

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

KORRESPONDANCE: Henning Bliddal, Parker Institutttet, 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, Bhangoo 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 Institutttet 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 centralnerve-

systemet ved afferente input, der medfører øget smertefølsomhed (hyperalgesi) og spredning af smerten«. Det er et normalt forekommende adaptivt fænomen i forbindelse med akut smerte (neuroplasticitet), men det bliver patologisk, hvis tilstanden vedvarer. Central sensibilisering involverer især neuronerne i de spinale baghorn og er på cellulært niveau karakteriseret ved nedsatte tærskler for aktivering af de enkelte neuroner, et øget respons fra de enkelte neuroner på smertefuld stimulation og forøgelse af cellernes modtageområde. Mekanisk hyperalgesi er således et fremtrædende træk ved central sensibilisering, og der ses både statisk hyperalgesi (øget smertefølsomhed for stik og tryk) og dynamisk allodyni (berøringsoverfølsomhed). Et andet karakteristisk træk er summationsfænomener (opbygning af smerten ved gentagen stimulation) og eftersensationer (vedvarende smerte efter stimulationsophør). En vedvarende segmental sensibilisering af rygmarsvsneuronerne har yderligere mulighed for at sprede sig til spinale nabosegmenter og senere også til højereliggende hjerneområder, der er involveret i smertesansningen.

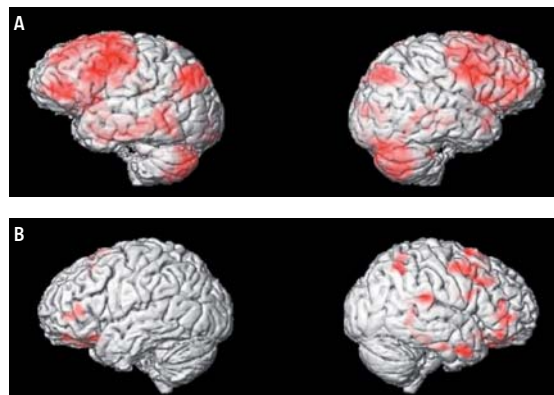
Det er påvist, at eksperimentelt fremkaldte muskelsmerter kan medføre forandringer i den somatosensoriske sensitivitet i området med muskelsmerter, herunder hyperalgesi i dybe og overfladiske væv og refereret smerte, hvilket tyder på involvering af centrale summations- eller sensibiliseringsmekanismer [5]. FM er som oftest forudgået af en langvarig regional myofasciel smertetilstand og repræsenterer muligvis den øvre ende af et smertekontinuum, der er forårsaget af propageret central sensibilisering, som klinisk manifesterer sig ved generaliserede smerter og generaliseret mekanisk hyperalgesi [6].

En sådan persisterende hypersensitiv tilstand af de nociceptive neuroner i centralnervesystemet understøttes af evidensen fra smerteeksperimentelle studier, i hvilke man har påvist ændrede stimulus-respons-funktioner ved FM. Det er således veldokumenteret, at FM-patienter har en nedsat tærskel og tolerance over for smertefuld, mekanisk stimulation af dybe væv [7] og over for andre modaliteter såsom varme og kulde [8].

I andre studier har man påvist, at sammenlignet med aldersmatchede raske kontrolpersoner udviser patienter med FM en ændret temporal summation af smertefulde stimuli, der er administreret som termalstimulation af hud eller mekanisk stimulation af muskel [9]. Resultaterne fra disse studier understøtter teorien om en tilgrundliggende central sensibilisering ved FM, der medfører generaliseret hyperalgesi, som ikke er relateret til en påviselig patologi i de perifere væv.

 FIGUR 1

Illustration af funktionel magnetisk resonans-skanning (fMRI) til vurdering af smerte ved fibromyalgi. Ved fMRI er det muligt at måle blodgennemstrømningen i hjernen under smertestimulation. Figuren viser skanningsbilleder af henholdsvis en kvinde med fibromyalgi (A) og en rask, alderssvarende kvinde (B), når de blev tilført et eksakt smertefuld stimulus på underbenet (25 kPa). De røde felter viser de områder af hjernen, hvor der er øget aktivitet under den smertefulde stimulation.



EVIDENS FOR ABNORM CENTRAL SMERTEPROCESSERING FRA BILLEDDIAGNOSTISKE STUDIER

Nye billeddannende teknikker som funktions-MR-skanning (fMRI) og positronemissionstomografi (PET) har givet mulighed for at få indblik i, hvordan hjernen bearbejder den sensoriske smerteoplevelse. Med disse undersøgelsesmetoder er det påvist, at aktiveringsmønsteret ved akut smerte, f.eks. eksperimentelt induceret smerte hos raske forsøgspersoner, adskiller sig fra det mønster, der ses hos patienter med kliniske smertetilstande (**Figur 1**). fMRI er en af de billeddannende teknikker, der har været anvendt i studier af patienter med FM. Resultaterne fra disse undersøgelser understøtter teorien om en abnorm central smerteprocessering ved FM og dermed et neurobiologisk grundlag for den generaliserede mekaniske hyperalgesi (øget trykfølsomhed i dybe væv), der er kendetegnende for tilstanden. Studier har vist, at det trykstimulus, der skal til for at udløse aktivitet i hjerneområder, der er involveret i smertebearbejdning, er betydeligt mindre hos FM-patienter end hos raske kontroller. Det er endvidere vist, at flere cerebrale regioner hos FM-patienten udviser kraftigere aktivitet, såfremt der appliceres et ens smertestimulus i de to grupper [10]. fMRI har også været anvendt i studier, i hvilke man har evalueret forskelle i den centrale smerteprocessering hos FM-patienter med og uden psykologisk komorbiditet. Resultaterne fra disse studier har vist, at depression ikke synes at in-



FAKTABOKS

Belæg for en abnorm central smertemodulering ved fibromyalgi
Påvisning af nedsat tryksmertetærskel og summation af smerte i eksperimentelle smertestudier.

Ændret aktiveringsmønster i højereliggende hjerneområder visualiseret med funktional magnetisk resonans-skanning.

Ændret indhold af de neuropeptider, der er involveret i smertereguleringen i cerebrospinalvæsken.

Sidestilles disse vedvarende funktionsforstyrrelser i smertereguleringen med en lidelse i det somatosensoriske system, kan der argumenteres for, at fibromyalgi klassificeres som en sandsynlig neurogen smertetilstand.

fluere på aktiveringsmønsteret i de sensoriske kortikale smerteregioner [11], hvorimod kognitive faktorer som tilbøjelighed til katastrofetænkning influerer på det emotionelle respons og dermed den samlede smerteoplevelse [12].

DYSFUNKTION AF DESCENDERENDE SMERTEREGULERENDE BANER SOM SUPPLERENDE SMERTEMODEL

Det bedst belyste descenderende smerteregulerende system (DNIC) er banerne fra hjernestammens periakveduktale grå substans (PAG), der projicerer til rygmargens baghorn og hæmmer aktiviteten i de nociceptive neuroner. Systemet kan aktiveres af nociceptiv aktivitet i de indadgående smertebaner, der via kollateraler projicerer til de smertehæmmende områder i hjernestammen eller direkte fra højereliggende hjerneområder. Eksperimentelle smertestudier, i hvilke man har anvendt varierende smertestimuli, tyder på en nedsat funktion af DNIC ved FM [13], og tilsvarende er der påvist manglende aktivering i PAG ved smertestimulering visualiseret med fMRI [14].

BIOKEMISKE MARKØRER I CEREBROSPINALVÆSKEN

En række kemiske substanser har betydning for den centrale smerteregulering, og i biokemiske studier udført på cerebrospinalvæske fra FM-patienter har man demonstreret ændrede niveauer af såvel pronociceptive som antinociceptive peptider. I flere undersøgelser af cerebrospinalvæsken hos FM-patienter sammenlignet med raske kontroller er der påvist et forhøjet indhold af substans P, som er et neuropeptid, der spiller en vigtig rolle for eksitabiliteten af de nociceptive baghornsneuroner [15]. Dette fund er ikke unikt for FM, men ses også ved andre kroniske smertetilstande, og et forhøjet niveau af substans P synes således at være en biomarkør for aktivering af det nociceptive system og tilstedeværelsen af kroniske smerter.

I overensstemmelse med teorien om involvering af DNIC har man i andre studier påvist ændrede niveauer af monoaminer og monoaminmetabolitter, f.eks. nedsatte koncentrationer af noradrenalin- og serotoninmetabolitter i cerebrospinalvæsken [16]. Serotonin og noradrenalin fungerer som neurotransmittere i det smertemodulerende descenderende netværk, og en nedsat tilgængelighed af disse aminer vil medføre en nedsat aktivitet i systemet og dermed af den hæmmende effekt på impulstransmissionen i de nociceptive baner.

SELVRAPPORTERET SMERTE OG TENDER POINTS

Det er veldokumenteret, at neurogene smertetilstande adskiller sig fra almindelige somatiske smerter i deres kliniske præsenteringsform, herunder sværhedsgraden af den kliniske smerte og smertens interferens med daglig livsførelse. Tilsvarende har man i flere studier sammenlignet sværhedsgraden af den kliniske smertetilstand hos patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet i relation til antallet af *tender points*, dvs. opfyldelse versus ikkeopfyldelse af ACR-kriterierne for diagnosen FM. I et af disse studier [17] indgik *Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs* (LANSS)-smerteskala i undersøgelsespakken. LANSS er et instrument, der er udviklet og valideret til diagnostisk screening for neurogene smerter. Resultatet af undersøgelsen viste, at patienter, der opfyldte kriterierne for diagnosen FM, havde den højeste symptombyrde, og at antallet af *tender points* var korreleret til scoren på LANSS-smerteskala, men ikke til spørgeskemaderiveret angst, depressions- eller somatiseringsscore. Yderligere har man i populationsbaserede studier påvist, at et højt antal *tender points* hos individer med generaliserede smerter er associeret med en sværere klinisk smertetilstand – højere smerteintensitet, færre smertefri perioder, højere grad af smertelateret interferens med dagligdagsaktiviteter og helbredsbeholdt livskvalitet – end hos individer med generaliserede smerter og få *tender points* [18].

FARMAKOLOGISK SMERTEBEHANDLING VED FIBROMYALGI

Evidensen for farmakologisk smertebehandling af FM omfatter som ved andre neurogene smertetilstande behandling med centralt virkende analgetika, som er stoffer, der stabiliserer (antiepileptika) eller modulerer (antidepressiva) smertesystemets funktion [19]. Evidensen for, at FM og klassiske neurogene smertetilstande responderer ens på disse centralt virkende lægemidler, kan ikke umiddelbart tages som udtryk for en fælles tilgrundliggende patogenese, men synes at understøtte modellerne for abnorm central smerteregulering hos denne patientgruppe.

KONKLUSION

Sidestilles de vedvarende funktionsforstyrrelser, der med forskellige undersøgelsesmodaliteter er påvist i smertesystemet hos FM-patienter, med *en lidelse* i det somatosensoriske system, kan der argumenteres for, at FM kan klassificeres som en sandsynlig neurogen smertetilstand. Evidensen for, at fibromyalgi sandsynligvis er en neurogen smertetilstand, åbner mulighed for nye – herunder farmakologiske – behandlingsmuligheder i fremtiden og indikerer, at disse bør målrettes centrale smertemekanismer.

KORRESPONDANCE: Kirstine Amris, Parker Institutet og Reumatologisk Afdeling H, Frederiksberg Hospital, 2000 Frederiksberg.
E-mail: kirstine.amris@frh.regionh.dk

ANTAGET: 25. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Kirstine Amris har udført konsulentarbejde for Pfizer. Parker Institutet har modtaget økonomisk støtte fra The Oak Foundation til dette arbejde.

LITTERATUR

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
2. Baron R. Neuropathic pain: a clinical perspective. *Handb Exp Pharmacol* 2009;3-30.
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheumatism* 1990;33:160-72.
4. Clauw DJ, Crofford L. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2003;17:685-701.
5. Graven-Nielsen T. Fundamentals of muscle pain, referred pain, and deep tissue hyperalgesia. *Scand J Rheumatol Suppl* 2006;122:1-43.
6. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2007;21:465-80.
7. Jespersen A, Dreyer L, Kendall S et al. Computerized cuff pressure algometry: A new method to assess deep-tissue hypersensitivity in fibromyalgia. *Pain* 2007;131:62.
8. Petzke FW, Clauw DJ, Ambrose K et al. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003;105:403-13.
9. Staud R, Koo E, Robinson ME et al. Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful aftersensations in normal subjects and fibromyalgia patients. *Pain* 2007;130:177-87.
10. Gracely RH, Petzke FW, Wolf JM et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46:1333-43.
11. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA et al. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheumatism* 2005;52:1577-84.
12. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-43.
13. Julien N, Goffaux P, Arsenault P et al. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005;114:295-302.
14. Gracely RH, Patel R, Naylor GA et al. DNIC activation of vPAG is absent in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism* 2006;54:S124-S125.
15. Russell IJ, Orr MD, Littman B et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheumatism* 1994;37:1593-601.
16. Dadabhoy D, Crofford LJ, Spaeth M et al. Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2008;10:211.
17. Pamuk ON, Yesil Y, Cakir N. Factors that affect the number of tender points in fibromyalgia and chronic widespread pain patients who did not meet the ACR 1990 criteria for fibromyalgia: are tender points a reflection of neuropathic pain? *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:130-4.
18. Coster L, Kendall S, Gerdle B et al. Chronic widespread musculoskeletal pain – a comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *Eur J Pain* 2008;12:600-10.
19. Crofford LJ. Pain management in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:246-50.

Ny fælles diagnose for de funktionelle sygdomme

Professor Per Fink, seniorforsker Marianne Rosendal, læge Marie Lyngsaae Dam & 1. reservelæge Andreas Schröder

Fysiske symptomer uden sikker diagnose er meget hyppige i alle kliniske sammenhænge [1]. Hovedparten af disse »uforklarede« symptomer er selvlimiterende eller bedres spontant. Omkring 10% af patienterne har dog længerevarende eller persisterende symptomer og har således en egentlig sygdom med gener, der medfører funktionsnedsættelse for patienten og øgede sundhedsudgifter for samfundet [2]. Til trods for dette negligeres patientgruppen ofte, og de får en stedmoderlig behandling både i sundhedsvæsenet og i det sociale system [3].

Der anvendes mange forskellige betegnelser for fænomenet, f.eks. *medicinsk uforklarede symptomer*, *psykosomatisk sygdom* eller *somatisering*. Begreberne stammer fra forskellige forskningstraditioner, men mange har en negativ konnotation og opleves stigmatiserende af både læger og patienter [4]. Vi vil her anvende betegnelsen *funktionelle* eller *idiopatiske symptomer*

og *funktionel sygdom* som rent deskriptive begreber.

Formålet med denne artikel er at gennemgå terminologien og begreberne i relation til funktionelle symptomer og at præsentere et nyt diagnosekoncept – *bodily distress syndrome* – for at fremme udviklingen af et fælles sprog og en teoretisk referenceramme på tværs af lægelige specialer.

BEGREBSMÆSSIG AFKLARING

Traditionelt henviser *funktionelt* til (reversible) forstyrrelser i organfunktionen, hvilket historisk blev opfattet som en modsætning til (irreversible) strukturelle patoanatomiske forandringer, mens begrebet i den nyere litteratur oftest bruges til at beskrive forstyrrelser i selve *symptomperceptionen* og *-produktionen*, dvs. funktionsforstyrrelser primært i det centrale nervesystem [4]. Vores viden om den patofysiologi-

STATUSARTIKEL

Århus Universitets-hospital, Århus Sygehus, Forskningsklinikken for Funktionelle Lidelser og Psykosomatik