

6. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
7. Hughes G, Martinez C, Myon E et al. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006;54:177-83.
8. Leeb BF, Andel I, Sautner J et al. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1504-7.
9. Kroese M, Schulpden G, Bessems M et al. The feasibility and efficacy of a multidisciplinary intervention with aftercare meetings for fibromyalgia. *Clinical Rheumatology* 2009;28:923-9.
10. Giesecke T, Williams DA, Harris RE et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:2916-22.
11. Lindner V, Deuschl G. Antidepressants and anticonvulsants. *Schmerz* 2004;18:53-9.
12. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009;145:69-81.
13. Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clin Rheumatol* 2009;28:1035-44.
14. Mease PJ. Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Am J Med* 2009;122:S44-S55.
15. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RH et al. Durability of therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. *Pain Med* 2010;11:180-94.
16. Boomershine CS, Crofford LJ. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:191-9.
17. Pachas WN. Modafinil for the treatment of fatigue of fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2003;9:282-5.
18. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.
19. Nørregaard J, Bulow PM, Prescott E et al. A four-year follow-up study in fibromyalgia. Relationship to chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 1993;22:35-8.
20. Henriksson CM. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol* 1994;23:36-41.

Fysiologiske ændringer ved fibromyalgi

Professor Henning Bliddal, dr.scient. Else Marie Bartels, klinisk assistent Anders Jespersen & professor Bente Danneskiold-Samsøe

STATUSARTIKEL

Frederiksberg Hospital,
Parker Institut

I årevis har man forsøgt at finde en specifik test for fibromyalgi (FM). I lighed med reumatoid arthritis (RA) er diagnosen FM baseret på et antal kriterier, som på ingen måde er specifikke, og som i bedste fald er semiobjektive. Diagnosen har dog en sensitivitet på 0,84 og en specificitet på 0,87. FM optræder som komorbiditet hos andre reumatiske sygdomme, hvilket bidrager til ønsket om at bestemme specifikke målelige biomarkører. For RA findes der således flere objektive parametre til støtte for diagnosen. Adskillige FM-studier har forgæves forsøgt at finde målbare ændringer i blodprøver. Dette gælder for myoglobin [1], hyaluronsyre [2], antipolymere antistoffer [3], prokollagen type III-aminoterminal peptid og visse vira.

Ved reumatologiske inflammatoriske sygdomme er andre biomarkørers diagnostiske og prognostiske værdi blevet intensivt undersøgt gennem de seneste år. Dette har muligvis især været tilskyndet af et stigende forbrug af biologiske lægemidler. Cytokiner er tilsvarende blevet genstand for stor interesse i forbindelse med FM på grund af deres mulige betydning for centrale mekanismer ved kronisk smerte [4].

Forskningen omkring biomarkører retter sig således mod både cytokiner, neuropeptider og autoantistoffer som mulige diagnostika ved FM. Andre målemetoder kan måske anvendes til screening for disposition til FM. Førstegradsbeslægtede til patienter med FM har otte gange større risiko for at udvikle FM end baggrundsbefolkningen, hvilket måske kan relateres til en lavere tærskel for trykudløst smerte

blandt disse slægtninge. Ligeledes viser resultater fra studier med eksperimentel smerte påført ved varme, kulde eller elektrisk stimulation, at der er en nedsat, diffust inhiberende kontrol ved irriterende stimuli givet til områder uden for det normale ekscitatoriske felt (*diffuse noxious inhibitory control*) ved FM [5]. Dette giver en overfølsomhed over for stimulation som f.eks. trykpåvirkning.

Vurdering af søvnforstyrrelser ved FM ved hjælp af *Medical Outcomes Study* (MOS)-skalaen kan også vise sig som diagnostisk redskab i lighed med funktionel, neural billeddannelse [6]. Sådanne undersøgelser kunne give mulighed for undergruppering af FM og dermed for at specificere en FM-behandlingsindsats. I alle tilfælde peger resultaterne fra disse studier på, at der ved FM sker målbare ændringer primært i form af sensibilisering i centralnervesystemet, men også til en vis grad i det perifere system, hvor sensibiliseringen af nociceptorer også synes at spille en vigtig rolle.

Formålet med denne oversigt er at gennemgå de objektive, målbare fysiologiske parametre, der kan vise sig alene eller sammen at kunne bidrage til en revideret diagnose for FM.

CYTOKINER VED FIBROMYALGI

Blandt cytokinerne er der beskrevet en smertemodulerende betydning af de proinflammatoriske cytokiner interleukin (IL)-6 og IL-8 [7]. En ændring af cytokinmønsteret fra normalområdet er fundet hos

FM-patienter. Dette kan korreleres til kliniske data som smerte, stivhed og udmattelse (*fatigue*) [8]. Et prospektivt studie på seks måneder har derudover vist, at de proinflammatoriske cytokiner IL-6 og IL-8 samt tumornekrosefaktor (TNF)-alfa også modulerer sværhedsgraden af FM, skønt disse cytokiner ikke primært udløser smerte, men er relaterede til inflammatoriske tilstande [9].

Det er meget muligt, at en del observationer omkring cytokiner ved FM kræver udvidede laboratorietechniske foranstaltninger. Der synes således i serumprøver at være normale værdier af flere cytokiner og cytokinrelaterede molekyler f.eks. af IL-1beta, IL-2, IL-10, serum-IL-2-receptor, interferon gamma, serum-IL-6 og TNF-alfa, mens forhøjede værdier findes efter in vitro-inkubation af mononukleære celler. Her er niveauet af IL-1R-antistof og IL-8 højere end normalt, og denne forskel øges ved længerevarende FM [7]. Ændringer i cytokiner kan have forbindelse til ændret hjerneaktivitet målt som regional cerebral gennemblødning og således være impliceret i både det ændrede smerteniveau og depression i forbindelse med FM. Målinger af cytokinprofilen giver derfor ikke nødvendigvis et diagnostisk værktøj for FM, men kan tænkes at indgå i beskrivelsen af sygdommens sværhedsgrad.

Både pro- og antiinflammatoriske cytokiner øges under søvn i et klart mønster. Hos FM er det fundet, at stigningen af det antiinflammatoriske IL-10 ikke som forventet modsvarer af en efterfølgende forøget sekretion af proinflammatoriske cytokiner [10]. Det er uafklaret, om dette kunne være en del af den fysiologiske forklaring på de søvnforstyrrelser, der er relateret til FM.

CENTRALNERVESYSTEMET OG FIBROMYALGI

Der er i flere studier beskrevet en forhøjet koncentration af smerterelaterede neurotransmittere i cerebrospinalvæske fra patienter med FM, ligesom koncentrationerne af ekscitatoriske aminosyrer er fundet at være forhøjede. Disse forhold understøtter hypotesen om betydningen af central sensibilisering ved FM [11], men måske skal FM efter patogenesen deles i to generelle grupper: en hvor problemet begynder i centralnervesystemet (CNS), dvs. »oppefra«, og en hvor det overvejende er en perifer problemstilling, der muligvis i forløbet fører til CNS-forandringer »nedefra« [12].

Ændringer i hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen er beskrevet ved FM, men målingerne kan påvirkes af en række psykologiske faktorer og ændringer i døgnrytmen, hvilket gør det vanskeligt at bruge dem diagnostisk [13]. Det er muligt, at biomarkører for FM skal søges i CNS blandt neurotransmittersubstan-



FIBROMYALGI

Fibromyalgi medfører en række forandringer i bl.a. muskulatur.

Ændringer i centralnervesystemet (CNS) peger på opreguleret smertere registrering – sensibilisering.

Et øget niveau af flere proinflammatoriske cytokiner er beskrevet i både perifer cirkulation og CNS.

Ingen af disse forandringer kan benyttes diagnostisk, men de kan måske være del af underklassificering af sygdommen.

ser, hvilket vil begrænse den kliniske anvendelighed, da man ikke kan aspirere cerebrospinalvæske rutinemæssigt. Måleteknisk og statistisk er det et problem, at mængderne af de undersøgte stoffer er ret lave og dermed kun anvendelige i gruppebaserede sammenligninger.

Ændringer i CNS målt ved funktionel magnetisk resonans-skanning viser specifikke ændringer hos FM-patienter, og denne type målinger kan blive en del af en mere objektiv diagnosticering af FM og en gruppering ud fra sensibiliseringsområdet [14]. Bestemmelse af spatial og temporal summation som surrogatmarkører for central sensibilisering kan formentlig imødekomme behovet for flere ikkeinvasive og mere tilgængelige metoder til diagnosticering af FM [15].

OXIDATIVT STRESS HOS PATIENTER MED FIBROMYALGI

Flere grupper har beskrevet ændringer i oxidativt stress ved FM [16], og en måling af den totale antioxidantkapacitet kan tænkes at blive udnyttet ved vurdering af disse patienter [17].

ANDRE MÅLBARE FYSIOLOGISKE ÆNDRINGER

Smerterne ved FM giver en udpræget tendens til aflastning hos de fleste patienter, der som gruppe betragtet har en væsentlig nedsættelse af muskellkraften, og ca. halvdelen har en isokinetisk muskelstyrke, der er under normalområdet [18]. Selv om dette ikke anvendes diagnostisk, kan målingerne tjene til en objektiv beskrivelse af status ved FM. Knogleminerallindholdet i hælbenet har ligeledes været foreslået som markør for nedsat belastning, men heller ikke denne kan anvendes diagnostisk [19].

KONKLUSION

Der foreligger en hel del FM-studier, som tyder på fysiologiske afvigelser fra det normale bl.a. for en række biologiske markørers vedkommende. Der er ikke fundet sikre diagnostiske markører, men flere af målingerne kan bidrage til en beskrivelse af patien-

tens status. Der mangler større longitudinelle studier med validering af biomarkørernes mulige prognostiske værdi, herunder deres anvendelighed ved individuel behandlingsrådgivning.

KORRESPONDANCE: Henning Bliddal, Parker Institut, Frederiksberg Hospital, 2000 Frederiksberg. E-mail: henning.bliddal@frh.regionh.dk

ANTAGET: 2. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Henning Bliddal har modtaget vederlag fra Pfizer i forbindelse med afprøvning af et spørgeskema til udredning af smertemønstre. Dette studie har modtaget støtte fra Oak Foundation.

LITTERATUR

1. Danneskiold-Samsøe B, Christiansen E, Lund B et al. Regional muscle tension and pain ("fibrositis"). Effect of massage on myoglobin in plasma. *Scand J Rehabil Med* 1983;15:17-20.
2. Bliddal H, Møller H, Schaadt M et al. Patients with fibromyalgia have normal serum levels of hyaluronic acid. *J Rheumatol* 2000;27:2658-9.
3. Jensen B, Wittrup IH, Wiik A et al. Antipolymer antibodies in Danish fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:227-9.
4. Miller RJ, Jung H, Bhargava SK et al. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol* 2009;417-49.
5. Diers M, Koeppe C, Yilmaz P et al. Pain ratings and somatosensory evoked responses to repetitive intramuscular and intracutaneous stimulation in fibromyalgia syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:153-60.
6. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM et al. Brain activity associated with slow temporal summation of c-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain* 2008;12:1078-89.
7. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D et al. Cytokines play an aetiopathogenic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001;40:743-9.
8. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:225-30.
9. Wang H, Moser M, Schiltenswolf M et al. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia -- a prospective longitudinal study over 6 months. *J Rheumatol* 2008;35:1366-70.
10. Togo F, Natelson BH, Adler GK et al. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009;234:232-40.
11. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *Cns Spectr* 2008;13:12-7.
12. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders 3. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:355-61.
13. McLean SA, Williams DA, Stein PK et al. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:2776-82.
14. Nebel MB, Gracely RH. Neuroimaging of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:313-27.
15. 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.
16. Chung CP, Titova D, Oeser A et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol* 2009;28:435-8.
17. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep* 2006;11:131-5.
18. Henriksen M, Lund H, Christensen R et al. Relationships between the fibromyalgia impact questionnaire, tender point count, and muscle strength in female patients with fibromyalgia: a cohort study. *Arthritis Rheum* 2009;61:732-9.
19. Zerahn B, Bliddal H, Nawrocki A et al. Bone mass in the calcaneus in patients with fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 2001;9:17-23.

Fibromyalgi som neurogen smertetilstand

Overlæge Kirstine Amris & læge Anders Jespersen

STATUSARTIKEL

Parker Institut og
Frederiksberg Hospital,
Reumatologisk
Afdeling H

Neurogene smerter defineres i henhold til en nylig definition som »smerter, der skyldes en læsion eller sygdom, som afficerer det somatosensoriske system« [1]. Neurogene smerter adskiller sig fra almindelige somatiske smerter i deres kliniske præsentationsform, patofysiologi og behandling. Der er i de senere år opnået en betydelig indsigt i den kaskade af neurobiologiske forandringer, der indtræder i nervesystemet i forbindelse med nervebeskadigelse, og i de mange perifere og centrale mekanismer der ligger til grund for neurogene smertetilstande. Endvidere er det kendt, at smerten ved en given ætiologi kan være forårsaget af forskellige smertemekanismer [2]. Traditionelt klassificeres disse klinisk og patofysiologisk heterogene smertetilstande dog forsat på baggrund af deres ætiologi og/eller lokalisation, og der eksisterer i dag ikke klare diagnostiske eller smertemekanisme-baserede kriterier. Definitionen er derfor foreslået suppleret med en inddeling i tre grader (mulig, sandsynlig og definitivt neurogen smertetilstand) på

grundlag af laboratoriefund, billeddiagnostik og klinisk undersøgelse.

Fibromyalgi (FM) er en kronisk smertetilstand, der er karakteriseret ved generaliserede smerter i bevægeapparatet, og *American College of Rheumatology* (ACR)-klassifikationskriterierne [3], som stipulerer generaliseret ømhed kortlagt ved *tender points*-undersøgelse i tillæg til generaliserede smerter, har i mere en 20 år været anvendt til at standardisere forskningsindsatsen på området. Resultaterne fra denne forskning peger på en tilgrundliggende abnorm central smerteregulering hos patientgruppen, der bl.a. omfatter central sensibilisering og dysfunktion af descenderende smertemodulerende systemer [4].

EVIDENS FOR CENTRAL SENSIBILISERING VED FIBROMYALGI

Central sensibilisering defineres som »en hypersensitiv tilstand af de nociceptive neuroner i centralnerven-