskrivning av dysfunktionell smärta vid »chronic neck pain» inklusive WAD har nyligen presenterats [27]. Central sensitisering vid WAD har även nyligen påtalats i ett aktuellt svenskt vårdprogram för pisksnärtsrelaterade besvär [28]. Även vid detta smärttillstånd har tidig analgesi (i akutstadiet) föreslagits som en möjlig behandlingsmetod för att förhindra utveckling av dysfunktionell smärta [26].

### Myofasciellt smärtsyndrom

Regionalt muskulärt smärtsyndrom – i Sverige oftast hos kvinnor utsatta för monotona, repetitiva arbetsmoment och lokaliserat till nack–skulderregionen [14] – karakteriseras i sin kroniska form av muskulär funktionsnedsättning (till följd av strama, förkortade muskler), smärtande triggerpunkter med provocerbar, perifert utstrålade smärta, dysestesi och kraftlöshet. Abnorm latens är också vanligt.

I nordamerikansk smärtlitteratur har benämningen »Myofascial Pain Syndrome» (MPS) länge varit etablerad [29]. MPS är identiskt med »Trigger Point Syndrome» såsom det definierats av IASP (The International Association for the Study of Pain) i dess klassifikation av kroniska smärttillstånd [30]. I Sverige är termer som »kronisk nack–skuldermyalgi», »cervikobrakialgi» eller »cervikobrakialt syndrom» vanliga benämningar.

Symtombilden vid MPS liknar den vid neuropatisk smärta. Det är därför vanligt att smärta vid MPS felaktigt diagnostiseras som orsakad av cervikal rizoapati, toraxapertursyndromet (TOS),

karpaltunnelsyndrom eller annat perifert nervinklämningssyndrom [12]. Anamnes och noggrann muskuloskeletal undersökning är dock vägledande (se Faktaruta 2).

De radierande symtomen vid MPS är mer diffusa och karakteristiskt överstridande neuroanatomiska gränser (till skillnad mot neuropatisk smärta), och den perifera dysestesi är variabel vilket kan verka förbryllande [12]. Ofta anses därför symtomen vid MPS vara »icke-organiska», dvs de antas vara »funktionellt» (psykogen) betingade.

Likheten mellan kroniskt myogen och neuropatisk smärta talar för en gemensam bakomliggande orsak. Djurexperimentellt har visats att även muskulär nociception ger upphov till funktionella förändringar i ryggmärgen [31], och kan leda till hyperalgesi, smärtspridning och abnorm latens [32].

Experimentell myositis leder inom några timmar till synapsutveckling i dorsalthornen, vilket kan förklara överförd smärta och smärtspridning [33]. Muskelinflammation har även visats leda till central överretbarhet genom NMDA-receptoraktivering [34]. Co-dette och medarbetare har funnit stöd för att vävnadsskada (tissue damage) – dvs ej endast perifer nervskada – kan ge upphov till central hyperexcitabilitet, vilken kan kvarstå efter normal läkningstid och till och med i årtal [35]. En större översikt av central överretbarhet vid muskelsmärta har sammanställts av Ursin och medarbetare [36].

Även genom humanförsök finns idag belegg för uppkomst av dysfunktionell central smärtmodulering som förklaring till kronisk muskelsmärta. Sheather-Reid och Cohen har nyligen funnit sänkt smärtröskel och provocerbar allodyni hos patienter med kroniskt cervikobrakialt syndrom [27, 37] tydande på central överretbarhet. Triggerpunkter vid MPS har vidare föreslagits vara regioner med sekundär hyperalgesi till följd av central sensitisering [38]. I en aktuell dansk studie av patienter med MPS har man även påvisat kvalitativt förändrad nociception till följd av sannolik central hyperexcitabilitet [39]. Under senare år har ytterligare studier presenterats som ger belegg för dysfunktionell smärta vid regionala muskulära smärtsyndrom [40–42], vid myofasciellt huvudvärkssyndrom [43] och vid myogent s k temporomandibulärt smärtsyndrom [44]. Det senare har betecknats som ett genombrott för förståelsen av ansiktssmärter vid käkledsdysfunktion.

### Arbetsrelaterat smärtsyndrom

Att muskuloskeletal smärtsyndrom lokaliserade till nack–skulderregionen kan ha samband med repetitiv, monoton

belastning är väldokumenterat [45]. I den yrkesmedicinska litteraturen benämns sådana smärtsyndrom idag »occupational cervicobrachial disorder» (OCD). Symtombilden är identisk med den vid MPS [27, 45]. Vid ihållande nociception finns risk för utveckling av central överretbarhet och kronisk smärta. Stöd för en sådan modell är att belastningsrelaterad myalgi ofta kvarstår under flera år [jämför ovan Coderre och medarbetare; 35] efter det att belastningsexponeringen har upphört. I sådana fall saknas påvisbara kvarstående vävnadsskador perifert [40].

I mitten av 1980-talet uppmärksammades i Australien ett ökande antal arbetsskadeanmälningar för vad som då benämndes »repetitive strain injury» (RSI) och som oftast var ett kroniskt cervikobrakialt smärtsyndrom. Vid fysikalisk undersökning kunde sällan objektiva fynd tala för vävnadsskada påvisas. Efter skärpning av det försäkringsmedicinska regelverket minskade anmälningarna drastiskt. Detta togs okritiskt som intäkt för att tillståndet var socialt och/eller psykogent betingat. Problematiken med RSI är idag på väg att omvärderas. De tidigare svårförklarliga symtomen har av australiska smärtforskare ansetts vara orsakade av central sensitisering [27, 40].

### Kronisk lumbago

Med stöd av farmakologisk smärtanalys har nyligen i en svensk avhandling visats att hos ca 1/3 av patienter med kronisk lumbago är smärtan idiopatisk, dvs anses vara oförklarlig [46]. Tillförsel av morfin vid neuropatisk eller idiopatisk smärta ger dålig eller ingen smärtlindring. Hos en del patienter med idiopatisk ryggvärk kan central överretbarhet inte uteslutas [47]. Den är, liksom vid kronisk neuropatisk smärta, resistent mot opioidbehandling eftersom endorfinerga receptorer i huvudsak inte är involverade vid dysfunktionell smärta.

Nyligen har dessutom – och för första gången – i den ledande ortopedkirurgiska tidskriften *Spine* både central sensitisering och dysinhibition utförligt beskrivits av Sidhall och Cousins [48]. Dysfunktionell smärtgenes presenteras som en viktig uppdatering av kunskaperna om kronisk ryggsmärta. Författarna understryker att: »trauma to any part of the body, and nerves in particular, can lead to changes within other regions of the nervous system that influence subsequent responses to sensory input. There is increasing recognition that long-term changes occur after noxious input and that this 'plasticity' of the nervous system alters the body's response to further peripheral stimuli.»

Sensitisering av nervrötter genom

exponering för diskvävnad och centrala förstärkningsfenomen har även nyligen beskrivits i en artikel i *Läkartidningen* [49] som förklaring till kronisk lumbago-ischias.

### Fibromyalgi

Tidigare har mycket intresse riktats mot perifera faktorerens betydelse (försämrad muskulär cirkulation, endotel-skador och förekomst av skragged red fibers) för uppkomst och vidmakthållande av den kroniska smärtan vid fibromyalgisyndrom (FMS). Majoriteten av fibromyalgiforskare menar idag att de perifera förändringarna är ospecifika eller möjligen sekundära till följd av inaktivitet. En undergrupp omfattande 20–30 procent av patienterna med FMS har dock haft föregående regional smärta, ofta av typ belastningsrelaterad myalgi. Det kan därför inte uteslutas att perifera faktorer har betydelse i en subpopulation.

Idag sker emellertid en fokusering på centrala faktorer [50, 51]. Majoriteten av fibromyalgipatienterna har inte haft ett insjuknande som föregåtts av lokal muskuloskeletal smärta. Hos många utvecklas symtomen och smärtan långsamt, hos andra sker det mer abrupt efter trauma, infektion eller emotionell stress. FMS karakteriseras av generaliserad allodyni och hyperalgesi som ofta omfattar såväl hud, fettvävnad, muskulatur som leder, vilket talar för en generell (central) störning i smärtregleringen.

Stöd finns idag även för att övriga symtom, såsom autonom dysfunktion, abnorm trötthet, dålig uthållighet, kognitiva störningar, irritabel kolon, dysuri m m, är uttryck för en multipel neuroendokrin dysfunktion [52]. Många forskare ser den kroniska smärtan vid FMS som ett delfenomen i denna generella centralnervösa dysfunktion.

Som förklaring till den dysfunktionella smärtan vid FMS har man primärt fokuserat på central dysinhibition som dominerande mekanism [10, 11]. Stöd för detta har ansetts vara bl a påvisandet av exempelvis lågt serotonin i likvor. Under senare år har dock bl a svenska studier talat för utveckling av central sensitisering även vid FMS. Sörensen har t ex nyligen visat att ketamin – ett anestetikum och NMDA-receptorantagonist – reducerar smärta vid experimentell behandling av fibromyalgipatienter [46].

Påvisandet av kvalitativt förändrad nociception vid FMS har även givit stöd åt förekomsten av central överretbarhet [53]. En aktuell svensk studie av Kosek och medarbetare har givit ytterligare belägg för central sensitisering men utesluter inte samtidig dysinhibition [54].

Alltmer talar sålunda för att flera be-

handlingsresistenta och tidigare svår-förståeliga smärttillstånd orsakas av en dysfunktion i den centralnervösa smärtmoduleringen. Pågående klinisk smärtforskning kommer sannolikt att ge ytterligare stöd för detta. De nya kunskaperna kommer att få konsekvenser för bl a vår syn på den problematiska smärtpatienten, för sjukvården i stort och för försäkringsmedicinen. Några av dessa följder skall diskuteras nedan.

### Förbättrad patient-läkarrelation

Vid långvarig komplex smärtproblematik uppfattas sålunda patientens smärtbeskrivning ofta som diffus, och smärtorsaken kan sällan förklaras av ordinära objektiva undersökningsfynd. Patienten är ofta frustrerad bl a över att inte ha fått någon förklaring. Smärtreaktionerna kan även verka överdrivna och tolkas ofta enbart som uttryck för psykologiskt smärtbeteende. Patienter med svårdiagnostiserbar kronisk värk uppfattas som problempatienter, och konfrontation mellan läkare och patient är vanlig.

Möjligheten av dysfunktionell smärtgenes gynnar utvecklingen av en positiv patient-läkarrelation och medför bättre förståelse av smärtlidandet. Modellen ger också en möjlighet att kunna ge patienten en förklaring. Tidigare svårbegriplig smärtekänslighet, smärtutbredning och utstrålning kan förklaras av störningar i den centrala smärtmoduleringen. Den tidigare ensidigt psykosomatiska smärtpatienten blir en patient med begriplig neurosomatic smärta, där naturligtvis emotionella komplikationer till smärtlidandet kan förstärka smärtupplevelsen. Att som patient få en förklaring till smärtan är en förutsättning för ökad smärthantering (coping) och framgångsrik rehabilitering [55-57].

### Ändrade rutiner i sjukvården

Den dysfunktionella smärtmodellen kommer sannolikt att resultera i omvärderingar i praktiskt sjukvårdsarbete. Några sammanfattas nedan:

- Fortsatt sökande efter perifera nociceptiva stimuli är oftast meningslöst. Sök i stället efter kliniska tecken på dysfunktionell smärta (se Faktaruta 2).
- Alltför belastande fysikalisk terapi försämrar och är vanligen kontraindicerad. Risk finns att den leder till förstärkt central sensitisering, dvs ökande smärta, och därmed ofta förbrukade möjligheter till fortsatt rehabilitering.
- Operativa och invasiva ingrepp bör undvikas. Indikationerna skärps för exempelvis operation av förmodat karpaltunnelsyndrom och andra

**ANNONS**

misstänkta perifera nervinklämningssyndrom. Ökade kunskaper om risken för central sensitisering och symtomen vid dysfunktionell smärta blir nödvändiga inom opererande specialiteter.

- Tidiga förebyggande insatser i företagshälsovården får ökad aktualitet. Vid recidiverande cervikobrakialt syndrom är fortsatt exponering för olämpliga arbetsmoment kontraindicerad. Fortsatt nociceptiv exponering medför risk för utveckling av dysfunktionell smärta, funktionsnedsättning och utslagning från arbetsmarknaden.

### **Kritik av olämplig rehabilitering**

Patienter med sannolikt störd centralnervös smärtmodulering har tidigare ofta hänvisats till olämpliga rehabiliteringsprogram inspirerade av den amerikanska sk work-hardening-modellen. Denna karakteriseras bl a av stegvis ökande belastning i olika fysikaliska träningsmoment. Hos patienter med dysfunktionell smärta har work-hardening-rehabilitering vanligen lett till förstärkt central överretbarhet, dvs intensifierad smärta.

Avbruten rehabilitering till följd av ökat smärtlidande har ibland tolkats som bristande motivation. Emellanåt har patienter som avbrutit behandlingen hotats med indragning av sjukersättningen. Rehabiliteringsrefraktära och kränkta patienter som genomgått traumatiserande rehabiliteringsprogram förekommer tyvärr ännu idag som sena remissfall till specialiserade smärtenheter.

I detta sammanhang bör det uppmärksammas att en statlig rapport 1991, SBUs »Ont i ryggen» [58], rekommenderade smärtrehabilitering enligt work-hardening-konceptet. Snart blev det emellertid känt att många patienter försämrades och tvingades avbryta [59]. I en större studie omfattande 168 patienter avbröt sålunda inte mindre än hälften [60]. Flera skandinaviska studier har även visat på dåliga resultat av work-hardening-modellen [61-63].

Under 1990-talet har statsmakterna genom sk Dagarmedel uppmuntrat försäkringskassornas köp av rehabilitering av långtidssjukskrivna smärtpatienter. I upphandlingsarbetet har dessvärre sällan algologisk eller rehabiliteringsmedicinsk kompetens konsulterats [64, 65]. Med dagens kunskaper om risken för utveckling av dysfunktionell smärta kan man hävda att SBU-rapporten bidrog till att försäkringskassorna upphandlade ofta olämpliga rehabiliteringsprogram. Rapporten gav dessutom uttryck för uppfattningen att avsaknad av objektiva undersökningsfynd talade för psykosocial/psykogen smärtgenes,

att gränsöverskridande smärta var uttryck för »symtomförstoring eller inadekvat sjukdomsbeteende» och att vida utbredd smärta orsakades av psykologiska överreaktioner (till skillnad från »adekvat smärta»). Till rapportens försvar kan dock sägas att forskningen om centralnervös smärtgenes vid långvarig muskuloskeletal smärta ännu var i sin linda då rapporten publicerades.

### **Försäkringsmedicinsk problematik**

Det ännu utbredda synsättet – att långvarig smärta har i huvudsak primärt psykologiska och/eller sociala orsaker – saknar idag vetenskaplig grund. En kritisk omvärdering av tidigare koncept rörande primärpsykologiska orsaker pågår [66, 67]. Emellertid har en kontroversiell arbetsgrupp inom IASP – »Task force on pain in the workplace» – i en rapport föreslagit att »specifik ryggsmärta omdefinieras till att vara ett inaktivitetsproblem, inte ett medicinskt problem» samt att »patienter som trots rehabilitering misslyckas med att återfå sin funktionsförmåga och ej återgår i arbete skall klassificeras som arbetsökande», dvs rekommenderas att frantas sin rätt till sjukersättning [68].

Skarp kritik mot detta synsätt har nyligen framförts från ledande kliniska smärtforskare inom Canadian Pain Society [69-73]. IASP-rapporten har kritiserats för att negligera aktuell forskning om centrala smärtorsaker vid långvariga muskuloskeletal smärtsyndrom. Nyligen har Ontarios regering, bl a till följd av den framförda kritiken, avvisat ett förslag till skärpning av arbetsskadestiftningen grundat på Workplace-rapporten. En ny expertgrupp fick i stället uppdraget att ta fram bättre riktlinjer [72].

I försäkringsmedicinska sammanhang är det sålunda väsentligt att ej negligera möjligheten av neurosomatisk smärtgenes. Arbets- och yrkesmedicinsk forskning har klart visat att svåra regionala smärttillstånd kan utvecklas hos disponerade individer till följd av monotont belastande och repetitiva arbetsmoment.

De samhällsnegativa konsekvenserna av sådan dysfunktionell central smärtmodulering löses ej genom ensidig skärpning av regelverket inom sjukförsäkrings- eller arbetsskadestiftningen. I stället aktualiseras behovet av kompletterande algologisk och rehabiliteringsmedicinsk utbildning av försäkringsmedicinskt engagerade läkare [65].

### **Farmakologisk behandlingsoptimism**

Varken perifer nociception eller centralt endorfinerga mekanismer an-

ses sålunda ha någon väsentlig betydelse vid dysfunktionell smärta. Det skulle kunna förklara den kliniska erfarenheten att vanliga perifert och centralt verkande analgetika sällan har effekt vid t ex fibromyalgi eller WAD. Mycket talar emellertid för att de ökande kunskaperna om mekanismerna bakom dysfunktionell smärta kan ge möjligheter till förbättrad farmakologisk behandling i framtiden. Bland annat kan intresse knytas till NMDA-receptorn.

Tricykliska antidepressiva, främst amitriptylin, har en dokumenterat smärtlindrande effekt vid kronisk neuropatisk smärta [74] och delvis även vid FMS [75]. Effekten har tillskrivits stimulering av den descenderande centrala smärtinhibitionen, möjligen genom hämning av återupptaget av noradrenalin och serotonin [64]. Tricykliska antidepressiva har dessutom visats ha NMDA-receptorblockerande egenskaper [76]. SSRI-preparaten har ännu inte tillräckligt utvärderats vid dysfunktionell smärta.

Dextrometorfan, som har NMDA-receptorantagonistiska egenskaper, har i humanförsök visats kunna dämpa »wind-up» [77], bromsa utvecklingen av postoperativ hyperalgesi [78] och ge förstärkt analgesi i kombination med vanliga analgetika [79]. Kontrollerade kliniska studier saknas dock ännu. Ketamin, ett anestetikum för parenteralt bruk med NMDA-blockerande effekt, har gett smärtlindring vid kronisk neuropatisk smärta [80, 81] och vid fibromyalgi [46]. Systematiska behandlingsstudier har dock inte varit möjliga bl a på grund av oacceptabla bieffekter. Studier av andra NMDA-receptorantagonister pågår dock [82, 83].

Många andra angreppspunkter för framtida läkemedel såsom nikotinreceptorer, peptidreceptorer och receptorer för tillväxtfaktorer är också föremål för intensivt intresse inte minst inom läkemedelsindustrin.

### **Helhetsperspektivet viktigast**

De nya insikterna om en neurobiologiskt förklarbar smärta betyder dock inte att en överdriven tilltro skall fästas vid framtida farmakologiska eller andra ensidigt biomedicinska behandlingsmetoder. Påvisande av dysfunktionell smärta kommer liksom tidigare att kräva tillämpning av ett biopsykosocialt synsätt och multiprofessionell rehabilitering. I denna måste såväl biologiska, sociala, affektiva som kognitiva behandlingsaspekter tillgodoses. En neurosomatisk smärtekärna riskerar alltid att förstärkas av frustration, sjunkande självkänsla och depression.

I detta sammanhang är det intressant att det finns stöd för att sekundära emotionella störningar kan påskynda ut-



vecklingen av dysfunktionell smärta [9, 84]. I en sådan modell leder tidig smärta till katastrofkänsla och undvikande beteende. Inaktivitet och förändrat rörelsemönster gynnar sedan uppkomsten av strukturella förändringar i centrala nervsystemet (plasticiteten), och smärtan blir långvarig och svårbehandlad.

### Biologiskt samband mellan kropp och själ

Kognitiv beteendeterapi, praktiserad av interdisciplinära behandlingsteam, har flerfaldigt dokumenterats ha positiv effekt på exempelvis fibromyalgismärta, vilken tidigare ansetts vara icke behandlingsbar.

Socialt stöd och främst kognitiva insatser (respekt för patientens symtomupplevelse, smärtförklaring, smärtpedagogik, avspänningstekniker, målformulering m m) leder till ökad smärthantering (coping) och reducerar de negativa följderna av smärtlidandet.

Inom neuropsykologisk smärtforskning anser man idag att kognitiv beteendeterapi faktiskt har en neurobiologisk effekt [8, 9] genom t ex reaktivering av den centrala smärthämningen. Det är sålunda möjligt att påverka centrala nervsystemets plasticitet och att delvis återställa en långvarigt dysfunktionell smärtmodulering.

### Referenser

1. Lindblom U, Németh G. Smärtyper med eftersatt differentialdiagnostik. *Läkartidningen* 1992; 89: 1392-9.
2. Olgart L. Genombrott inom smärtforskningen. Kartläggning av synaptiska nätverk kan ge nya analgetika. *Läkartidningen* 1997; 94: 4461-6.
3. Hansson P. Nociceptiv och neurogen smärta. Uppkomstmekanismer och behandlingsstrategier. Stockholm: Pharmacia & Upjohn Sverige AB, 1997.
8. Flor H, Birbaum N. Basic issues in the psychobiology of pain. In: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS, eds. *Proceedings of the 7th World congress on pain. Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press, 1994: 113-25.
11. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol* 1992; 19: 846-50.
14. Lidbeck J, Hautkamp G, Ceder R, Näslund U. Classification of chronic pain at a multidisciplinary pain rehabilitation clinic. *Pain Res Manage* 1998; 3: 13-22.
27. Sheater-Reid RB, Cohen ML. Psychophysical evidence for a neuropathic component of chronic neck pain. *Pain* 1998; 75: 341-7.
28. Gerdle B, red. *Vårdprogram för whiplashrelaterade besvär*. Linköping: Smärt- och rehabiliteringscentrum, Universitetssjukhuset i Linköping, 1997.
29. Simons D. Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1996; 4: 93-121.
35. Ursin H, Endresen IM, Håland EM, Mjelle N. Sensitization: a neurobiological theory for muscle pain. In: Vaerøy H, Merskey

H, eds. *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Amsterdam, London, New York, Tokyo: Elsevier, 1993: 413-27.

39. Cohen ML. Arthralgia and myalgia. In: IASP Committee on refresher courses. *Pain 1996 – an updated review. Refresher course syllabus*. Seattle: IASP Press, 1996: 327-37.
40. Cohen ML, Anogo JF, Champion GD, Browne CD. In search of the pathogenesis of refractory cervicobrachial pain syndrome. *Med J Aust* 1992; 157: 358.
45. Kuorinka I, Forcier L, eds. *Work related musculoskeletal disorders (WMSDs): a reference book for prevention*. London: Taylor & Francis, 1995.
46. Sörensen J. Pain analysis. A study in patients with chronic low back pain or fibromyalgia [dissertation]. Linköping University Medical Dissertations No. 518. Linköping: Department of Medicine and Care, Division of Anaesthesiology, Faculty of Health Sciences, 1997.
48. Sidhall PJ, Cousins MJ. Spine update. Spinal pain mechanisms. *Spine* 1997; 22: 98-104.
49. Olmarker K, Rydevik B. Exponering för diskvävnad sensitiserar nervrötterna. *Läkartidningen* 1998; 95: 5618-22.
50. Russel IJ, ed. *Cinical overview and pathogenesis of the fibromyalgia syndrome, myofascial pain syndrome, and other pain syndromes*. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1996; 4: 1-221.
52. Olin R. Fibromyalgi. Ett neuroimmunendokrinologiskt syndrom? *Läkartidningen* 1995; 92: 755-63.
57. Gullacksen AC. När smärtan blir en del av livet. Livsomställning vid kronisk sjukdom och funktionsnedsättning [dissertation]. Helsingborg: Gyllene Snittet AB, 1998.
67. Gamsa A. The role of psychological factors in chronic pain. II. A critical appraisal. *Pain* 1994; 57: 17-29.
84. Ursin H. Sensitization, somatisation, and subjective health complaints. *Int J Behav Med* 1997; 4: 105-16.

*En fullständig referenslista kan erhållas av överläkare Jan Lidbeck, smärtrhabiliteringssektionen, anestesikliniken, Nordvästra Skånes sjukvårdsdistrikt, Drottninggatan 3, 252 21 Helsingborg.*



## MISSÖDEN MISSTAG MISSBRUK

i sjukvården

Vad händer i slutna rum då läkare blir problem? Hur löser man konflikter vid missöden i vården? Vem kan ge ett bra stöd till anmälda läkare?

Under 1994–95 publicerade *Läkartidningen* 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. De har nu samlats i ett 80-sidigt häfte, som kan beställas med kupongen nedan.

Pris 75 kronor. Vid 11–50 ex 67 kronor, vid högre upplagor 63 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Missöden, Misstag,  
Missbruk

.....  
Namn

.....  
Adress

.....  
Postnummer/Postadress

Insändes till *Läkartidningen*,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk kuvertet »Missöden»  
Telefax 08-20 76 19