FIBROMYALGINS ORSAKER BÅDE PERIFERA OCH CENTRALA

Tidigare i år presenterade Robert Olin i Läkartidningen fibromyalgi som ett neuroimmunoendokrinologiskt syndrom. Här framförs en annan tolkning av befintliga forskningsresultat. En tolkning som innebär att både perifera och centrala faktorer är av betydelse för uppkomsten av fibromyalgi och att fibromyalgi i de flesta fall primärt är ett kroniskt, muskulärt smärttillstånd som sekundärt ger upphov till ett kroniskt stressyndrom.

I Läkartidningen 8/95 framför Robert Olin hypotesen att fibromyalgi är ett neuroimmunoendokrinologiskt syndrom. Många, företrädesvis amerikanska forskare, delar hans uppfattning, till exempel Mohammad Yunus som 1981 införde begreppet fibromyalgi. I denna översikt vill vi presentera argument för att fibromyalgi, såsom tillståndet definieras enligt de diagnostiska kriterier som föreslagits av American College of Rheumatology (ACR) [1], är ett smärtsyndrom där muskelsmärta och hyperalgesi är de kliniska uttrycken för excitation och sensitivisering av både perifera och centrala nociceptiva neuron. Vi menar med andra ord att fibromyalgi har både perifera och centrala orsaker.

Ofta leder fibromyalgi liksom andra kroniska smärtsyndrom till en rad sekundära symtom som trötthet och sömnsvårigheter. Ett sekundärt stressyndrom kan utvecklas med symtom (till exempel yrsel och magbesvär) som varierar mellan olika personer. Detta kroniska stressyndrom bör enligt vår mening inte inkluderas i den primära fibromyalgidiagnosen. Det är således viktigt, framför allt när det gäller diskussionen om patogenes, att skilja symtom och fynd som hör ihop med smärtsyndromet fibromyalgi från symtom och fynd som kan bero på ett sekundärt stressyndrom eller på en reaktiv depression.

Författare

ANN BENGTSSON
överläkare, docent, reumakliniken

KG HENRIKSSON
överläkare, docent, neuromuskulära enheten, neurokliniken; båda Universitetssjukhuset, Linköping.

Uppkomst av muskelsmärta

Vi vill först rekapitulera några basala principer för uppkomsten av muskelsmärta.

Muskelfibrer saknar nociceptorer och sjukdomar som karakteriseras av muskelfiberdegeneration, till exempel muskeldystrofier, är därför inte smärtsamma. Nociceptorer finns i bindväven mellan muskelfibrerna, framför allt längs de intramuskulära blodkärlen, dock ej längs kapillärerna. Hypoxi i kombination med energikrävande muskelkontraktion eller muskeltension leder till smärta genom excitation och sensitivisering av intramuskulära nociceptorer. Alla situationer som innebär att energibehovet överskrider energiproduktionen kan ge smärta. Ökat intramuskulärt tryck som leder till försämrat venöst avflöde kan ge ansamling av algogena substanser, som prostaglandiner och bradykinin. Inflammation av kronisk art ger ibland men långt ifrån alltid muskelsmärta.

Impulser i primära nociceptiva neuron från muskulaturen hämmas effektivt i centrala nervsystemet, CNS. Serotonin är en viktig transmittorsubstans i descenderande, smärtinhibitoriska banor från hjärnan till ryggmärgens bakhorn. Vid aktivitet i primära nociceptiva neuron frisätts inte bara transmittorsubstanser (till exempel glutamat), utan också neuropeptider som har en modulerande effekt på signalerna i de nociceptiva nerverna. Substans P är en sådan neuropeptid, som har en förstärkande effekt på signaler från periferin. Substans P ger upphov till en långsam synaptisk potential i nociceptiva neuron i ryggmärgens bakhorn.

Impulser i primära nociceptiva neuron kan summeras och detta leder till aktivering av NMDA-receptorer (N-metyl-d-aspartat). Aktivering av dessa receptorer leder till en central sensitivisering, som i sin tur kan vara en förklaring till spridning av smärta och till sekundär hyperalgesi (se nedan). Mense har nyligen sammanfattat kunskapen om muskulär nociception i en översiktsartikel i Pain [2] och i en annan översiktsartikel har Henriksson och Mense tillämpat denna kunskap på fibromyalgi [3].

Fibromyalgi som smärtsyndrom

I en nyligen publicerad amerikansk undersökning var prevalensen i befolkningen av lokaliserad kronisk muskelsmärta (kronisk = mer än tre månader) 20,1 procent. »Widespread pain», definierad som bilateral muskelsmärta i både övre och nedre kroppshalvan, förekom hos 10,6 procent. Fibromyalgi, det vill säga kombinationen av generaliserad smärta och hyperalgesi för tryck, förekom hos 2 procent [4].

I vårt tidigare publicerade patientmaterial angav 86 procent att smärtan startade lokalt och 55 procent av patienterna angav att de hade haft ländryggssmärta innan smärtan generaliserades [5]. Lapossy och medarbetare angav i en retrospektiv studie att 25 procent av kvinnliga patienter med kronisk ländryggssmärta fick fibromyalgi [6].

Vi har tillsammans med företagshälsovården vid ASEA Brown-Boveri i Västerås gjort en jämförande studie mellan patienter med regional myalgi (nack–skuldersyndrom) och patienter med fibromyalgi [7]. När det gäller smärtkarakteristika, muskelfunktion och konsekvenser för dagligt liv fanns det en kvantitativ, men inte en kvalitativ, skillnad mellan de två grupperna Fibromyalgipatienter hade mera uttalade symtom och de psykosociala konsekvenserna var mera uttalade än för patienter med regional muskelsmärta. Det bör dock påpekas att fibromyalgipatienterna var hämtade från en smärtklinik, medan patienterna med lokaliserade symtom kom från företagshälsovården. Grupperna är därför inte direkt jämförbara när det gäller kvantitativa data.

Ingen av patienterna med nack–skuldersyndrom hade utvecklat fibromyalgi under de fyra år som var medelduration för symtomen i patientgruppen.

Detta betyder antingen att de faktorer som leder till att smärtan blir kontinuerlig och generaliserad endast föreligger hos en del patienter eller att det tar många år innan fibromyalgi utvecklas från en lokaliserad eller regional muskelsmärta. Att lokaliserad muskelsmärta, som är ett vanligt symtom i befolkningen, förekommer i hög frekvens också hos fibromyalgipatienter är dock inget bevis för ett kausalsamband. Det krävs prospektiva studier för att avgöra om fibromyalgi kan utvecklas från en lokaliserad eller regional muskelsmärta. Fibromyalgi kan också uppträda efter till exempel en infektion eller ett trauma. Även i dessa fall är dock kausalsambandet osäkert.

Muskulära förändringar vid fibromyalgi

Förändringar i intramuskulär mikrocirkulation har påvisats både vid lokaliserad skuldersmärta och vid fibromyalgi i ett flertal olika studier [8, 9]. Förändringarna i mikrocirkulationen är av betydelse då man diskuterar orsaker till muskelsmärta eftersom man från djurförsök vet att kombinationen ischemi och energikrävande muskelkontraktion eller muskeltension exciterar och sensitiviserar intramuskulära nociceptorer. En sämre relaxation mellan muskelkontraktioner har påvisats både hos patienter med skuldermyalgi och hos patienter med fibromyalgi [10]. Hos fibromyalgipatienterna kunde den bristande relaxationen registeras i flera skuldermuskler, medan den vid lokal myalgi enbart var lokaliserad till trapeziusmuskeln. Denna ofullständiga relaxation mellan muskelkontraktioner var så uttalad att den skulle kunna påverka den intramuskulära mikrocirkulationen. Både dynamiskt och statiskt arbete med skuldermusklerna skulle följaktligen kunna ge excitation och sensitivisering av nociceptorer i berörda muskler och därmed muskelsmärta.

Sögaard har nyligen publicerat en studie som visar att det inte bara vid statiskt, utan även vid dynamiskt arbete på låg nivå (10 procent av maximal voluntär muskelstyrka) förekommer en stereotyp aktivering av motoriska enheter. Detta skulle kunna leda till en energikris i muskelfibrer som hör till motoriska enheter som aktiveras kontinuerligt [11]. Energikrisen skulle kunna ge muskelsmärta. Denna hypotes har också diskuterats av Göran Hägg [12]. Hypotesen stöds av studier som visar att låga ATP- och fosfokreatinvärden förekommer i muskelbiopsier (trapeziusmuskeln) både från patienter med skuldermyalgi och fibromyalgi [13,14]. Dessa förändringar i innehåll av energirika fosfater är inte tillräckligt utbredda för att kunna upptäckas med magnetisk resonansspektroskopi [15], men skulle kunna vara tillräckliga för excitation av nociceptorer i muskulaturen. Vid magnetisk resonansspektroskopi registreras genomsnittliga värden för energimetabolism för en stor del av muskeln (minsta muskelmassa som kan analyseras är åtta cm^3) medan de kemiska analyser som vi refererar till hänför sig till 100–200 mg muskelvävnad.

Flera patogenetiska mekanismer kan föreligga vid fibromyalgi. Etiologin till kronisk muskelsmärta behöver inte vara densamma hos alla patienter. Håkan Johansson presenterade i Läkartidningen 40/94 en hypotes som innebär att aktivering av gammasystemet och sekundärt till detta en aktivering av afferenter från muskelspolarna skulle kunna vara en bidragande orsak till spridning av muskelsmärtan och till att muskelsmärtan blir kontinuerlig.

Perifera och centrala smärtmekanismer

Den generella spridningen av muskelsmärtan, förekomst av smärta i muskelvila och det faktum att smärtan är kontinuerlig vid fibromyalgi kan inte förklaras enbart med perifera mekanismer utan måste inkludera förändringar i central nociception. Om de centrala förändringarna i det nociceptiva systemet är orsakade av neuroendokrinologiska störningar i CNS eller om de är sekundära till långvarig aktivitet i primära nociceptiva neuron från muskler, leder och ligament är oklart. En långvarig excitation och sensitivisering av perifera nociceptiva neuron som kan leda till förändringar i det centrala nociceptiva systemet som möjligen blir irreversibla, diskuteras idag som förklaringsmodell till kroniska smärttillstånd [16]. Denna påverkan skulle kunna resultera i bristande inhibition av smärtimpulser från periferin.

Det viktigaste laboratoriefyndet, som möjligen är specifikt för fibromyalgi, är den påtagliga ökningen av substans P i liquor med 2–3 gånger högre värden än hos kontroller [17, 18]. Russel tolkar ökningen som ett resultat av den störning i serotoninmetabolismen som har påvisats vid fibromyalgi. Ökningen av substans P kan dock också tolkas som ett stöd för att aktivering av perifera nociceptorer föreligger vid fibromyalgi. Substans P bildas vid aktivering av primära nociceptiva neuron i spinalganglierna. Cirka 10 procent transporteras centralt och cirka 90 procent transporteras i motsatt riktning ut till de nociceptiva neuronens periferi. Tillsammans med andra neuropeptider ger substans P upphov till neurogen inflammation i periferin.

Littlejohn och medarbetare fann kliniska tecken till ökad neurogen inflammation vid fibromyalgi [19]. Eneström och medarbetare fann en ökad mängd IgG som ett tecken på extravasering av serumproteiner och en ökad mängd bindvävsmastceller i hudbiopsier från fibromyalgipatienter, både jämfört med friska kontroller och med patienter med andra reumatologiska tillstånd [20]. Dessa fynd skulle kunna tolkas som ett stöd för att neurogen inflammation förekommer vid fibromyalgi, och som ytterligare stöd för att det föreligger en aktivitet i perifera nociceptiva neuron. Det finns dock inte några hållpunkter för neurogen inflammation i muskulaturen. Att substans P frisätts vid stimulering av primära nociceptiva neuron i muskulatur är dock känt [2]. Någon säker förklaring till hur neurogen inflammation i huden uppkommer har vi inte. Man kan spekulera i om de mekanismer som gör att smärta från muskulatur kan refereras till hud har betydelse i det här sammanhanget.

»Tender points» representerar antingen primär eller sekundär hyperalgesi. Blockad av NMDA-receptorer med ketamin minskar vilosmärtan och höjer smärttröskeln för tryck [21]. De flesta data talar för att intravenös injektion av ketamin i första hand påverkar NMDA-receptorer på smärtneuron i ryggmärgens bakhorn [22]. Blockad av NMDA-receptorer har effekt hos majoriteten av patienter med fibromyalgi. Detta faktum är ett stöd för att aktivitet i perifera nociceptiva nerver föreligger och för att »tender points » representerar sekundär hyperalgesi.

Sekundär hyperalgesi utlöses från ett område utan vävnadsskada i motsats till primär hyperalgesi som utlöses från ett område med vävnadsskada. Torebjörk och medarbetare har gjort försök på människa, där man använt mikroneurografi [23]. Man åstadkom en vävnadsskada i huden eller injicerade en substans som exciterar C-fibrer. Primär hyperalgesi för värme utvecklades. Man kunde visa att denna hyperalgesi berodde på en perifer sensitivisering av nociceptiva neuron. Sekundär hyperalgesi för dynamisk beröring utvecklades också. Denna berodde på centrala mekanismer. En förutsättning för sekundär hyperalgesi var dock en samtidig retning av perifera nociceptiva neuron.

Resultatet av farmakologisk smärtanalys vid fibromyalgi har bland annat visat att »tender points» och smärta försvinner vid epiduralblockad med Mepivakain [24]. Detta kan tala för att mekanismen för »tender points» är densamma som vid de ovan citerade experimenten. Detta betyder att ömheten liksom smärtan vid fibromyalgi inte bara beror på centrala mekanismer utan också på sensitivisering och excitation av perifera nociceptorer. Smärta och öm-

het vid fibromyalgi uppkommer inte spontant i CNS.

Fibromyalgi och kronisk stress

Patienter med fibromyalgi har kontinuerlig smärta. Studier där patienterna fått föra dagbok och varje halvtimma ange förekomst av smärta och dess intensitet visade att hos 80 procent förekom smärta under 95 procent av den tid patienten var vaken [25]. Under cirka hälften av denna tid graderades smärtan som uttalad. Endast hälften vaknade med en känsla av att vara utvilade. Smärta är en stressfaktor och kontinuerlig smärta innebär att patienten är under kontinuerlig stress. Smärtans konsekvenser med dålig sömn, trötthet, sämre arbetsförmåga, påverkan på fritidsaktiviteter och störda relationer är ytterligare stressfaktorer. Sammanfattningsvis kan man säga att diagnosen fibromyalgi oftast innebär att ett kroniskt stressyndrom också föreligger. Enligt vår kliniska erfarenhet är dock smärtan själv den enda stressfaktor som dels är kontinuerlig, dels gäller alla patienter.

Kronisk stress och störningar i de stressreglerande systemen skulle kunna orsaka de neuroimmunoendokrinologiska störningar som beskrivits av Robert Olin. En beskrivning av dessa störningar repeteras inte här. Ferraccioli och medarbetare stöder i en ledare i J Rheumatol denna tolkning [26]. Om det kroniska smärtsyndromet också innebär en ökad perception av smärta och även en disinhibition av impulser i nociceptiva nerver skulle en ond cirkel kunna föreligga. Det är dock för närvarande oklart om enbart en störning i de stressreglerande systemen kan orsaka minskad smärthämning och lägre smärttrösklar eller om det hos fibromyalgipatienter finns ytterligare faktorer, till exempel en genetiskt betingad sämre disinhibition av impulser i nociceptiva nerver.

Det finns i diskussionen kring patogenesen till kroniska smärttillstånd en tendens att förklara smärtillstånd som fibromyalgi enbart med psykologiska faktorer. Farmakologisk smärtanalys visar att smärtan vid fibromyalgi hos flertalet patienter inte är psykogen i den meningen att den uppstår även utan excitation och sensitivisering av nociceptiva neuron. Psykologiska och sociala faktorer kan ha betydelse för uppkomst av motoriska störningar som kan leda till smärta, för perception av smärta, för hur uttalat det kroniska stressyndromet blir och för de psykosociala konsekvenserna. Den kanadensiske psykiatern Harold Merskey som är en auktoritet när det gäller sambandet mellan muskuloskeletala smärtor och psykiatriska/psykologiska faktorer sammanfattar litteraturen på följande sätt: »It seems likely that while psychiatric factors might promote some cases of fibromyalgia, they can not be held to be a principle cause of the illness in the majority of cases» [27].

Terapi och rehabilitering

Det är viktigt att man både vid diagnostik och terapi skiljer smärtsyndromet fibromyalgi från det sekundära kroniska stressyndromet och eventuella sekundära depressiva symtom. Symtomen smärta och muskulär ömhet är hittills svårbehandlade vid fibromyalgi. Tillståndet är kroniskt till sin karaktär och remission hör till undantagen. Det är ändå viktigt att så långt det går eliminera faktorer som kan excitera och sensitivisera nociceptiva nerver i muskulatur, leder och ligament. Det kroniska stresssyndromet kan påverkas genom multidisciplinära rehabiliteringsprogram, förutsatt att programmet är konsekvent och håller på under tillräckligt lång tid. De depressiva symtomen kan behandlas, liksom sömnsvårigheterna. Muskelkraften kan ökas genom träning, liksom uthålligheten. Träning minskar som regel inte smärtan men genom att uthålligheten blir bättre ökar patientens välbefinnande.

När det gäller arbetsförmåga visar våra studier att patienter med fibromyalgi som remitterats till specialistklinik (patienter som sannolikt har en svårare problematik än patienter i primärvården) har nedsatt arbetsförmåga, men att 50–60 procent arbetar varav de flesta deltid. Det är ett viktigt behandlingsmål att patienten inte förlorar kontakten med yrkeslivet. Vi är överens med Robert Olin om att det dock finns patienter med svår fibromyalgi som inte klarar av yrkesarbete.

Litteratur

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990; 33: 160-72.
2. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. Pain 1993; 54: 241-89.
4. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general polulation. Arthritis Rheum 1995; 38: 19-28.
6. Lapossy E, Maleitzke R, Hrycaj P, Mennet W, Müller W. The frequency of transition of the chronic low back pain to fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1995; 24: 29-33.
7. Henriksson C. Living with fibromyalgia. Linköping: Omvårdnadsinstitutionen, Linköping University, 1995. Dissertation.
8. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1986; 15: 165-73.
9. Larsson SE, Ålund M, Cai H, Öberg PÅ. Chronic pain after soft-tissue injury of the cervical spine: trapezius muscle blood flow and electromyography at static loads and fatigue. Pain 1994; 57: 173-80.
10. Elert JE, Rantapää-Dahlqvist SB, Henriksson-Larsen K, Lorentzon R, Gerdle BUC. Muscle performance, electromyography and fibre type composition in fibromyalgia and work-related myalgia. Scand J Rheumatol 1992; 21: 28-34.
11. Sögaard K. Motor unit recruitment pattern during low level static and dynamic contractions. Muscle Nerve 1995; 18: 292-300.
13. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. Arthritis Rheum 1986; 29: 817-21.
18. Russel IJ. Biochemical abnormalities in fibromyalgia syndrome. J Musculoskelet Pain 1994; 2: 101-15.
19. Littlejohn G, Weinstein C, Helme RD. Increased neurogenic inflammation in fibrositis syndrome. J Rheumatol 1987; 14: 1022-5.
21. Sörensen J, Bengtsson A, Bäckman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in chronic muscle pain: Effects of intravenous morphine, lidocaine and ketamine in patients with fibromyalgia. Scand J Rheumatol (in press).
22. Torebjörk HE, Lundberg LER, Lamotte RH. Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. J Physiol 1992; 448: 765-80.
24. Bengtsson M, Bengtsson A, Jorfeldt L. Diagnostic epidural opioid blockade in primary fibromyalgia at rest and during exercise. Pain 1989; 39: 171-80.
25. Henriksson C, Gundmark I, Bengtsson A, Ek AC. Living with fibromyalgia – consequences for everyday life. Clin J Pain 1992; 8: 138-44.
26. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain). J Rheumatol 1990; 17: 869-73.

En fullständig referenslista kan erhållas från Ann Bengtsson, Reumakliniken, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping.