

9. Kasch H, Qerama E, Bach FW et al. Reduced cold pressor pain tolerance in non-recovered whiplash patients: a 1-year prospective study. *Eur J Pain* 2005;9:561-9.
10. Herren-Gerber R, Weiss S, Arendt-Nielsen L et al. Modulation of central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury. *Pain Med* 2004;5:366-76.
11. Kasch H, Qerama E, Kongsted A et al. Deep muscle pain, tender points and recovery in acute whiplash patients: a 1-year follow-up study. *Pain* 2008;140:65-73.
12. Kongsted A, Qerama E, Kasch H et al. Neck collar, "act-as-usual" or active mobilization for whiplash injury? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32:618-26.
13. Kongsted A, Jorgensen LV, Leboeuf-Yde C et al. Are altered smooth pursuit eye movements related to chronic pain and disability following whiplash injuries? *Clin Rehabil* 2008 ;22:469-79.
14. Kongsted A, Sorensen JS, Andersen H et al. Are early MRI findings correlated with long-lasting symptoms following whiplash injury? A prospective trial with 1-year follow-up. *Eur Spine J* 2008;17:996-1005.
15. Krakenes J, Kaale BR. Magnetic resonance imaging assessment of craniovertebral ligaments and membranes after whiplash trauma. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31:2820-6.
16. Carroll LJ, Cassidy JD, Cote P. Frequency, timing, and course of depressive symptomatology after whiplash. *Spine (Phila Pa 1976)* 2006;31:E551-6.
17. Fink P, Toft T, Hansen MS et al. Symptoms and syndromes of bodily distress: an exploratory study of 978 internal medical, neurological, and primary care patients. *Psychosom Med* 2007;69:30-9.
18. Kongsted A, Bendix T, Qerama E et al. Acute stress response and recovery after whiplash injuries. *Eur J Pain* 2008;12:455-63.
19. Ozegovic D, Carroll LJ, David Cassidy J. Does expecting mean achieving? The association between expecting to return to work and recovery in whiplash associated disorders: a population-based prospective cohort study. *Eur Spine J* 2009;18:893-9.
20. Cassidy JD, Carroll LJ, Cote P et al. Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. *N Engl J Med* 2000;342:1179-86.

Smertemekanismer ved kroniske muskuloskeletale tilstande

Professor Thomas Graven-Nielsen, professor Lars Arendt-Nielsen, professor Pascal Madeleine & professor Peter Svensson

STATUSARTIKEL

Aalborg Universitet, Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Center for Sanses- Motorisk Interaktion, og Aarhus Universitet, Odontologisk Institut, Afdeling for Klinisk Oral Fysiologi

Smerter er et vigtigt ledsagefænomen til de fleste sygdomme i bevægeapparatet. Denne statusartikel giver en kort oversigt over den involverede smertefysiologi, hvorledes denne kan vurderes kvantitativt, perifere og centrale mekanismer samt prædisposition og genetiske faktorer. Typisk manifesterer smerterne sig som regionale eller udbredte områder med smerter (evt. meddelt smerte), dyb hyperalgesi og begrænset bevægelsesfunktion. Arbejdsrelaterede smerter er blandt de tilstande, hvor den initierende årsag kan tilskrives overbelastning eller ensidig anvendelse af bevægeapparatet.

MUSKULÆR SMERTEFYSIOLOGI

Muskuloskeletale nociceptorer signalerer en potentiel eller aktuel vævsskade og exciteres typisk af kraftigt og iskæmisk muskularbejde, algogene substanser (f.eks. capsaicin, glutamat, hypertont saltvand) og ekstern påvirkning (f.eks. mekanisk, termisk og elektrisk). Nociceptorerne er karakteriseret ved frie endeforgreninger med høj densitet i arteriolevæggene, bindevæv samt lednære strukturer [1]. Ledningshastigheden af information i de nociceptive nervefibre er under 30 m/s (gruppe III og IV), og de ender hovedsageligt i lamina I og IV-V i baghornet af rygmærven eller for det trigeminale systems vedkommende i hjernestammen (subnucleus caudalis), hvor andenordensneuroner projicerer aktionspotentialer videre til thalamus og et udbredt netværk i hjernebarken.

KVANTITATIV VURDERING

Der er gennem de seneste 30 år sket en betydelig teknologisk udvikling i mulighederne for kvantitativt at måle de reaktioner og mekanismer, der er relateret til smertesystemet. Traditionelt vurderes den kliniske smerteintensitet på simple skalaer (f.eks. visuel analog skala), smerteudbredelsen vurderes ved indtegnning på anatomiske figurer, og kvaliteten samt funktionelle/biosociale effekter vurderes ved standardiserede spørgeskemaer [2]. En generel observation inden for mange sygdomme inklusive de muskuloskeletale er den manglende relation mellem en skades givne størrelse og smertens intensitet, eksempelvis ved slidgigt.

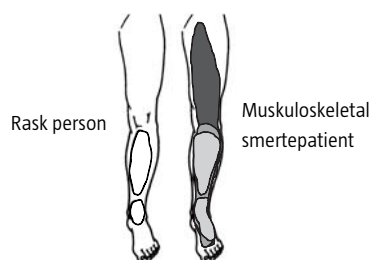
Ved at påføre raske forsøgspersoner en standardiseret, kortvarig smerte og efterfølgende kvantificere smerteresponset kan det undersøges, hvordan det nociceptive system reagerer på en eksperimentel smerte [3]. Tilsvarende kan forandringer af smertesystemet hos patienter vurderes ved måling af smertesensitiviteten og mere specialiserede smertemål (f.eks. meddelt smerte, temporal summation, descendende smertekontrol).

For at udløse en smertereaktion fra musklerne kan der eksempelvis påføres en standardiseret stimulering af mekanisk, elektrisk, termisk eller kemisk art. Manuel palpation anvendes ofte til vurdering af muskulær smertesensitivitet, hvor trykalgometrien er den kvantitative version til måling af tryksmerte-



FIGUR 1

Typiske eksempler på smerteudbredelse efter intramuskulær injektion af hypertonisk saltvand i musculus tibialis anterior hos en rask person og hos en muskuloskeletal smertepatient.



tærskler. Tilsvarende kan smertesensitiviteten vurderes ved stimulation med en trykmanchet og samtidig måling af smerterespons [4]. Intramuskulær injektion af hypertonisk saltvand (f.eks. 5%) eller andre algogene substanser er et andet eksempel på en metode til vurdering af den dybe smertesensitivitet og specielt smerteudbredelsen ved lokal og meddelt smerte [5, 6].

PERIFERE MEKANISMER

Fra dyrestudier er det kendt, at algogene substanser (f.eks. bradykinin, serotonin, prostaglandin) exciterer muskulære nociceptorer og efterfølgende sensibiliserer nociceptoren, således at yderligere påvirkninger medfører et forøget respons [1]. Tilsvarende resultater er fundet hos mennesker [7, 8].

Kraftig overbelastning af muskeltvæv kan excitere nociceptorer direkte på grund af den mekaniske påvirkning. Ruptur eller overbelastning af muskelfibre resulterer i forøget intramuskulær koncentration af endogene algogene substanser. Den muskelømheden, der herved optræder et til to døgn efter en kraftig belastning af musklen, kan forklares ved en perifer sensibilisering af nociceptorerne. En muskelkontraktion under iskæmi medfører ligeledes muskelsmerte, hvor intensiteten progressivt forøges ved gentagne kontraktioner, hvilket sandsynligvis sker gennem frigivelse af substanser, der sensibiliserer nociceptorerne [1].

Det myofasciale smertesyndrom er en udbredt klinisk muskelsmertetilstand. Syndromet er ledsaget af myofasciale *trigger*-punkter. Et myofascialt *trigger*-punkt er karakteriseret ved et lokaliseret punkt med ømheden i et anspændt bånd af muskelfibre, der ved palpation udløser et karakteristisk mønster af meddelt smerte [1]. De involverede mekanismer er fortsat ukendte, men en perifer sensibilisering af nociceptorerne er en mulig forklaring [1].

En ofte anvendt forklaringsmodel for overgangen



FAKTABOKS

Arbejdsbetinget muskuloskeletal smerte

I 2008 udgjorde muskuloskeletale sygdomme 42% af de anmeldte arbejdsbetingede lidelser i Danmark og var den mest anmeldte sygdomstype. 65% af disse vedrører nakke/skulder eller arm/hånd, mens 24% vedrører ryggen. Kvinder repræsenterede i 2008 55% af alle anmeldte arbejdsbetingede lidelser [20].

Typiske arbejdsrelaterede muskuloskeletale skader er ryg- og lændesmerter, diskusprolaps, forskellige former for skuldersygdomme og tennis- eller golfalbue samt slidgigt.

Gentagne episoder af træthed og akutte smerter kan føre til kroniske smerter. Forebyggelse anses stadig for at være den bedste behandlingsform.



FAKTABOKS

Lokale/regionale/generaliserede muskuloskeletale smerter

Lokale/regionale smerter, f.eks. tennisalbue, myofascialt smertesyndrom og temporomandibulære smerter.

Generaliserede smerter, f.eks. piskesmæld og fibromyalgi.

Muskuloskeletale smerter spredes ofte til andre strukturer, f.eks. led og muskler.

Muskuloskeletale smerter ledsages ofte af perifer og central sensibilisering.

fra akut til kronisk muskelsmerte har været, at muskelsmerte reflektorisk skulle give anledning til muskulær hyperaktivitet og derved medføre muskulær iskæmi. Der er imidlertid begrænset evidens for denne model, da forøget muskelaktivitet ikke er et generelt fund ved eksperimentel eller klinisk muskelsmerte [9].

CENTRALE MEKANISMER

Akut lokaliseret muskelsmerte er ofte ledsaget af meddelt smerte til områder, der ikke er direkte tilknyttet lokalsmerten (**Figur 1**). Eksempelvis opleves injektion af hypertonisk saltvand i tibialis anterior-musklen dels som smerte i denne muskel, men også som meddelt smerte til anklen. Meddelte smerter kendes også fra viscerale smertetilstande, hvor eksempelvis appendicitis og angina pectoris typisk involverer meddelte smerter til fjerntliggende områder. Der er ofte en nøje sammenhæng mellem smerteintensiteten og arealet af den meddelte smerte [5].

Den neurobiologiske baggrund for meddelt smerte er ikke kendt, men det er sandsynligvis en overvejende central mekanisme, da meddelt smerte kan provokeres til områder, der er bedøvede. De fleste teorier bygger på konvergens af sensoriske nervefibre på andenordensneuroner fra forskellige somati-



FAKTABOKS

Kvantitative smertevurderingsmetoder

Smertevurdering: intensitet (visuel analog skala (VAS), verbal deskriptorskala, numerisk skala, krydsmodalitetsmatchning), kvalitet (f.eks. McGill Pain Questionnaire), affektiv komponent (f.eks. ubehag kvantificeret på VAS), udbredelse (lokalisering og areal indtegnet på tegning).

Stimulusafhængig smertesensitivitetsvurdering: detektionstærskel, smertetærskel, summationstærskel (smerten øges ved gentagne stimulationer), smertetolerancetærskel.

Modaliteter til smertesensitivitetsvurdering: mekanisk (trykalgometri, trykmanchetalgometri, von Frey-hår), kemisk (injektion af f.eks. hypertont saltvand, glutamat, capsaicin), varme, elektrisk, muskelarbejde (f.eks. iskæmisk, excentrisk).

Elektrofysiologiske metoder: f.eks. elektromyografi, evokerede potentialer, mikroneurografi, elektroencefalografi, refleksrespons.

Billeddannende metoder: f.eks. funktionel magnetisk resonans-scanning, positronemissionstomografi, magnetencefalografi.

Autonome responser: f.eks. temperatur (termografi, laser-Doppler), blodgennemstrømning, hjerterytmeariabilitet.



FAKTABOKS

Relevante fænomener og biomarkører ved kronisk muskuloskeletal smerte

Hyperalgesi/allodyni (perifer og central sensibilisering) undersøges ved f.eks. trykalgometri. Kutan allodyni undersøges f.eks. ved let berøring (von Frey-hår, vattot eller vatpind) eller varme/kulde.

Udvidet område med meddelt smerte (central sensibilisering) undersøges ved f.eks. intramuskulær injektion af hypertont saltvand og vurdering af smerteudbredelse og -intensitet.

Forstærket temporal summation (central sensibilisering) undersøges f.eks. ved gentagne trykstimulationer og vurdering af smerteresponsfølgelsen relateret til serien af stimulationer.

Nedsat effekt af descenderende hæmmende smertekontrol kan måles med kvantitative teknikker til smertesensitivitetsvurdering og -stimulation.

ske strukturer (f.eks. fra både musculus tibialis anterior og anklen). Et kraftigt perifert input kan forstærke den centrale processing af efterfølgende perifere input. Dyrestudier har vist, at muskulær inflammation eller nociception kan give anledning til nye neuroreceptive områder i andre strukturer end den inflammerede muskel [10]. Denne plasticitet af neuronernes responsområde betegnes også central sensibilisering og er sandsynligvis involveret i mekanismen for meddelt smerte samt den forøgede sensibilitet af hud og muskler, der findes hos mange muskelsmertepatienter. I undersøgelser af muskuloskeletale smertepatienter (med f.eks. fibromyalgi, piskesmæld, lændesmerte, osteoartrose og kæbe-

smerte) har det vist sig, at hypertont saltvand injiceret i muskulaturen giver anledning til forstørrede områder med meddelt smerte (Figur 1), og smerteintensiteten er tilsvarende forøget, når der sammenlignes med raske forsøgspersoner [11]. Yderligere er det fundet, at et lægemiddel, der specielt inhiberer central sensibilisering (N-methyl-D-aspartat-antagonist, ketamin), kan reducere arealet af eksperimentelt induceret meddelt smerte hos patienter, hvilket understøtter sammenhængen mellem central sensibilisering og meddelt smerte. Dette fund kunne være en manifestation af central sensibilisering grundet langvarig smertepåvirkning.

Kombinationen af central og perifer sensibilisering er i øjeblikket den bedste forklaringsmodel for overgangen fra akut til kronisk muskelsmerte i forhold til den førnævnte perifere model, der er betinget af muskulær hyperaktivitet. Den seneste forskning har desuden påvist en omkodning eller plasticitet i hjernen og i nogle tilfælde atrofi ved visse kroniske muskuloskeletale smertetilstande.

Gentagne stimulationer med korte intervaller (f.eks. kraftige trykstimuli med et sekunds interval) giver anledning til en gradvis forøgelse af smerteresponsen grundet temporal summation (central mekanisme). Ved kronisk muskuloskeletal smerte bidrager denne mekanisme sandsynligvis til central sensibilisering, og den temporale summation er forstærket [12, 13].

Central sensibilisering styres også af de endogene og descenderende, smertemodulerende systemer. Dette kan undersøges ved at måle, hvor meget smertefølsomheden nedsættes under en kraftig eksperimentel smertepåvirkning. Ved eksempelvis osteoartrose- og fibromyalgipatienter har det vist sig, at de hæmmende systemer ikke er så effektive [14, 15].

PRÆDISPOSITION OG GENETISKE FAKTORER

Det er velkendt, at der ved både eksperimentelle og kliniske smerter er en ganske betydelig variation i smerteoplevelsen. Det samme nociceptive input eller klinisk sammenlignelige smertetilstande kan således ofte præsentere sig vidt forskelligt. Ud over psykologiske faktorer antager man, at genetiske forhold og polymorfier af vigtige smertemodulerende substanser spiller en rolle. Genassociationsstudier har vist en kobling mellem polymorfier af catechol-O-metyltransferase (COMT) og smertefølsomhed, idet haplotyper med lav enzymatisk aktivitet er mere smertefølsomme end personer med høj COMT-aktivitet [16]. Et interessant fund viser, at der er 2-3 gange mindre risiko for at udvikle en orofacial muskuloskeletal smertetilstand, hvis man har den smertefølsomme variant af COMT [16]. Der er også fokus på andre

haplotyper af gener, der kan være associerede med smerteoplevelse og stress f.eks. *adrenergic receptor beta 2* og neuropeptid y [17, 18]. Det er givet, at en enkelt polymorfi eller haplotype ikke er tilstrækkelig til at forklare al variation i smerteoplevelsen. En sådan forklaring forudsætter et samspil med forskellige »miljøbestemte« forhold [19]. Herunder ser stress ud til at være en vigtig faktor, der ligesom smertefølsomhed med forskelle i det endogene smertemodulende system, tilstedeværelsen af proinflammatoriske faktorer mv. spiller en væsentlig rolle. Opståelsen af kronisk smerte forudsætter muligvis en form for genetisk disposition, som endnu ikke kan identificeres i den daglige klinik. Forskning i geners betydning for smerter kræver en ekstensiv fænotyping af smerteoplevelsen – der tales om nødvendigheden af *pain phenomics*. Derfor bliver karakteristik af somatosensorisk funktion, motoriske reaktioner og det autonome nervesystem sammen med en vurdering af psykologiske faktorer som f.eks. depression, somatisering, katastrofetænkning, stress mv. afgørende for forståelsen af muskuloskeletale smerter.

KONKLUSION

Kronisk muskuloskeletal smerte er ofte forbundet med perifer og central sensibilisering (spredning af smerteoverfølsomhed og smerter), hvor f.eks. genetiske faktorer kan indvirke på smertefølsomheden. Kvantitative eksperimentelle smertemålingsmetoder til vurdering af relevante mekanismer eksisterer og kan bidrage til mere viden på dette felt, hvilket er en forudsætning for at udvikle bedre lægemidler samt optimere diagnose og behandlingsforløb.

KORRESPONDANCE: Thomas Graven-Nielsen, Center for Sansel-Motorisk Interaktion, Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Aalborg Universitet, 9000 Ålborg. E-mail: tgn@hst.aau.dk

ANTAGET: 25. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Mense S, Simons DG. Muscle pain. Understanding its nature, diagnosis, and treatment. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
2. Gracely RH. Studies of pain in human subjects. I: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. Textbook of Pain. 5 ed. Elsevier, Churchill Livingstone, 2006:267-89.
3. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Translational aspects of musculoskeletal pain: from animals to patients. I: Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S, eds. Fundamentals of Musculoskeletal Pain, 2008:347-66.
4. Jespersen A, Dreyer L, Kendall S et al. Computerized cuff pressure algometry: A new method to assess deep-tissue hypersensitivity in fibromyalgia. Pain 2007;131:57-62.
5. Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. Scand J Rheumatol 2006;35:1-43.
6. Svensson P, Miles TS, Graven-Nielsen T et al. Modulation of stretch-evoked reflexes in single motor units in human masseter muscle by experimental pain. Exp Brain Res 2000;132:65-71.
7. Babenko V, Graven-Nielsen T, Svensson P et al. Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. Pain 1999;82:1-8.
8. Mørk H, Ashina M, Bendtsen L et al. Experimental muscle pain and tenderness following infusion of endogenous substances in humans. Eur J Pain 2003;7:145-53.
9. Svensson P, Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. J Orofac Pain 2001;15:117-45.
10. Hoheisel U, Mense S, Simons DG, Yu X-M. Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain? Neurosci Lett 1993;153:9-12.
11. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. Curr Pain Headache Rep 2003;7(5):355-61.
12. Sørensen J, Graven-Nielsen T, Henriksen KG et al. Hyperexcitability in fibromyalgia. J Rheumatol 1998;25:152-5.
13. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP et al. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. Pain 2003;102:87-95.
14. 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.
15. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. Pain 1997;70:41-51.
16. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet 2005;14:135-43.
17. Diatchenko L, Anderson AD, Slade GD et al. Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141B:449-62.
18. Zhou Z, Zhu G, Hariri AR et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. Nature 2008;452:997-1001.
19. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD et al. Idiopathic pain disorders – pathways of vulnerability. Pain 2006;123:226-30.
20. Arbejdstilsynet. Arbejdsbetingede lidelser – Anmeldte arbejdsbetingede lidelser 2003-08. København: Arbejdstilsynet, 2009.

Diagnose, behandling og prognose ved fibromyalgi

Forskningschef Bente Danneskiold-Samsøe, seniorforsker dr.scient. Else Marie Bartels, overlæge Kirstine Amris & professor Henning Bliddal

Fibromyalgi er et multivariat og komplekst syndrom. Viden om epidemiologi, symptomatologi, sygdomsmekanismer og behandling er især blevet dokumenteret i løbet af de seneste 20 år.

Smerter og ubehag i bevægeapparatet er udbredte symptomer i voksenbefolkningen. I de industrialiserede lande har 40-50% af befolkningen haft

sådanne symptomer inden for en tougersperiode, og 20% betragter problemet som alvorligt [1, 2].

Bevægeapparatssygdomme forårsager sammenlignet med andre sygdomsgrupper flest førtidspensioneringer, flest tilfælde af langvarig sygdom, flest tabte gode leveår samt flest lægebesejg [3]. Nyere befolkningsundersøgelser tyder på, at 10-20% lider af

STATUSARTIKEL

Frederiksberg Hospital,
Parker Institutet og
Reumatologisk
Afdeling H