

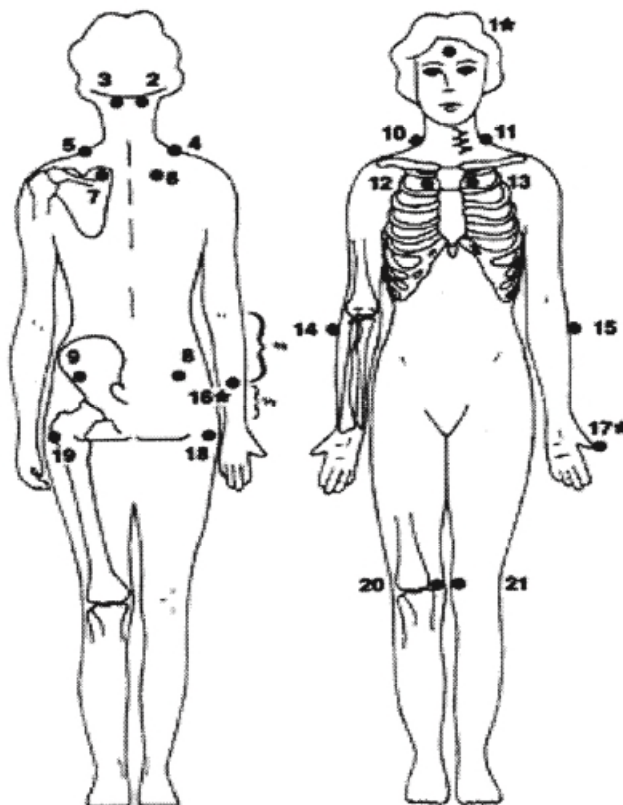
Overfølsom smerteperspsjon – forklaringen bak fibromyalgi?

Hovedfagsoppgave i Profesjonsstudiet i Psykologi

Trondheim, Juli 2015

Anna K S Fjellstrøm

NTNU, Psykologisk institutt



Figur lånt fra Mease, 2005.

Forord

Denne oppgaven er skrevet som del av profesjonsstudiet i psykologi, i form av studiets Hovedoppgave, og former ikke del av et større forskningsprosjekt. Oppgaven ble skrevet ved NTNU, Psykologisk institutt, i perioden februar til juli 2015.

Planleggingen av problemstillingen ble gjennomført i samarbeid med min veileder Tore Stiles. Med utgangspunkt i min interesse for temaet fibromyalgi, var han åpen for å veilede meg i min skriving av oppgaven. Etter å ha diskutert ulike perspektiv å rette oppgaven mot, ble jeg anbefalt å sette meg in i forskningsfunn på området, for så å foreta et valg i henhold til spesifikk problemstilling. Jeg fikk stor frihet i henhold til valg av retning på oppgaven.

Oppgaven retter seg mot å undersøke et felt som har vokst frem på senere år og som min veileder og jeg viste felles interesse mot; underliggende avvik i det sentrale- og perifere nervesystemet blant pasienter med fibromyalgi, og hvordan disse kan bidra til en økt forståelse for pasientenes symptom og bedre behandlingstilbud. Det er en teoretisk oppgave som bygger på en gjennomgang av relevant forskningslitteratur på området.

Takk til mine medstudenter, som har bistått med gode råd i henhold til utforming av oppgaven. Videre takk til Maxim Bermudez Rico for å ha delt sine datakunnskaper og ha hjulpet til med formgiving av oppgaven. Jeg retter også et takk til Georg Fornes, som i løpet av arbeidet med oppgaven har bistått med nyttige tilbakemeldinger og perspektiv på utforming av oppgaven.

Et spesielt takk rettes til veileder Tore Stiles, som har bidratt med sin erfaring på området, god hjelp og raske og klare tilbakemeldinger, i tillegg til støtte og oppmuntring i løpet av utføring av arbeidet.

Anna Fjellstrøm

Trondheim, 16. juli, 2015

OVERFØLSOM SMERTEPERSEPSJON – FORKLARINGEN BAK FIBROMYALGI?

Sammendrag

Fibromyalgi er en kronisk smertelidelse som på senere år har fått større behandlingsprioritet og en økt forskningsinteresse rettet mot seg. Forekomsten øker med stigende alder og rundt 3,4% av kvinner og 0,5% av menn i den generelle befolkningen rammes. I tillegg til utbredt smerte, oppfyller pasientene ofte samtidig kriteriene til andre, komorbide lidelser. Dette er et relevant og aktuelt forskningsfelt; det finnes per i dag ingen behandlingsform som har vist seg være kurativ eller evner å helbrede alle pasienter med fibromyalgi. Diagnosen settes på grunnlag av manglende funn fra objektive legeprøver, og fokus har i alt større grad blitt rettet mot avvik i den sentrale smerteprosesseringen som forklaring på pasientenes symptomer. Fremveksten av nye undersøkelsesmetoder har bidratt til en økt forståelse av patofysiologien bak tilstanden. Oppgaven retter seg mot å undersøke funnene fra studier som har sammenlignet pasienter med fibromyalgi med friske kontroller ved bruk av funksjonelle og strukturelle hjerneavbildningsteknikker, og mer spesifikt mot hvilken kunnskap som har tilkommet som et resultat av disse. Funnenes betydning i henhold til utvikling av nye behandlingsmetoder diskuteres. Artikkelen ble innhentede ved bruk av databasene PsychInfo, Cochrane library og Google Scholar. Søkeordene gikk fra generelle til mer spesifikke termer, etter hvert som oppgaven ble mer spisset. Gjennomgangen av den empiriske litteraturen på dette området viser at det, blant pasientgruppen, foreligger avvik i henhold til både aktivitet i M1 og hjerneområdene som er sentrale i smerteprosesseringen, i tillegg til nevrotransmitter-nivå. Det for psykologer mest relevante funnet er den påviste økte aktiveringen i hjerneregionene involvert i smerteprosesseringen, og samtidige reduserte aktivering i områdene som relaterer til mestringsstrategier. Dette gir empirisk støtte til kognitive prosessers involvering i pasientenes symptomer og er grunnlaget bak anbefalt CBT ved behandling av fibromyalgi. Pasientenes søvnvansker og komorbide psykiske lidelser relateres til forverring av de sentrale smertesymptomene. Begynnende empirisk støtte tyder på at psykologisk behandling av de komorbide problemene kan fremme pasientenes livskvalitet og redusere smertene. Fremtidige studier bør rette seg mot å oppnå større klarhet i henhold til det kausale forholdet mellom de påviste avvikene og utviklingen av fibromyalgi.

Innholdsfortegnelse

1 Innledning.....	1
2 Hoveddel: om fibromyalgi	4
2.1 Symptom.....	4
2.2 Forekomst	5
2.3 Kort historikk og diagnostiske kriterier	6
2.4 Komorbiditet og differensialdiagnostikk	8
2.4.1 Komorbide lidelser.....	8
2.4.2 Differensialdiagnose	10
2.5 Årsaksfaktorer – en multifaktorell forklaring bak symptomene.....	12
2.5.1 Søvn og smerte.....	13
2.5.2 Genetisk sårbarhet og korrelater	13
2.5.3 Miljørelaterte faktorer - fysisk og psykososial stress.....	15
2.6 Behandling av fibromyalgi – prognose og resultat.....	16
2.6.1 Psykoterapi.....	16
2.6.2 Fysisk trening.....	18
2.6.3 Medikamentell behandling.....	19
2.6.4 Langtidsprognose	23
2.7 Normal og avvikende smerteperspsjon/prosessering.....	24
2.7.1 Hvordan prosesseres smerte i hjernen?.....	24
2.7.2 Teorier rundt smerte – hvordan forklare smerte?.....	28
2.7.3 De oppadgående (ascending) smertebanene	35
2.7.4 De nedadgående (descending) smertebanene.....	36
2.7.5 Avvik i smerteprosessering – forklaring ved FM?.....	40
2.8 Funn fra hjerneavbildningsteknikker	43
2.8.1 Smerteperspsjon	43
2.8.2 Biologiske avvik: Det neuroendokrine system og avvikende ANS	44
2.8.3 Funnenes betydning – smerteprosessering og avvikende neurotransmitternivå	45
2.9 Kliniske funn.....	46
2.9.1 Hvordan kan funn fra behandlingsstudier bidra til en økt forståelse av FM?	46
2.9.2 Monoaminnivå, smerte og de nedgående smertebanene.....	46
2.9.3 Medikamenter med hovedeffekt på «substance p» og glutamat	47

2.10 Resultat fra empiriske studier	48
2.10.1 Central pain sensitization	48
2.10.2 Reduksjon i de nedgående smertebanene.....	50
2.10.3 «Temporal summation»/wind-up ved FM	50
2.10.4 Reduksjon i grå substans («gray matter volume») og relasjon til dopamin. 61	
2.10.5 Redusert presynaptisk dopaminaktivitet	64
2.10.6 Aktivitet i insular korteks.....	69
2.10.7 Avvikende blodgjennomstrømning i hjernen.....	71
2.10.8 Primære motor korteks og FM – smertemodulering?	74
2.10.9 Forventning av smerte og de nevralt responsene	80
3 Diskusjon og konklusjon	85
3.1 Kliniske implikasjoner av de påviste funnene?	87
3.2 Fremtidige studier – hvilke kunnskapsfelt/områder bør det fokuseres på?	92
Referanseliste.....	97

1 Innledning

Fibromyalgi er en lidelse som på senere år har fått både større behandlingsprioritet og et større interesse rettet mot seg. Til tross for at de første pasientbeskrivelsene kan spores tilbake til 1800-tallet, og at det har skjedd en stor fremgang når det gjelder forståelse av lidelsen, er det per i dag fortsatt manglende kunnskap rundt hva fibromyalgi skyldes og hvordan denne pasientgruppen best kan hjelpes behandlingsmessig.

Fremveksten av en økt forståelse har vært særlig merkbar de siste femten årene. Eksperimentelle testmetoder, utvikling av nyere hjerneavbildningsteknikker og genetiske funn har vært sterke bidragsyttere (Clauw, 2009). Funn fra hjerneavbildningsteknikker har gjort det mulig å oppnå en større forståelse for hvor i hjernen smerte prosesseres. Disse funnene tyder på at opplevelsen av smerte korrelerer med aktivitet i et utbredt nettverk av nevroner og at disse er lokaliserte i et flertall deler av hjernebarken. Det dreier seg med andre ord om komplekse forbindelser, hvor flere nevrone nettverk er koblete til hverandre (Brodal, 2007).

Når det gjelder forståelsen av fibromyalgi har det skjedd et skifte i henhold til hvor opprinnelsen til smertene tenkes være; fra fokus på perifer eller muskulær skade til fokus rettet mot det sentrale nervesystemet (Clauw, 2009). Smertetilstander som tidligere ble avvist som «innbilninger» eller lite forståelige, har gjennom funn fra nyere forskning fått plausible forklaringer. Dette er delvis slik siden vi nå vet at det ikke bare er signaler fra smertereseptorene, eller nociseptorer, som avgjør den endelige subjektive smerteopplevelsen. Andre faktorer, slik som individets tidligere erfaringer, minner, forventninger og motivasjon, i tillegg til hvor oppmerksomheten er rettet, er alle av betydning. Det foregår sannsynligvis et tett samspill mellom psykologiske og fysiske faktorer, som sammen bidrar til den endelige smerteopplevelsen (Brodal, 2007).

Diagnosen settes etter at det ikke har blitt funnet en muskulær skade eller inflammasjon som kan forklare pasientens smerter. Det finnes per i dag empirisk støtte for avvikende smerteprosessering som årsak til pasientenes overfølsomme og senkede terskel for smertestimuli (hyperalgesi) og opplevde smerte ved stimuli som vanligvis ikke forårsaker smerte (allodyni) (Clauw, 2009). Disse påviste forandringene i smerteprosesseringen har blitt relaterte til smertesystemets plastisitet, det vil si evne til å endre egenskaper over tid ved vedvarende smerte. Dette er av særlig betydning for forståelsen av kroniske smertetilstander, slik som ved fibromyalgi, sammenlignet ved

akutt, «normal» smerte, hvor koblingen mellom nociceptoraktivering og smertenivå er klarere. Flere mekanismer er blitt foreslåtte bak de påviste endringene som tenkes ligge bak kroniske smerter. Det er tross alt at smertepåvirkninger kan sette langvarige spor i sentralnervesystemet, i form av plastiske endringer som løsriver koblingen mellom nociceptoraktivering og smerteopplevelse. Andre forandringer i smertesystemet bidrar til en redusert smerteterskel, altså til at smerte oppleves ved lavere enn vanlig stimulering av en bestemt del av kroppen (Brodal, 2007).

Funn tyder på at både miljømessige og genetiske faktorer er involverte. Det er påvist lavere enn gjennomsnittlig serotonin- og noradrenalinivå i det sentrale nervesystem til pasienter med fibromyalgi og andre relaterte lidelser. Pasientenes overfølsomhet i henhold til smerte relateres også til høyere enn gjennomsnittlig glutamat- og substans P (substance P) nivå, begge disse pronociceptive (pronociceptive) nevrotransmitter-substanser, det vil si at de fremmer eller letter prosessering av smerte. Det er derimot ikke funnet avvik i henhold til det endogene opioidnivået (Clauw, 2009).

Det omhandler en pasientgruppe som kjennetegnes av heterogene symptom og høy forekomst av samtidige, komorbide lidelser, disse av både somatisk og psykologisk type. Dette gjør at det er flere utfordringer knyttet til diagnostisering av og behandling rettet mot pasienter med fibromyalgi.

Den økte forståelsen rundt fibromyalgi og de bakenforliggende faktorer fører til nye og bedre behandlingsmuligheter, både i form av medikamentell behandling og ikke-farmakologiske alternativer (Clauw, 2009). Det har skjedd fremskritt i henhold til behandling, og i dag kan pasienter med fibromyalgi oppnå forbedring av symptom og livskvalitet. Medikamenter rettede mot å fremme frigjøring av nevrotransmittere og andre med hovedeffekt på gjenopprettelse (restoring) av nedgående smertelindring har vist særlig god behandlingseffekt, selv om det per i dag ikke finnes en behandlingsmetode som kan hjelpe alle pasientene (Petersel, Dror & Cheung, 2011). Dette gjør videre forskning på feltet til et viktig område å videreutvikle kunnskap innom (Clauw, 2009). Petersel et al. (2011) anbefaler fremtidige studier å rette seg mot å oppnå en bedre forståelse av hvordan de nedgående smertebanene og «central amplification», også kalt sentralsensitisering, er involverte i fibromyalgi, for så å videreutvikle behandlingstilbudet til pasientgruppen.

Funn fra nyere forskning har, som tidligere nevnt, påvist at et flertall faktorer påvirker et individs endelige opplevelse av smerte. Dette har kliniske implikasjoner i henhold til smertebehandling; hvis smerteopplevelsen påvirkes av mange forhold bør behandlingen, for å være vellykket, rette seg mot flere faktorer samtidig (Brodal, 2007).

Empiriske funn tyder på at en av de sterkeste predikerende faktorene til utviklingen av fibromyalgi er langvarig lokalisert smerte. Dette funnet har blitt tatt som inntekt for at lidelsen utvikles over en lengre tidsperiode med kroniske smerter (Jensen et al., 2012). I moderne smertebehandling er et sentralt punkt å hindre utvikling av plastiske forandringer, som i stor grad skyldes økt eksitabilitet i sentrale strukturer. Dette prøves oppnås ved å blant annet starte med smertelindrende medikamenter før et kirurgisk inngrep, dosere morfin etter et inngrep – for å minske smertene, i tillegg til å rette spesiell oppmerksomhet mot rask igangsetting av adekvat smertelindring ved den typer skader, hvor man vet av erfaring at smerter har en tendens til å vedvare etter tilheling (Brodal, 2007).

En bedre forståelse rundt de tilhørende avvikene i smertemodulering kan bidra til bedre muligheter å bremse eskalering av symptomene og å kunne kjenne igjen sårbare individer (Jensen et al., 2012).

Denne oppgaven omhandler fibromyalgi og retter seg, etter en gjennomgang av de sentrale trekkene ved og diagnostisering av lidelsen, mer spesifikt mot funn fra nyere hjerneavbildningsteknikker blant diagnostiserte pasienter. Oppgaven bygger på relevante artikler, innhentede ved bruk av databasene PsychInfo, Cochrane library og Google Scholar. Blant de brukte søkeordene førte «fibromyalgia» til de første, og «central sensitization in fibromyalgia» og «serotonin level in FMS» til de siste, artiklene. I forkant av gjennomgangen av resultatene til de empiriske studiene beskrives de såkalte oppadgående og nedadgående smertebanene, det vil si hvor og hvordan smerte prosesseres i hjernen. Dette er basert på tanken om å først forstå hvordan disse systemene normalt fungerer, for så å kunne sette seg inn i hvordan avvik kan oppstå.

Funn som har fremkommet ved bruk av fMRI, CT og MR, har bidratt til økt kunnskap om og forståelse for strukturelle og funksjonelle endringer i hjernen ved fibromyalgi. Med denne oppgaven ønsker jeg å belyse hvilken kunnskap som har tilkommet fra undersøkelser av pasienter med fibromyalgi og hva disse funnene tyder på. Valget å sette inn leseren i det som kjennetegner denne tilstanden er begrunnet i å gi nok

forkunnskap om hva som kjennetegner pasientgruppen, for å kunne oppnå en god forståelse av funnene som beskrives videre. Videre kommer jeg til å diskutere funnenes betydning i henhold til utvikling av nye behandlingsmetoder. Dette tenker jeg er en av de positive utfallene fra en bedre forståelse av det biologiske/nevrologiske grunnlaget bak fibromyalgi.

2 Hoveddel: om fibromyalgi

2.1 Symptom

Fibromyalgi er en tilstand som kjennetegnes av kronisk utbredt smerte og generell tretthet (Clauw, 2009). Et sentralt trekk ved denne pasientgruppen er de så kalte «tender points», det vil si lokaliserte ømme og vonde punkt over store deler og på begge sider av kroppen. Disse bidrar til pasientenes generelle muskelsmerte og er grunnleggende for å kunne stille diagnosen. Det som skiller denne pasientgruppen fra andre pasienter med smerte som fremste symptom er mangelen på påvisbare funn i henhold til skadet muskelvev i de ømme områdene (Goldenberg, 1999).

Diagnosen bekreftes ikke på grunnlag av funn fra laborietester eller bildediagnostikk/røntgenbilder. Det er grunnleggende å utelukke en somatisk forklaring bak pasientens symptomer, for å kunne sette diagnosen fibromyalgi. Dette er årsaken til at fibromyalgi klassifiseres som en funksjonell sykdom; på lik linje som ved andre smertelidelser er det mangelen på en organisk sykdom bak symptomene som legger grunnlaget for at diagnosen skal kunne settes (Goldenberg, 2009). Uten tilgang på klare resultat fra objektive legeundersøkelser og derved en somatisk forklaring bak symptomene i form av en klart definert muskulær/vevskade, blir pasientenes subjektive beskrivelser sentrale (Goldenberg, 1999).

I tillegg til de sentrale smertesymptomene beskriver pasientene ofte andre kliniske symptom slik som kronisk fysisk og psykisk tretthet, nedsatte kognitive evner, søvnproblemer, hodepine og komorbide psykiske vansker. Mange av pasientene opplever komorbide psykiske og somatiske tilstander, slik som depresjon og reumatisme (smerte og redusert funksjon i bevegelsesorganene) (Leonhardt, 2000).

Når det gjelder «kategorisering» av fibromyalgi i henhold til type eller kategori av lidelse, har det blitt brukt flere termer. Før fremveksten av funn på avvikende smerteprosessering blant denne pasientgruppen, ble begreper som «funksjonelt somatisk syndrom» og «somatoform lidelse» brukt. Etter at fokus har blitt rettet mot avvik i pasientenes smerte- og sensoriske prosessering, har fibromyalgi blitt betegnet som en «kronisk multisymptomatisk lidelse», «sentral smerte syndrom» eller «ikke-nociceptive smerte syndrom» (Clauw, 2009).

En somatoform lidelse kjennetegnes per definisjon av somatiske symptom med manglende medisinsk forklaring, som har vært til stede i minst seks måneder. Disse symptomene må være alvorlige nok til å virke funksjonsnedsettende på pasienten og emosjonelle og psykososiale konflikter er sentrale årsaksfaktorer. Gitt den sentrale rollen som de psykologiske stressorene spiller i disse lidelsene, kan de anses som mentale lidelser, det vil si ikke i enden med somatiske tilstander. Det foreligger per i dag en åpen debatt rundt hvorvidt fibromyalgi bør klassifiseres som en somatoform lidelse (Häuser & Henningsen, 2014). I sin gjennomgang av de kliniske symptomene ved fibromyalgi og de diagnostiske kriteriene til en somatoform lidelse, konkluderer Häuser og Henningsen (2014) med at fibromyalgi ikke bør behandles synonymt med en somatoform lidelse. De fremmer isteden forståelsen av fibromyalgi fra et biopsykososialt perspektiv, hvor betydningen av både psykososiale og biologiske faktorer tydeliggjøres (Häuser & Henningsen, 2014).

2.2 Forekomst

Fibromyalgi forekommer mye hyppigere blant kvinner enn menn; enkelte studier har påvist at opptil 90% av pasientene var av kvinnelig kjønn. Det er estimert en forekomst på omkring 3,4% blant kvinner og 0,5% blant menn. Det er større risiko for utvikling av symptomene med stigende alder, og de høyeste prevalenstillene er funnet blant kvinner i aldersgruppen 50-69 år (Leonhardt, 2000). Det er estimert en prevalens på 7% blant kvinner i aldersgruppen 60-79 år (Goldenberg, 1999).

2.3 Kort historikk og diagnostiske kriterier

Selv om det var først i 1990 som denne gruppen symptomer ble beskrevet som Fibromyalgi, har de en lang forhistorie i legebeskrivelsene. Disse går tilbake til 1800-tallet og det har blitt brukt ulike begrep for å beskrive dem.

Det er store likheter mellom det som ved forrige århundreskifte ble beskrevet som neurasteni og symptomene pasientene med fibromyalgi opplever. I 1904 introduserte en engelsk nevrolog, William Gowers, sykdomsnavnet fibrosit («fibrositis»), for å beskrive tilstanden. Navnet stammet fra funn som tydet på at smertene skyldtes inflammasjon i overgangen mellom muskel og sene. I 1972 gav Hugh Smythe, en kanadisk revmatolog, navnet fibrosit-syndrom til denne pasientgruppen. Smythe, sammen med Harvey Moldofsky, var de første med å utarbeide diagnostiske kriterier for tilstanden. Dette bidro til en økt interesse for denne pasientgruppen og i 1981 ble symptomene beskrevet med navnet primær fibromyalgi, et begrep den amerikanske revmatologen Muhammad Yunus og medarbeidere stod bak. Det ble kalt primær fibromyalgi for å skille det fra sekundær fibromyalgi, det vil si fibromyalgi som følge av eller komorbid med en annen sykdom (Leonhardt, 2000).

I 1990 utviklet «the American College of Rheumatology» diagnostiske kriterier for sykdommen og introduserte det nåværende navnet fibromyalgi (Leonhardt, 2000). Disse oppsummeres i appendiks 1. Navnet fibromyalgi gjenspeiler den voksende forståelsen av tilstanden som en smertelidelse (-algia), heller enn en tilstand forårsaket av inflammasjon i bindeleddene (-itis) (Clauw, 2009).

De diagnostiske kriteriene tar utgangspunkt i smertenes varighet, som for å oppfylle kriteriene skulle være både utbredte og ha vart i over tre måneder, i tillegg til et bestemt antall «tender points» (Leonhardt, 2000). Pasientens smerter er per definisjon utbredte når de er tilstede både på høyre og venstre side av kroppen, og både over og under midjen (Goldenberg, 2009). For å kunne stille diagnosen bør klinikerens foreta en undersøkelse av pasientens smerte på 18 ulike punkter, de så kalte «tender points». Disse er lokalisert i kroppens bindevev, slik som ved knærne og albue, i tillegg til nakkeregionen og nedre del av ryggen. Undersøkelsen foregår ved å påføre trykk under noen sekunder på hvert av områdene og be pasienten beskrive hvis det oppleves som smertefullt. For å oppfylle de diagnostiske kriteriene for fibromyalgi skal 11 av de 18 punktene oppleves som vonde for pasienten (Goldenberg, 2009). Andre hyppig

forekommende kliniske kjennetegn, slik som psykiske symptom, tretthet og søvnproblemer, ble ikke inkluderte som del av det diagnostiske grunnlaget (Leonhardt, 2000).

Pasienter med fibromyalgi utgjør en heterogen pasientgruppe med ulike bakenforliggende faktorer og komorbide lidelser. Dette gjør det vanskelig å formulere diagnostiske kriterier som inkluderer hver enkelte pasients symptomer. De tidligere nevnte diagnostiske kriteriene ble formulert for å brukes sammen med klinisk skjønn, og er ikke strikte diagnostiske kriterier som fanger opp hver enkelte pasient med fibromyalgi. Symptom slik som utbredt smerte som ikke kan forklares ut ifra en somatisk skade bør vekke mistanke om fibromyalgi hos klinikerens. Smerten til disse pasientene varierer vanligvis i intensitet og er spredt til flere punkt på kroppen. Kronisk hodepine, vond hals, smerte i bryst og mage er, i tillegg til tretthet, sønvnansker, konsentrasjons- og hukommelsesproblemer, svakhet, vekttoppgang og tap, morgenstivhet og overfølsomhet i henhold til varme og kalde stimuli, alle symptom som forekommer hyppig bland pasientene (Clauw, 2009).

Det har fra 1990 fremover vokst frem en økt interesse for denne pasientgruppen, noe som vises gjennom antallet publiserte oversikter og artikler om fibromyalgi. Også klinisk merkes den økte bruken av diagnosen; både på norske og i andre nasjoners reumatologiske klinikker stod denne pasientgruppen ved midten av 1990-tallet for flertallet av besøkene. Utviklingen av de diagnostiske kriteriene og den voksende interessen for pasientgruppen har sannsynligvis bidratt til en større forståelse for pasientenes symptomer og gjort at deres kroniske verk/smerte og tretthet kan bli forklart gjennom en offisielt akseptert somatisk diagnose. Dette kan i sin tur forenkle tilgangen på behandling og eventuelt behov for tilpasning på arbeidsplass (Leonhardt, 2000).

De diffuse smertene og manglende objektive prøveresultatene på legekantoret for å forklare dem, har bidratt til at mange pasienter med fibromyalgi har opplevd å ikke ha blitt «tatt på alvor» når det gjelder egen opplevelse. Utviklingen av en diagnostisk kategori og økt kunnskap blant leger om lidelsen har sannsynligvis bidratt til både en forbedret lege-pasient relasjon og en lettelse for pasienten, i form av en forklaring på symptomene. Ved å få diagnosen fibromyalgi kan i tillegg tilstedeværelsen av en degenerativ sykdom utelukkes. Det å ha symptomer som ikke kan forklares av legen kan oppleves som angstvekkende og ta opp ressurser som, hvis de frigjøres, heller kan rettes mot å forbedre egen livskvalitet (Goldenberg, 1999).

På den annen side har det diagnostiske grunnlaget for fibromyalgi også mottatt kritikk. Det har blant annet blitt lagt vekt på i hvilken grad en diagnostisk grensesetting ved 11 av 18 «tender points» skiller mellom de som har diagnosen og de som ikke har den (Leonhardt, 2000). Fibromyalgi er en lidelse som kjennetegnes av kronisk, utbredt smerte som ikke kan forklares på grunnlag av en tydelig muskel- eller bindevevsskade (Goldenberg, 1999). Denne mangelen på objektive legeprøveresultat gjør at pasientenes «tender points» både blir en forutsetning for diagnosestilling og samtidig et bevis på dennes tilstedeværelse. Det har blitt satt spørsmålstejn hvis dette fører til et sirkelresonnement, og derfor er et dårlig grunnlag for å stille diagnosen. Det foreligger per i dag diskusjon rundt en mulig revidering av de diagnostiske kriteriene (Leonhardt, 2000). Bak denne ligger et ønske om å unngå feildiagnostisering av pasienter med kronisk, diffus og utbredt smerte, som ikke har en klar somatisk årsaksforklaring (Goldenberg, 1999).

2.4 Komorbiditet og differensialdiagnostikk

2.4.1 Komorbide lidelser

På slutten av 80-årene ble den prototypiske pasienten med fibromyalgi beskrevet som kvinne, ung og uten andre samtidige lidelser. Det har imidlertid vokst frem en økt forståelse rundt denne pasientgruppen og per i dag vet vi at forekomsten av fibromyalgi øker med stigende alder og at mange av pasientene oppfyller kriteriene til andre komorbide tilstander. Populasjonsstudier har for eksempel vist at mellom 10% og 40% av pasienter med SLE (Systemic Lupus Erythematosus) og 10-30% av pasienter med Rheumatoid arthritis, samtidig oppfyller de diagnostiske kriteriene til fibromyalgi. Disse tilstandene har en del overlappende symptom, noe som gjør en grundig differensialdiagnose av sentral betydning. Det kan for eksempel være vanskelig å skille mellom en pasient med rheumatoid arthritis som opplever en forverring av sine symptom og en pasient som har fibromyalgi i tillegg til arthritis. Det samme problemet kan oppstå i forhold til SLE, gitt de overlappende symptomene (Goldenberg, 1999).

Kronisk tretthetssyndrom (CFS), migrene/hodepine, «Irritabel Bowel Syndrome» (IBS) og depresjon er andre lidelser som ofte forekommer samtidig med fibromyalgi blant pasientene. Mellom 50% og 70% av pasienter med fibromyalgi oppfyller eller har oppfylt de diagnostiske kriteriene til depresjon, IBS, CFS og migrene (Goldenberg,

1999). Selv om den enkelte pasient bare oppfyller kriteriene til en av disse smertelidelsene, foreligger det i denne pasientgruppen og de nærmeste familiemedlemmene en høyere enn gjennomsnittlig livstidsprevalens av komorbide andre lidelser (Clauw, 2009). De overlappende symptomene diagnosene imellom gjør det ekstra viktig med en grundig differensialdiagnostikk (Goldenberg, 1999).

Symptomene til pasienter med fibromyalgi overlapper delvis med de til pasienter med «det kroniske tretthetssyndrom» (CFS, Chronic Fatigue Syndrome). Dette gjelder i særlig grad de fremtredende muskelsmertene begge grupper pasienter beskriver. Det finnes dog også forskjeller mellom tilstandene, og de bør betraktes som to ulike diagnoser. I tillegg til muskelsmerter presenterer pasienter med fibromyalgi også med lokaliserte vonde punkt, de så kalte «tender points». En annen påvist forskjell mellom pasienter med fibromyalgi og de med det kroniske tretthetssyndrom er at det for pasientene i den førstnevnte gruppen ikke bare omhandler smerte og stivhet i muskulaturen, men også en generelt redusert smerteterskel. Det dreier seg med andre ord om en endring i disse individenes opplevelse av smerte (Leonhardt, 2000).

Når det gjelder komorbide psykiske lidelser tyder funn på at 50-70% av pasienter med fibromyalgi har en historie med MDD (Major Depression Disorder). Dette tallet synker til 18-36% hvis kun pasienter med fibromyalgi og nåværende depressiv episode regnes. Både i henhold til symptomer slik som tretthet, søvnforstyrrelser og nedsatte kognitive evner, andre kliniske kjennetegn og komorbide tilstander slik som migrene, CFS og IBS og positiv effekt og påvist bedring ved bruk av antidepressiva, er det stort overlapp mellom fibromyalgi og depresjon. Det står per i dag ikke klart hvordan det kausale forholdet mellom depresjon og fibromyalgi er, det vil si hvis det er en depressiv episode som predisponerer for utvikling av fibromyalgi eller omvendt. En annen mulig forklaring, som har fått en god del støtte, er at likhetene skyldes felles biologiske og psykologiske faktorer (Goldenberg, 1999).

Dette, sammen med de ovennevnte funnene over hyppighet av aktuell depressiv episode og fibromyalgi, har ført mange til konklusjonen at mesteparten av pasienter med fibromyalgi ikke oppfyller kriteriene til en komorbid mental lidelse (Goldenberg, 1999).

I tillegg til depresjon, tyder funn på en forekomst mellom 13% og 64% av angstlidelser i denne pasientgruppen. Det anses som viktig å oppdage og behandle komorbide

psykiske lidelser som separate diagnoser, og fibromyalgi som en egen diagnostisk enhet (Goldenberg, 2009).

Hudson, Goldenberg, Pope, Keck og Schlesinger publiserte i 1992 resultatene til en studie rettet mot å undersøke komorbiditet eller samsykelighet blant pasienter med fibromyalgi. Studien inkluderte 33 kvinner med diagnostisert fibromyalgi og påviste en høy livstidsprevalens av migrene, IBS, CFS, MDD og panikklidelse. I 45% til 67% av tilfellene hadde fibromyalgi utviklet seg minst et år etter utviklingen av de andre lidelsene. Det eneste unntaket til dette var i henhold til CFS, som blant de fleste av pasientene hadde utviklet seg i etterkant av fibromyalgien. I tillegg fant de ved å undersøke sykdomshistorien til pasientenes familiemedlemmer, en høy forekomst av stemningsleielidelser/affektive lidelser. Forskergruppen forklarte den vanlige komorbiditeten mellom fibromyalgi og migrene, IBS, CFS, MDD og panikklidelse på grunnlag av felles fysiologiske avvik bak disse lidelsene (Hudson, Goldenberg, Pope, Keck & Schlesinger, 1992).

Basert på den påviste familiehistorien med affektive lidelser og forekomsten av andre komorbide lidelser blant pasienter med fibromyalgi, legger forskergruppen frem en hypotese om felles avvikende fysiologi bak symptomene. De bruker begrepet ASD (Affective Spectrum Disorder) for å beskrive disse lidelsene (MDD, panikklidelse, migrene, IBS, OCD, ADHD og cataplexy). Hypotesen er delvis grunnlagt i observasjonen at pasienter med både migrene, panikklidelse, IBS og MDD viser symptomreduksjon ved bruk av ulike klasser eller typer antidepressiva. De spekulerer videre om muligheten at også fibromyalgi og CFS er lidelser som hører til denne gruppen lidelser, gitt at de ofte forekommer samtidig hos de samme pasientene og viser god behandlingsrespons på antidepressive medikamenter. Ifølge Hudson og medarbeidere tyder funnene på at et felles, arvelig avvik ligger bak utviklingen av de ulike lidelsene, og at det ikke er utviklingen av en av disse som predisponerer til utviklingen av en annen. De legger med andre ord ikke vekt på kausalitet mellom de ulike lidelsene innenfor ASD-spekteret (Hudson et al., 1992).

2.4.2 Differensialdiagnose

Gitt de tidligere nevnte symptomene som overlapper mellom fibromyalgi og andre sykdommer er det viktig å foreta en god differensialdiagnose. Det må også tas hensyn til

at fibromyalgi ofte forekommer samtidig med andre lidelser, og at tilstedeværelsen av en av disse ikke betyr at pasienten ikke i tillegg oppfyller kriteriene til fibromyalgi. Med grunnlag i pasientens sykdomshistorie, utført legeundersøkelse og laboratorieprøver kan tilstedeværelsen av somatisk eller reumatisk sykdom bekreftes eller utelukkes (Goldenberg, 2009). En godt utført differensialdiagnose legger grunnlaget for valg av farmakologisk og ikke-medikamentell behandling (Clauw, 2009).

Når det gjelder differensialdiagnosen mellom systemiske/reumatologiske sykdommer og fibromyalgi er det særlig rheumatoid arthritis, LSE, myositis/myopathies, neuropathis, hypothyroidisme, polymagia rheumatica og ankylosing spondylitis som det fokuseres på (Goldenberg, 2009). Se appendiks 2 for oppsummering av de fremste forskjellene mellom fibromyalgi og disse systemiske- og reumatologiske tilstandene.

Til forskjell fra disse pasientgruppene kjennetegnes fibromyalgi av normale tester i henhold til muskelsymper og viser mangel på muskelvevskade. Det forekommer sjeldent muskelsvakheter, annet enn relatert til muskelsmerten som er sentralt ved sykdommen. Fibromyalgi er ikke en tilstand som kjennetegnes av inflammet muskelvev, og tilstedeværelsen av dette brukes derfor ved differensialdiagnose (Goldenberg, 2009).

Pasienter med fibromyalgi beskriver ofte symptom slik som nummenhet, en «brennende» følelse (burning) og prikking (tingling). De viser i tillegg en overfølsomhet ovenfor sensoriske stimuli fra flere sansemodaliteter og kan reagere uvanlig sterkt på lukter, lyder eller sterke lys. Disse symptomene kan føre til en feildiagnostisering av en nevrologisk lidelse, og det er derfor viktig å gjennomføre en grundig nevrologisk undersøkelse. Pasienter med fibromyalgi påviser som regel ikke avvikende resultat på en slik undersøkelse, til forskjell fra pasienter med en tilstand som skyldes nevrologiske avvik. Når det gjelder kognitiv svikt eller nedsatte kognitive evner, er fibromyalgi relatert til lave skårer på tester på korttidshukommelse. Dette skyldes at disse pasientene lett mister evnen til å holde vedvarende oppmerksomhet i testsituasjonen, og er ikke relatert til en generelt nedsatt intellektuell evne (Goldenberg, 2009).

Gitt at både søvnvansker og affektive lidelser ofte forekommer samtidig som fibromyalgi blant pasientene, bør undersøkelsen av pasienten inkludere en undersøkelse av pasientens historie med slike symptomer. Klinikeren bør undersøke hvis pasienten

opplever ulike typer søvnforstyrrelser, slik som søvnapne, og affektive lidelser slik som angst og depresjon (Goldenberg, 2009).

Gitt de overlappende symptomene, ligger en av de største utfordringene i henhold til differensialdiagnostikk ved fibromyalgi å skille lidelsen fra andre smertelidelser. Dette vanskeliggjøres ytterligere av at mange pasienter samtidig oppfyller kriteriene til flere av disse tilstandene; for eksempel har flere studier funnet en forekomst på mellom 30% og 70% for komorbid IBS og CFS hos pasienter med fibromyalgi (Goldenberg, 2009).

Hver enkel av de ulike smertelidelsene bygger på egne diagnostiske kriterier, og dette gjør det mulig å foreta en differensialdiagnose mellom disse og fibromyalgi (Goldenberg, 2009). Se appendiks 3 for en oversikt over de fremste forskjellene mellom de kliniske kjennetegnene mellom fibromyalgi og andre smertelidelser.

2.5 Årsaksfaktorer – en multifaktorell forklaring bak symptomene

Det er per i dag ikke funnet en alenestående årsaksfaktor bak utviklingen av fibromyalgi (Goldenberg, 1999). Både genetiske, biologiske og miljømessige faktorer tenkes å være involverte i patofysiologien (pathophysiology) bak sykdommen (Bradley, 2009). Ut i fra pasientenes egne selvrapporteringer har både en historie av fysiske og emosjonelle traumer, i tillegg til infeksjonssykdommer fremkommet som mulige utløsende faktorer og sannsynligvis bidrar et flertall faktorer, slik som kjønn, genetisk sårbarhet og komorbide muskulære (musculoskeletal) sykdommer, til utviklingen av fibromyalgi og pasientenes smerter (Goldenberg, 1999).

Det finnes per i dag empirisk støtte for at pasientenes smerter skyldes avvikende sensorisk prosessering og avvik i den inhibitoriske nedgående smertelindringen (aberrations in the endogenous inhibition of pain). Disse funnene kan ha sin opprinnelse i opplevde fysiske og psykososiale stressorer, i tillegg til avvikende responser i det autonome nervesystemet og det nevroendokrine (neuroendocrine) system (Bradley, 2009).

2.5.1 Søvn og smerte

Søvnproblemer, slik som å ikke føle seg uthvilt etter nattens søvn, insomni eller søvnløshet, tidlig oppvåking og dårlig søvnkvalitet, er en hyppig forekommende komorbid problematikk blant pasienter med fibromyalgi. Videre er det funnet en relasjon mellom grad av/forverring av smerte og dårlig søvnkvalitet. For eksempel fant Roizenblatt og medarbeidere (referert i Bradley, 2009) at pasienter med fibromyalgi, sammenlignet med kontrollgruppen, rapporterte lavere søvnkvalitet, og at pasientene opplevde en forverring av symptomene etter å ha sovet dårlig. Det er sannsynlig at pasientenes smerter, tretthet og reduserte energinivå forverres når søvnvanskene øker. Dette støttes empirisk av studier som har vist at pasientene rapporterer en forbedring i henhold til smertene etter å ha gjenopprettet et bedre søvnmønster (Bradley, 2009).

Søvnproblemene og forverringen av symptomene som følger kan ende opp i en vond sirkel hvor de økte smertene gjør det enda vanskeligere for pasienten å sove, og som en konsekvens fører til videre smerteforverring (Bradley, 2009).

2.5.2 Genetisk sårbarhet og korrelater

Det finnes empirisk støtte for en sterk genetisk komponent bak utviklingen av fibromyalgi; sammenlignet med den generelle befolkningen har det blitt påvist en åtte ganger større sannsynlighet blant pasienters nærmeste familiemedlemmer til utvikling av sykdommen. Funn fra tvillingstudier tyder på det samme; genetiske faktorer ser ut til å sammen med miljørelaterte faktorer utgjøre like store risikofaktorer for utvikling av kroniske smertelidelser (Clauw, 2009).

Hypotesen om det felles fysiologiske grunnlaget og genetiske sårbarheten bak de såkalte ASD – Affective Spectrum Disorders – støttes gjennom funn som viser en høyere forekomst av fibromyalgi, MDD og RA blant både pasientene og disses nærmeste familiemedlemmer. Arnold og medarbeidere (referert i Bradley, 2009) og Hudson og medarbeidere (referert i Bradley, 2009) fant signifikant overlapp mellom fibromyalgi og andre lidelser tilhørende ASDs. Sammen med studier som støtter relasjonen mellom disse ulike lidelsene tyder funn fra tvillingstudier på en genetisk betinget komponent bak overfølsomheten i forhold til smerte, tilstede hos pasientene med fibromyalgi. For eksempel ble 54% og 48% av variasjonen i kronisk utbredt smerte forklart ut ifra

genetiske faktorer, blant henholdsvis kvinner og menn, i en studie som inkluderte 15,950 tvillingpar med slike symptom (Bradley, 2009).

Når det gjelder hvilke gener som tenkes å ligge bak denne sårbarheten har fokus vært særlig rettet mot funn på to områder. Flere studier har funnet at både pasienter med fibromyalgi og disses nærmeste familiemedlemmer, sammenlignet med en normal kontrollgruppe, påviser lavere blodserumnivå av serotonin. Disse funnene tyder på en genetisk sårbarhet og har rettet oppmerksomheten mot en «single nucleotide polymorphism» (SNP) av genet ansvarlig for transportering av serotonin (5-HTT), som forklaring på pasientenes overfølsomhet i henhold til smerte og økede smertefølsomhet. Mer spesifikt, den korte allelen eller genvarianten av dette genet har blitt påvist hyppigere blant pasienter med både fibromyalgi og MDD, et funn som støtter både hypotesen om felles sårbarhet bak de såkalte ASDs og denne genvariantens involvering. Det har per i dag ikke blitt undersøkt hvordan denne genetiske variasjonen er relatert til pasientenes nivå av smertesensitivitet og funksjonell aktivitet i hjernens smerteproseseringsområder (Bradley, 2009).

I tillegg til funnene i henhold til det serotonerge transporterogenet har gener som koder for katekolamine enzymer blitt relatert til sårbarheten bak de ulike lidelsene grupperte som ASDs. Mer spesifikt omhandler det varianter av COMP (Catechol-O-metyltransferase), et gen som koder for et enzym ansvarlig for metabolismen av de såkalte katekolamine neurotransmittene, slik som dopamin og noradrenalin. Dette genet har blitt relatert til både angstlidelser, migrene og hjerte-kar-sykdommer, og er involvert i et flertall kognitive-affektive prosesser, deriblant smertepersepsjon (Bradley, 2009).

Blant pasienter med fibromyalgi er det funnet lavere enzymatisk COMP-aktivitet, sammenlignet med en kontrollgruppe. Det gjenstår imidlertid å undersøke nærmere funnenes kliniske relevans, for å kunne si mer om relasjonen mellom fibromyalgi og andre smertelidelser og varianter av COMP-genet (Bradley, 2009).

Den empiriske støtten i henhold til disse genes involvering i utviklingen av fibromyalgi er blandet; enkelte studier har påvist en positiv relasjon, mens andre har funnet en negativ relasjon. Dette har ført til en forståelse av fibromyalgi og andre ASDs som «komplekse genetiske sykdommer», som påvirkes av et flertall gener i tillegg til miljørelaterte risikofaktorer. Det omhandler en interaksjonseffekt hvor både

miljømessige og genetiske faktorer står bak variasjonen i smertesensitivitet- og inhibisjon/modulering (Bradley, 2009).

2.5.3 Miljørelaterte faktorer - fysisk og psykososial stress

Et flertall miljørelaterte faktorer har også blitt relaterte til utviklingen av fibromyalgi. Disse inkluderer blant annet fysiske traumer/skader, slik som akutt sykdom, fysisk skade og trafikkulykker, og psykososiale stressorer, slik som kronisk stress, emosjonelle traumer, i tillegg til seksuelle, fysiske og psykiske misbruk (Bradley, 2009). Andre stressorer som har blitt relaterte til utviklingen av fibromyalgi er hormonelle avvik, slik som hypothyroidisme, ekstreme opplevelser, slik som krigssituasjoner, og enkelte typer infeksjoner. Blant individer som har denne typen opplevelser og fysiske tilstander utvikler mellom fem og ti prosent fibromyalgi eller andre typer kronisk smerte. Dette tyder på at en større andel individer overkommer disse situasjonene uten større konsekvenser, og at det sannsynligvis må en genetisk sårbarhet til for at dette skal skje (Clauw, 2009).

Harkness og medarbeidere (referert i Barkley, 2009) gjennomførte en studie hvor de undersøkte relasjonen mellom utviklingen av smertelidelser og fysisk- og psykososial belastning på arbeidsplassen. Etter å ha fulgt opp en gruppe ansatte over en toårsperiode, som ved studiens start ikke hadde smerter, fant forskerne en relasjon mellom utviklingen av utbredt smerte og grad av eksponering for tungt manuelt arbeid. Dette funnet er i samsvar med tidligere studier som også har påvist en relasjon mellom smertelidelser og utføring av tungt fysisk arbeid (Bradley, 2009).

I henhold til relasjonen mellom kronisk utbredt smerte og psykososiale stressorer, fant den samme forskergruppen at det å ikke trives/vantrivsel på arbeidsplassen og monotone arbeidsoppgaver var de sterkeste predikerende faktorene for utviklingen av symptom (Bradley, 2009).

Psykososiale stressfaktorer kan i tillegg til bidragende faktorer til utviklingen av smertelidelser bidra til å forverre allerede tilstede symptomer. For eksempel fant Davis og medarbeidere (referert i Bradley, 2009) at pasienter med fibromyalgi, etter å ha blitt induserte negativt stemningsleie ved å snakke om stressrelaterte livshendelser, opplevde

en større grad av forverring av smerter, sammenlignet med en kontrollgruppe (Bradley, 2009).

2.6 Behandling av fibromyalgi – prognose og resultat

Når det gjelder behandling av pasienter med fibromyalgi, er det per i dag utprøvd både medikamentelle alternativer og andre basert på terapi eller trening (Leonhardt, 2000). Funn fra randomiserte kontrollerte studier har påvist en positiv effekt på pasientgruppen ved bruk av et flertall behandlingsmetoder, blant andre fysisk trening, medikamenter, kardio/høyintensitets trening, hypnoterapi, elektro-akupunktur og biofeedback (Goldenberg, 1999).

2.6.1 Psykoterapi

Katastrofetanker rundt smerte og uhensiktsmessige mestringsstrategier er relatert til dårlig prognose og utfall blant pasienter med fibromyalgi og andre kroniske smertelidelser. Dette har ført til bruk av CBT i behandling av denne pasientgruppen. Fokus ligger her på å endre pasientenes tankemønster og har påvist en positiv effekt blant både fibromyalgi- og CFS-pasienter (Goldenberg, 1999). Kognitiv atferdsterapi (CBT) er, sammen med fysisk trening, de to ikke-farmakologiske behandlingsoalternativene som har fått best empirisk støtte når det gjelder god behandlingseffekt. Bedringen blant pasientene har vist varighet selv ved ett års oppfølging (Clauw, 2009).

Köllner og medarbeidere utførte en metaanalyse for å undersøke effekten og den empiriske støtten for ulike typer psykologiske behandlinger av pasienter med fibromyalgi. De rettet seg mot å undersøke hvilken effekt psykoterapi har på pasientenes symptomer, både på kort- og lang sikt, i tillegg til hvis det foreligger ulik effekt av ulike typer intervensjoner (Köllner et al., 2012).

Forskerne konkluderer med at psykoterapeutisk behandling anbefales for pasienter med fibromyalgi og bør rettes mot pasientenes komorbide mentale lidelser, interpersonlige- og stress-relaterte problemer, men fremst uhensiktsmessige tanke- og atferdsmønstre. Sammenlignet med kognitiv atferdsterapi som eneste intervensjon, anbefales det en

«multikomponent behandling», hvor CBT brukes i kombinasjon med fysisk trening. Denne kombinerte intervensjonen har blitt funnet å ha en god effekt i henhold til pasientenes tretthetssymptom og opplevde livskvalitet. Andre behandlinger, slik som biofeedback og hypnose, kombinert med «guided imagery», har også blitt relatert til en reduksjon i pasientenes smerter, selv om disse ikke anbefales i like høy grad som CBT og fysisk aktivitet (Köllner et al., 2012).

I sin metaanalyse over den empiriske støtten for CBT ved behandling av fibromyalgi, beskriver Bernardy, Klose, Busch, Choy og Häuser lidelsen som uten tilgang på en kurativ behandling per i dag. Dette er av betydning siden det betyr at intervensjonene rettede mot pasientgruppen rettes mot å lindre pasientenes symptomer og å forbedre disses daglige fungering (Bernardy, Klose, Busch, Choy & Häuser, 2013).

Kognitiv atferdsterapi (CBT) er en behandlingsmetode hvis fremste mål er å endre pasientens negative tanker og følelser (kognisjoner) rundt fysiske og mentale problemer. Atferdskomponenten stammer fra intervensjonenes fokus på å også fremme hensiktsmessige atferdsmønstre. I henhold til pasienter med smerte som fremste symptom, rettes terapien mot å lære pasientene nye ferdigheter for å kunne håndtere sine smerter bedre, i tillegg til å hjelpe dem mot mindre negative og fryktpregede tankemønstre rundt symptomene. Bruken av denne typen behandling ved kronisk smerte stammer fra funn som tyder på at pasientenes emosjonelle reaksjoner og tanker rundt, i tillegg til atferd relatert til symptomene, bidrar til disses vedlikehold (Bernardy et al., 2013).

Med utgangspunkt i tjuetre randomiserte kontrollerte studier og over ettusen pasienter med fibromyalgi som deltagere, undersøkte forskerne den samlede behandlingseffekten av CBT i henhold til pasientenes smerte, nedsatte funksjonsnivå og negative stemningsleie. De konkluderer med at CBT, sammenlignet med en passiv kontrollgruppe, påviste en bedring i henhold til pasientenes smerte, negative stemningsleie og funksjonsnivå. Dette gjaldt både ved behandlingens slutt og ved 6 måneders oppfølging (Bernardy et al., 2013).

Bernardy og medarbeidere utførte videre en sammenligning mellom CBT og fysisk aktivitet som behandling av fibromyalgi. Gitt at de påviste en like god reduksjon i henhold til smerte, tretthet (fatigue) og negativt stemningsleie ved begge typer intervensjoner, konkluderer de med at fysisk trening av lav til moderat intensitet bør

være førstehånds alternativet når en ikke-farmakologisk behandling vurderes. Denne slutningen ble trukket med grunnlag i behandlingenes respektive kostnader og tilgjengelighet (Bernardy et al., 2013).

2.6.2 Fysisk trening

Busch, Barber, Overend, Peloso og Schachter rettet seg mot å undersøke den empiriske støtten for bruk av fysisk trening ved behandling av fibromyalgi. Forskerne tok utgangspunkt i 34 randomiserte kontrollerte studier, som ble inndelte i kategorier avhengig av typen trening de tok i bruk; kardiотреning, styrketrening eller fleksibilitets/uttøynings trening. Sammen inkluderte studiene et totalt antall deltagere på rundt to tusen, hvorav halvparten deltok i de aktive behandlingsgruppene (Busch, Barber, Overend, Peloso & Schachter, 2008).

Bakgrunnen for undersøkelsen var at fysisk aktivitet ofte anbefales ved behandling av fibromyalgi. Dette kan relateres til den ofte påviste reduksjonen i daglig aktivitet blant pasienter med smertelidelser, til tross for påvist evne til å utføre lav til moderat trening. Mekanismen bak den påviste gode effekten av fysisk trening på pasientenes velvære, hjertelunge kapasitet, smertenivå og smerteterskel har blitt relatert til funn fra hjerneavbildnings- og fysiologiske pasientundersøkelser. I tillegg til avvik på nivå av det sentrale nervesystem i form av smertesensitisering og utilpasset smertemodulering, tyder andre funn på at perifere strukturer, slik som muskelmassen, kan være med på å vedlikeholde smertesensitiseringen. Med bakgrunn i slike funn har det blitt hypotetisert at trening har en smertelindrende effekt, gjennom en prosess kalt muskel-mikro-traume, det vil si en prosess som vanligvis finner sted ved fysisk trening og består av reparasjon og tilpasning i den dype muskelmassen, og derved en «normalisering» blant pasientene (Busch et al., 2007)

Denne anbefalingen fikk videre støtte gjennom resultatene til studien. Den største empiriske støtten ble funnet i henhold til kardiотреning; hvis holdt på et passelig intensitetsnivå hadde treningen en god effekt på pasientenes generelle velvære, fysiske funksjon, smerte og «tender points». Kardiотреningen anbefales å være av lav til moderat intensitet, og bør bygges opp gradvis, for å unngå en økning i pasientenes smerter. Dette er særlig relevant i henhold til den påviste frafallsraten blant smertepasienter som deltar i slike studier. Sannsynligvis er en økning i smerter,

istedenfor bedring av helsen, en bidragende faktor til at treningsprogrammene ikke fullføres. Effekten av fleksibilitets- og styrketrening var mindre klar (Busch et al., 2007).

Busch og medarbeidere undersøkte studiene både i henhold til effekten ved behandlingens slutt og etter en lengre oppfølgingsperiode. Når det gjelder effekten på kort sikt, definert som ved avsluttet treningsprogram på mellom 6 og 23 uker, tyder funnene på at pasientenes smerte, generelle velvære, fysiske funksjonsevne og «tender points» ble forbedret ved bruk av kardiотреning. Effekten var mindre klar i henhold til pasientenes reduksjon i depresjonsskåre og stivhet (Busch et al., 2007).

Av de inkluderte studiene var det flere som i tillegg til på kort sikt, også hadde undersøkt hvis treningseffekten vedvarte ved en lengre oppfølgingsperiode. Ved 1 års oppfølging etter avsluttet treningsprogram har det blitt påvist en vedvarende redusert skåre på FIQ, mindre antall aktive «tender points», redusert smerte og forbedret fysisk funksjonsevne. I tillegg fant Cedraschi (referert i Busch et al., 2007) at en signifikant større andel av pasientene som hadde tatt del av en aktiv treningsgruppe, sammenlignet med kontrollgruppen, ved et års oppfølging hadde påbegynt en ny fysisk aktivitet. Til tross for disse positive funnene, konkluderer Busch og medarbeidere med at det trengs flere empiriske studier som inkluderer langtidsoppfølging av pasientene (Busch et al., 2007).

Sist, men ikke minst, funnene til Busch og medarbeidere er i tråd med behandlingsretningslinjene som har blitt fremlagt av både Goldenberg (2004) og «The American Pain Society», som begge legger vekt på et behandlingsprogram hvor kardiотреning på moderat nivå kombineres med andre intervensjoner slik som medikamenter og CBT (Busch et al., 2007).

2.6.3 Medikamentell behandling

Det finnes per i dag ingen medikamentell eller ikke-medikamentell behandling for å hindre utviklingen av eller kurere fibromyalgi. De medikamentelle intervensjonene er rettede mot å redusere pasientenes smerter, i tillegg til å redusere andre symptom. Når det gjelder medikamentell behandling ved fibromyalgi, er det antidepressiva som anbefales og brukes med størst hyppighet. Dette er relatert til disses påviste effekt på det

sentrale nervesystemet og avvikende fungering i disse strukturene blant pasienter med fibromyalgi. Det finnes per i dag empirisk støtte for at antidepressiv medikasjon har en god effekt på symptomene som kjennetegner denne pasientgruppen. Disse studiene har i størst grad rettet seg mot en klasse antidepressiva kalt trisyklisk antidepressiva, slik som amitriptyline (Tort, Urrutia, Nishishinya & Walitt, 2012).

Medikamentell behandling, særlig bruk av trisyklisk antidepressiva (TCA), har resultert i god bedring blant 30-50% av pasientene med fibromyalgi (Goldenberg, 1999). Det er påvist reduksjon både i henhold til smerte, søvnproblemer og tretthet. I tillegg til trisyklisk antidepressiva, som agerer ved å forhindre reopptaket av serotonin og noradrenalin, og derved til å øke disses konsentrasjoner, er det også andre typer medikamenter som har påvist god behandlingseffekt. Dette gjelder for eksempel «dual reuptake inhibitors», medikament som har samme effekt som TCA, men med mindre effekt på andre neurotransmittersystem, og antiepileptisk medikasjon, med effekt på kalsiumkanalene (Clauw, 2009).

Tort og medarbeidere tok utgangspunkt i to randomiserte kontrollerte studier, med totalt 230 pasienter med fibromyalgi som deltagere, for å undersøke effekten av en annen klasse antidepressiva, kalt MAOIs. Navnet er en forkortelse for «monoamine oxidase inhibitors» og indikerer den prinsipielle mekanismen bak medikamentets hovedeffekt; å inhibere monoaminoxidase, et enzym ansvarlig for nedbrytningen av neurotransmittersubstansene serotonin, dopamin og noradrenalin, det vil si monoaminer. Den hemmende effekten gjør at signalsubstansene varer lengre i den synaptiske kløften. Sammenlignet med trisyklisk antidepressiva, er det færre studier som har blitt rettede mot å undersøke effekten av MAOIs ved fibromyalgi (Tort et al., 2012).

Med grunnlag i de to studiene kunne Tort og medarbeidere sammenligne effekten av to ulike typer MAOIs (pirilidole og moclobemide) og en placebo-kontroll og, på den annen side, foreta en sammenligning mellom en trisyklisk antidepressiva (amitriptyline) og en MAOI (moclobemide). Oppsummerende viste resultatene at pasientene som fikk behandling basert på pirilidole, sammenlignet med en kontrollgruppe, opplevde en reduksjon i henhold til både smerte og «tender points». Ved sammenligning av placebo- og moclobemidegruppene, derimot, ble det ikke funnet signifikante forskjeller i henhold til disse variablene. Ved sammenligning mellom gruppene pasienter som fikk henholdsvis amitriptyline og moclobemide ble det funnet en signifikant forbedret søvn i den første gruppen (Tort et al., 2012).

Tort og medarbeidere konkluderer med at det på grunn av at undersøkelsen ble basert på et lite utvalg, ikke kan trekkes klare slutninger fra funnene, annet enn at MAOIs påviser begrenset effekt på pasientenes symptomer. Dette er i samsvar med den per i dag hyppigere bruken av andre typer antidepressiva, særlig trisyklisk antidepressiv medikasjon, ved behandling av pasienter med fibromyalgi. Det må fremtidige studier til for å øke vår kunnskap rundt mulige bivirkninger og effekt av denne typen antidepressiva på lengre sikt (Tort et al., 2012).

En annen type medikamenter som brukes på denne pasientgruppen er såkalt antiepileptisk medikasjon. Denne har sin opprinnelse i behandling av epilepsi, men har fått nye bruksområder blant pasienter med nevropatisk smerte og fibromyalgi. Ulike typer antiepileptiske medikamenter har ulike sentrale mekanismer for å oppnå en smertelindrende effekt og, gitt at smertebanene i hjernen er utbredte og komplekse, er det ikke lett å forutsi eller forklare mekanismen bak resultatet på en bestemt medikamentell behandling. Det finnes dog tre hypoteser rundt hvordan denne typen medikamenter virker. Gjennom å enten øke aktiviteten i de GABAergiske nevronene eller fremme stabilisering av de nevrane cellemembranene, reduseres nevronenes evne til å fyre ved høy frekvens. En tredje mulig mekanisme er gjennom å agere ved NMDA-reseptorene (Wiffen et al., 2013).

Med utgangspunkt i ti oversiktsstudier (reviews), med et totalt antall deltagere på sytten tusen, rettet Wiffen og medarbeidere seg mot å undersøke effekten av antiepileptiske medikamenter på pasienter med fibromyalgi. Som mål på behandlingens effekt ble enheten NNT (numbers needed to treat) brukt. Dette gir et mål på hvor mange pasienter som må behandles for å oppnå en positiv effekt. Det ideelle er et NNT på 1, det vil si at alle som mottar en aktiv behandling viser bedring, og ingen fra den passive kontrollgruppen gjør det. Jo høyere NNT-verdi, jo mindre effektiv er behandlingen, gitt at det indikerer en liten forskjell mellom den passive- og aktive gruppen (Wiffen et al., 2013).

Resultatene påviste en NNT-verdi på mellom 4 og 10 blant pasienter med fibromyalgi, for å oppnå en smertelindring på minst 50%, sammenlignet med nivået målt i forkant av studien. Dette gjaldt i særlig grad medikamentet kalt pregabalin. Lignende funn ble påviste i henhold til det antiepileptiske medikamentet kalt gabapentin. Denne reduksjonen i smerte førte videre til at pasientene opplevde en forbedret livskvalitet og forhøyet funksjonsnivå. Disse funnene støtter tidligere funn som har påvist at blant de

antiepileptiske medikamentene er gabapentin og pregabalin mest effektive i henhold til pasienter med kronisk smerte. Det er også disse som i størst grad brukes klinisk (Wiffen et al., 2013).

Et NNT-verdi på mellom 4 og 10 betyr at det for en av fire, eller en av ti individer oppleves en signifikant smertelindring. Dette funnet er i tråd med tidligere studier som har undersøkt den oppnådde smertelindringen ved fibromyalgi. Det er for eksempel påvist en NNT-verdi på 6 blant pasientgruppen, ved bruk av den antidepressive medikasjonen duloxetine, et mål som er blant de det beste påviste per i dag. Det er videre et generelt funn blant medikamentelle studier på denne pasientgruppen at rundt 10 til 25% av pasientene oppnår en signifikant smertereduksjon, det vil si en reduksjon på minst 50%, sammenlignet med nivået målt i forkant av studien. NNT-verdien ligger gjennomsnittlig på mellom 4 og 10 (Wiffen et al., 2013).

Pasientenes tretthets-, smerte- og søvnproblemer har også blitt bedre ved bruk av sedative medikamenter eller hypnotika, selv om det ved bruk av disse må tas høyde for utvikling av avhengighet, noe det foreligger risiko for. Også dopaminagonister, vanligvis brukt ved behandling av Parkinsons sykdom, har vist en god effekt på fibromyalgipasientenes livskvalitet, smerter og tretthet (Clauw, 2009). De fleste av disse studiene har imidlertid manglet oppfølging av pasientene over lengre tid, og det ser ut til at medikamentenes smertelindring minsker over tid (Goldenberg, 1999).

Det finnes per i dag ikke en klar forståelse rundt hva som kjennetegner pasientene som oppnår en god effekt av denne medikamentelle behandlingen, noe som gjør det vanskelig å utforme klare retningslinjer og anbefalinger for bruk. Med grunnlag i dette, anbefaler Wiffen og medarbeidere fremtidige studier å undersøke mulige genetiske forskjeller, i tillegg til andre individuelle forskjeller, som tilsier hvis en pasient vil oppnå en god effekt av en gitt type medikament. Dette tenkes kunne forbedre behandlingstilbudet til pasientene med denne kroniske smertelidelsen (Wiffen et al., 2013).

Oppsummerende kan funnene fra behandlingsstudier på denne pasientgruppen sies å vise at medikamenter rettede mot senket stemningsleie, smertepersepsjon og søvnproblemer har en god effekt. Disse bør for beste behandlingsresultat kombineres med aktivitets-, trenings- og psykoedukasjonsprogrammer (Goldenberg, 1999). Mer spesifikt har kliniske studier vist at CBT, psykoedukasjon, trening og medikamenter

sammen bidrar til gode resultater (Clauw, 2009). Et behandlingsopplegg som inkluderer både psykologiske-, medikamentelle-, edukasjons- og atferdsmessige komponenter har sin opprinnelse i et biopsykososialt perspektiv eller syn på fibromyalgi. Dette passer godt med funnet at de som utvikler langvarige, kroniske smerter opplever begrensninger i henhold til både sosiale, fysiske og psykologiske funksjoner og roller (Karjalainen et al., 2009).

I henhold til andre helsefremmende tiltak rettede mot denne pasientgruppen anbefales det at inaktivitet og passivitet unngås. Helsepersonell bør fremme og oppmuntre pasientene med fibromyalgi til å holde en oppegående livsstil med moderat fysisk aktivitet. Studier viser at langvarig inaktivitet er relatert til en dårlig prognose blant pasienter med fibromyalgi (Goldenberg, 1999).

Når det gjelder hva en bør ta utgangspunkt i når en behandlingseffekt skal evalueres har tidligere studier ikke funnet en klar korrelasjon mellom behandlingsutfall og antall «tender-points» eller «alpha-slow-wave-anomaly» (hjerneaktivitet målt ved bruk av EEG). Det har blitt foreslått at andre variabler som for eksempel forbedret søvn, bedre velvære, mindre smerte, psykologisk velvære og høyere funksjonsnivå er bedre indikatorer på effektiv behandling. (Goldenberg, 1999).

2.6.4 Langtidsprognose

Når det gjelder behandlingsresultat på lengre sikt er det generelle funnet at pasientgruppen som helhet kun oppnår delvis bedring etter behandling, noe som er gjeldende både i forhold til medikamenter og fysioterapi (Leonhardt, 2000).

Det omhandler en heterogen pasientgruppe og årsaksfaktorer og alvorlighetsgrad må ses på et kontinuum. Hvor stor bedring som kan oppnås gjennom behandling avhenger i stor grad av hvor pasienten befinner seg på dette kontinuumet; enkelte pasienter oppnår god symptomkontroll ved bruk av trening eller medikamentell behandling, mens andre, mye på grunn av liten sosial støtte, manglende kontrollfølelse i henhold til egen sykdom og høyt bekymringsnivå, oppnår lite bedring (Clauw, 2009). Det kan i noen tilfeller, hvor prognosen oppfattes som dårlig, være til mest nytte for pasienten å motta en terapiform rettet mot å øke hans/hennes forståelse av og aksept for symptomene, for så å håndtere dem bedre i hverdagen og oppnå bedre velvære (Leonhardt, 2000).

Kliniske studier tyder på at det for å oppnå gode behandlingsresultater bør kombineres både medikamentell og ikke-farmakologisk behandling, for eksempel i form av CBT og fysisk trening (Rossy et al., 1999). Dette er nødvendig siden pasientgruppen kjennetegnes av et flertall ulike symptomer, som ikke nødvendigvis responderer like godt på all behandling (Clauw, 2009). Goldenberg, Burckhardt og Crofford (2004) kom også frem til at en multikomponent behandling bør tilbys pasientene med fibromyalgi, for best resultat.

Fibromyalgi er en kronisk smertelidelse og studier som har rettet seg mot å undersøke pasientenes symptomer over tid har påvist stabilitet i disse. For eksempel ble 29 pasienter undersøkt 1, 3, og 14 år etter diagnostisering av fibromyalgi. Selv om 55% av disse fortsatt beskrev moderate til store smerter, søvnproblemer og tretthet, opplevde 66% en bedring sammenlignet med da diagnosen ble satt (14 år tidligere). I henhold til arbeidsevne rapporterte 73% at symptomene i liten grad interfererte i det daglige arbeidsliv. De resterende 10-27% av pasientene, derimot, rapporterte nedsatt arbeidsevne (Goldenberg, 1999).

2.7 Normal og avvikende smertepersepsjon/prosessering

2.7.1 Hvordan prosesseres smerte i hjernen?

Smertesansen oppfyller en viktig beskyttende funksjon og er livsviktig. Den fremste grunnen til at vi opplever smerte er for å bli bevisste på at vi bør endre atferd i respons på et skadelig stimuli, i tillegg til å lære oss å unngå situasjoner som tidligere har medført eller truet med vevsskade (Brodal, 2007).

Undersøkelser med PET og fMRI har ført til en nærmere forståelse av grunnlaget i hjernen for smerteopplevelse. Flere deler av hjernebarken er påvist aktivert ved smertestimuli. Den fremste aktiveringen er påvist i thalamus, insulaområdet, prefrontale korteks, primære og sekundære somatosensoriske korteks (SI og SII), bakre parietal-korteks og fremre del av gyrus cinguli (ACC) og premotoriske områder (PMA/C). Disse er skisserte på bildet i appendiks 5. Det går ikke å med grunnlag i PET- og fMRI-data å relatere aktiveringsendring i de ulike delene til sensoriske, affektive eller kognitive aspekter ved smerteopplevelsen. Sannsynligvis avhenger den subjektive

smerteopplevelsen av samtidig, synkronisert aktivitet i et nettverk, som involverer flere deler av hjernebarken (Brodal, 2007).

Smertesansen avhenger av aktivering av spesifikke somatosensoriske baner, som går fra ryggmargen til hjernestammen. Disse begynner ved de såkalte nociseptorene, det vil si smertereseptorene i hud, muskler og involler. Reseptorene i huden faller inn under en av to kategorier eller typer, kalt henholdsvis frie og innkapslede reseptorer, avhengig av hvis nervefibrene ender fritt i vevet eller har forgreninger som omgis av andre celler i form av en «kapsel» (Brodal, 2007).

Nociseptorene er frie nerveendinger. Det er påvist at det finnes ulike typer nociseptorer, og at disse aktiveres ved ulike typer stimuli. De såkalte høytterskelsmekanoreseptorene reagerer bare på kraftig, mekanisk stimulering, slik som ved klyping, strekk og skjæring. Den andre hovedparten av smertereseptorer aktiveres også av kraftig, mekanisk stimulering, men i tillegg til varme (over cirka 45 grader) og av kjemiske stoffer som frigjøres ved celledskade og betennelse. Disse kalles for polymodale nociseptorer. Funn tyder på at det i tillegg finnes en tredje type nociseptor, kalt «tause» nociseptorer. Det dreier seg om en undergruppe smertereseptorer som bare aktiveres av kjemiske stoffer, som frisettes ved vevskade og betennelse. Nye undersøkelser har påvist at denne typen reseptorer kun aktiveres etter en lengre stimulusperiode, på rundt 10-20 minutter, og at denne aktiveringen er av lang varighet, det vil si at reseptorene vedvarer aktive i flere timer etter stimulering. Denne typen smertereseptorer er lokaliserte i både hud, muskler og invollsorgan (Brodal, 2007).

Smertesignalene går fra nociseptorene gjennom sensoriske (afferente) nervefibre opp til sentralnervesystemet, i spesifikke såkalte smertebaner. Nær ryggmargen deler spinalnervene seg i en dorsal og en ventral rot. De sensoriske fibrene, som stammer fra nociseptorene, følger dorsalroten inn i ryggmargen. Dorsalrotsfibrene kan klassifiseres etter tykkelse og ledningshastighet. Smertesignalene formidles gjennom de såkalte tynn/små diameter-fibrene; hvorav A-delta fibre er myeliniserte og C-fibre er umyeliniserte. Disse nervefibrene har en, sammenlignet med de av stor diameter, høyere terskel for å aktiveres. De aktiveres som en respons på skadelig stimuli. I tillegg til å kreve en høyere stimulusintensitet enn de tykkeste aksonene i dorsalrøttene, de såkalte A-alfa og A-beta-fibrene, leder de tynne fibrene signalene betydelig langsommere (120 m/s versus 1 m/s), sammenlignet med de tykkere aksonene. Dette skyldes at myelinlaget består av en type «hjelp-celler», enten schwannceller eller oligodendroglia, som danner

en isolerende «hylse» rundt aksonene. Dette bidrar til redusert strømtap ved sending av nervesignaler og er grunnen til at ledningshastigheten er høyere (Brodal, 2007).

Den fremste smertebanen kalles for tractus spinothalamicus og stammer, slik som navnet indikerer, fra nevroner i dorsalthornet i ryggmargen (spinalcord). De primære afferente fibre danner synapser i ryggmargens dorsalthorn, hvor sekundære nevroner fører impulsen videre. Det dreier seg om såkalte internevroner, som har en sentral rolle i henhold til hvilke signaler som «slippes videre» fra smertereseptorene til høyere nivåer av SNS. Internevronene har mulighet til både å øke og hemme impulstrafikken, og derved påvirke hvor sterk smerteopplevelsen blir ved en gitt nociseptoraktivering. I tillegg til internevronene, er også aktiviteten i flere neurotransmittersystem, neuropeptider og andre neuroaktive stoffer, involverte i videresendingen av smertesignalet, noe som gjør forholdene vanskelige å analysere. Det er aksonene til disse andreledds nevronene, eller internevronene, som danner tractus spinothalamicus, etter å ha krysset i medulla spinalis (Brodal, 2007).

Denne somatosensoriske ledningsbanen ender i thalamus (i diencephalon, i bakre del av forhjernen) og er av særlig betydning for opplevelsen av smerte og temperatur. Fra thalamus går signalet videre til somatosensorisk barkområde (Brodal, 2007), det vil si den delen av hjernen som lokaliserer smerte og registrerer smertens alvorlighetsgrad (Bennett, s.a.). En annen strøm av signaler går fra thalamus til de såkalte limbiske strukturene, slik som ACC, som er involverte i den emosjonelle responsen på smerte (Bennett, s.a.). Noen av aksonene som former tractus spinothalamicus danner synapser i PAG (i mesencefalon), istedenfor i thalamus. PAG er en struktur som er sentral i nettverket for smertemodulering. Fra PAG går det oppstigende forbindelser til blant annet amygdala (en dyptliggende struktur i temporallappen). Amygdala fyller en viktig funksjon i henhold til å «tolke» betydningen av en stimulus, det vil si hvis den er farlig eller ufarlig (Brodal, 2007).

I thalamus ender tractus spinothalamicus i VM (nucleus ventromedialis), i tillegg til flere av de intralaminære thalamuskjernene, slik som CL (nucleus centralis lateralis) og MD (nucleus medialis dorsalis) (Brodal, 2007).

Tractus spinothalamicus er et system som aktiveres i respons på celledskade forårsaket av ulike årsaker, slik som metabolitter, betennelsesstoffer, ekstrem temperatur eller mekaniske påkjenninger. De spinothalamiske nevronene mottar signaler fra både hud,

muskler og innvoller og har en sentral rolle i henhold til å varsle at det er noe galt i kroppen og at det trengs en endring av atferd for å unngå skade (Brodal, 2007).

Selv om smertesansen utgjør en viktig funksjon, er det ikke alltid samsvar mellom nociceptoraktivering og opplevd smerte. Smertesystemet er, sammenlignet med andre sansemodaliteter, mer plastisk, det vil si at det har evnen til å endre egenskaper over tid og ved bruk. Det er per i dag ikke oppnådd en full forståelse over hvordan denne plastisiteten kan brukes for å styre endringen i ønsket retning, men vi vet at denne egenskapen er relatert til flere former av ikke adaptive, patologiske smertetilstander. Smertesansen kan i tillegg sies være den mest «subjektive» av våre sanser. Opplevelsen av smerte avhenger av flere faktorer, slik som den sammenhengen den opptrer i, individets tidligere opplevelser og forventninger. Det er ikke alltid nødvendig med nociceptoraktivering for å oppleve smerte (Brodal, 2007).

Patologisk smerte kjennetegnes ved at den ikke kan forklares ved adekvat nociceptoraktivering eller hvor smerten ikke lar seg enkelt forklare med perifere sykdomsprosesser og deres virkning på nociceptorer. Denne typen smerte er ikke relatert til den ellers reparative eller beskyttende funksjonen, som smertesystemet er ment å ha, og henger sammen med feilrettede plastiske endringer. Eksempler på patologisk smerte er pasienter med fantomsmerter og nevropatisk smerte. Begge disse smertetilstandene kjennetegnes av en smerteopplevelse som fortsetter, selv etter tilheling av den opprinnelige skaden. Det skjer med andre ord et skifte fra «normal», nociceptorfremkalt smerte til patologisk smerte, i stor grad frikoblet fra nociceptoraktivering (Brodal, 2007).

Fibromyalgi er en av flere tilstander som kalles for kroniske smertelidelser. Smertesansen oppfyller sin beskyttende funksjon ved såkalt akutt, eller «normal» smerte. Denne er tydelig knyttet til nociceptoraktivering og opphører når eller kort etter at stimulus slutter. Terskelen for utløsning er i disse tilfellene høy og har en åpenbar beskyttende funksjon. Ved kronisk smerte, derimot, er det dårligere samsvar mellom smerteopplevelse og nociceptoraktivering. Funn tyder på at kronisk smerte er relatert til et flertall plastiske endringer i smertesystemet, slik som hyperalgesi, allodyni og radierende/utstrålende smerte. Hyperalgesi er betegnelsen for en smerteopplevelse som er avvikende sterk i forhold til styrken på stimulus, og oppstår vanligvis i et begrenset, smertefullt område. En av mekanismene bak hyperalgesi tenkes være sensibilisering av nevroner i sentralnervesystemet. Smertesensibilisering oppstår når følsomheten til

nociceptorene øker. Dette kan oppstå ved vedvarende stimulering og relateres til oppregulering av spenningsstyrte Na⁺-kanaler, i nevronene i dorsalthornet (Brodal, 2007).

Allodynii er betegnelsen for en tilstand hvor smerte fremkalles av stimuli som normalt ikke gjør det. Det dreier seg om en redusert terskel for utløsning av smerteopplevelse, hvor selv lett berøring av huden eller små temperaturforandringer kan utløse intense og langvarige smerter. Når det gjelder mulige mekanismer bak allodynii har det blitt koblet til både aktivisering av tykke, myeliniserte dorsalrotsfibre (Alfa-beta), og derved en eksitatorisk effekt, og endret impulstrafikk i form av endringer i presynaptisk inhibisjon. I tillegg til hyperalgesi og allodynii, har kroniske smerter en tendens til å spre seg og ramme flere deler av kroppen. Denne radierende eller utstrålende smerten skyldes sannsynligvis sensibilisering av nevroner i ryggmargssegmenter ovenfor og nedenfor det segmentet det smertefulle området sender sensoriske fibre til (Brodal, 2007).

2.7.2 Teorier rundt smerte – hvordan forklare smerte?

Det har gjennom årene blitt foreslått flere teorier for å forklare mekanismene bak smertepersepsjonen. Disse har vært begrensede av og baserte på den til hver tid tilgjengelige kunnskapen om kroppen og hjernen. Når det gjelder utviklingen av smerteteorier er det særlig fire teorier som har hatt innflytelse på forståelsen av smertesansen og utviklingen fremover; de kalles henholdsvis for spesifisitetts-, intensitets-, mønster- og port-kontroll-teoriene (Moayedii & Davis, 2013). Disse oppsummeres i figuren i appendiks 4.

Den såkalte spesifisitetstheorien har sitt opphav i Rene Descartes (1694) sin forklaringsmodell. Descartes var blant de første filosofene i vestlige land med å detaljert beskrive en somatosensorisk ledningsvei i den menneskelige hjernen. Descartes beskrev nervefibrene som en type tomme «tuber», som både motor- og sensoriske signaler ble ført gjennom. Disse var tenkt å gå fra reseptorene opp til hjernen, hvor han tenkte seg en portmekanisme, som ved åpning lot signalet komme inn i hjernen (Moayedii & Davis, 2013).

Teorien tar utgangspunkt i at det i alle mennesker finnes et spesifikt smertesystem, hvor informasjon føres fra spesifikke smertereseptorer. Opplevelsen av smerte stammer

ifølge teorien fra aktivering av spesifikke smertebaner, som i sin tur aktiverer sentre i hjernen, sentrale for prosessering av smertestimuli. Denne smertebanen blir i spesifisitetsteorien beskrevet som et uavbrutt signal fra de perifere områdene i kroppen, til et senter i hjernen (Moayedi & Davis, 2013).

I det 19. århundre vokste fysiologisk forskning fram som en eksperimentell vitenskap og det ble, gjennom den nyvunne kunnskapen, satt spørsmålstegn ved aspekter ved spesifisitetsteorien. Funn slik som ulike typer smerte (for eksempel brannsåar versus et benbrudd) og skillet mellom akutt og kronisk smerte, så ikke ut til å kunne forklare gjennom spesifisitetsteorien. Denne tilsier at det finnes spesifikke smertereseptorer- og baner, men ikke hvordan disse kan føre til ulike typer smerte eller hvordan smerte kan bli kronisk, altså vedvare selv etter tilheling. En annen begrensning ved spesifisitetsteorien er at den mangler en god forklaringsmodell over nevroner i det sentrale nervesystemet som er påviste å respondere på både smerte- og ikke smerte-relaterte signaler (Moayedi & Davis, 2013). Spesifisitetsteorien tar videre ikke høyde for at andre faktorer enn eksterne stimuli, slik som psykologiske faktorer som oppmerksomhet, tillagt mening og tidligere erfaringer, kan være bidragende faktorer bak smerteopplevelsen. Teorien tilsier derfor at det bør være samsvar mellom perifer vevskade og grad av smerte, og kan ikke forklare smerte som oppstår i fravær av perifer muskel- eller vevskade, slik tilfellet er ved fantomsmerter eller kronisk smerte. Det var først i 1950-årene som betydningen av psykologiske faktorer begynte å komme i fokus (Melzack, 1993).

Mot slutten av 1800-tallet vokste den såkalte Intensitetsteorien fram som en «konkurrerende» forklaringsmodell av smerteperspeksjon, til den daværende spesifisitetsteorien. Denne teorien legger hovedsakelig vekt på stimulusintensiteten, istedenfor tilstedeværelsen av spesifikke reseptorer, og bygger på ideen at smerte- og ikke-smerte stimuli skiller seg fra hverandre i henhold til intensitet, ikke type ledningsveier eller reseptorer. Det finnes med andre ord ikke ulike baner for berøring- og smertestimuli, men den opplevde sansemodaliteten avhenger av nevronenes fyringshastighet og derved intensitet. Til grunn for denne teorien lå funn som hadde påvist at selv stimuli av for lav intensitet for å forårsake smerte, evnet å forårsake smerte hvis den ble presentert med tett nok stimulusintensitet. Dette førte Goldscheider til å legge frem hypotesen om at en type summering fant sted, hvor lavintensitets

stimuli, ved å gjentas, ble samlet opp i den grå substans i ryggmargen, for til slutt å føre til smerte (Moayedí & Davis, 2013).

Imidlertid fikk grunnideen om spesifikke smertereseptorer og baner større støtte, enn den samtidige intensitetsteorien, når Sherrington i 1903 ved eksperiment fant støtte for sensoriske reseptorer spesialiserte for å respondere på smertestimuli, noe han kalte for «nociceptor». En begrensning som kan nevnes i henhold til både spesifisitets- og intensitetsteoriene er at de fokuserer på mekanismene bak overfladisk smerte, med opprinnelse i hudreseptorene. De har derimot ikke en god forklaringsmekanisme for andre typer, mer dyptgående smerter, slik som den som stammer fra muskulær stimulering eller andre dyptliggende strukturer. Smertesystemet var på den tiden som disse teoriene vokste frem sett på som «hard wired», i motsetning til dagens kunnskap i henhold til smertesystemets plastisitet. Dette gjør at disse tidlige teoriene ikke har en god forklaringsmodell over vedvarende eller kronisk smerte, men er begrensede til å forklare mekanismen bak akutt smerte (Moayedí & Davis, 2013).

En tredje smerteteori ble foreslått av Nafe i 1929. Denne såkalte Mønsterteorien (Pattern theory) fokuserer på spesifikke mønster eller kombinasjoner av nevralt aktivitet, bak opplevelsen av smerte. Smerte oppstår ifølge teorien når spesifikke nevroner fyrer samtidig og det er disse fyringsmønstrene som avgjør hvilken sansekvalitet som oppleves, og hvor intens den fremstår. Denne teorien fikk videre støtte av Lele og medarbeidere i 1954. Disse forskerne hadde utført eksperiment som viste at smerte kunne oppstå ved stimulering av hvilken som helst nervefibre, hvis intensiteten var høy nok; et funn de tok som støtte for hypotesen om generelle, heller enn spesifikke smertereseptorer og nervefibre (Moayedí & Davis, 2013).

Det ble i 1950-årene stilt nye spørsmål relaterte til psykologiske aspekter innen smerte og basert på nye oppdagelser innen nervesystemet. Hvordan er det mulig for ufarlige stimuli å være smertefulle? Hvordan kan forholdet mellom skade og smerte være variabelt? Hvordan forklare at smerte kan være lokalisert et annet sted enn skaden? Hvilken mekanisme ligger bak kronisk smerte, det vil si smerte som vedvarer i fravær av skade og etter helbredelse?

I 1965 presenterte Melzack og Wall sin såkalte Gate-control-theory (port-kontroll-teori). Denne teorien evnet til å forklare flere av funnene fra den fysiologiske forskningen, og inkluderte en modell over hvordan tanker, følelser og kulturelle forskjeller kan påvirke

smerteopplevelsen. Teorien tar utgangspunkt i de mest støttede antagelsene fra tidligere smerteteori, slik som spesifisitetsteoriens antagelse om spesialiserte smertereseptorer. Funn fra nyere forskning støtter denne hypotesen; det finnes empirisk støtte til at nervefibre av smal diameter (A-delta og C-fibre) kun aktiveres ved eksponering for skadelig stimuli. Port-kontroll-teorien vokste frem som et forsøk på å samle den empiriske støtten til både spesifisitets- og mønsterteoriene, og dekke de tilsynelatende uenighetene dem imellom. Port-kontroll teorien bidro med andre ord med en nevralt forklaringsmekanisme som støttet begge de tidligere teoriene og førte disse nærmere hverandre (Moayedi & Davis, 2013).

Slik som navnet antyder, tar port-kontroll-teorien utgangspunkt i at det i dorsalthornet i ryggmargen finnes en slags portfunksjon. Nervefibre av både stor- og smal-diameter danner ifølge teorien synapser i SG (substantia gelatinosa) i dorsalthornet og videre i de såkalte T-cellene (transmission cells). Avhengig av typen stimuli, og derved typen nervefibre som stimuleres, er «porten» åpen eller lukket. Når det ikke er noen stimulering, forhindrer de store nervefibrene at det sendes signaler til hjernen, ved å holde «porten» lukket. Normal somatisk stimulering bidrar til aktivering av de store nervefibrene (A-beta) og, i mindre grad, de små, nociseptive fibrene. De store nervefibrene har en forhindrende effekt og sørger for at det ikke sendes signaler til hjernen. Smerte oppleves ifølge port-kontroll-teorien når den største aktiveringen skjer i de små, nociseptive nervefibrene. Dette fører til inaktivering av de store nervefibrene og derved at smertesignaler sendes til hjernen, siden «porten» er åpen. Den inhiberende eller fremmende/forsterkende effekten skjer gjennom koblingen mellom nevronene i SG og T-cellene (Moayedi & Davis, 2013).

Den nevnte portmekanismen, som finner sted i ryggmargen, kan beskrives gjennom seks stadier eller grunnleggende mekanismer. Den første av disse omhandler de såkalte T-cellene (transmisjonsceller). Disse er lokaliserte i ryggmargen og mottar signaler fra sensoriske nervefibre med smal diameter, det vil si A-delta og C-fibre. Impulsen sendes så videre fra T-cellene til hjernen gjennom signaler fra disse til nevronene i det såkalte «action-system» (Moayedi & Davis, 2013). Dette systemet består av hjerneområdene sentrale i smerteprosesseringen og aktiveringen resulterer i opplevelsen av og atferd i respons på smerte (Melzack, 1993).

Det finnes tre typer T-celler. Den ene typen responderer kun på skadelig stimuli og kalles derfor for «nociseptive spesifikke celler». Den andre typen T-celler responderer

derimot kun på lavintensitetsstimuli. T-celler av den tredje typen skiller seg fra de andre to i henhold til spektret av stimuli som de responderer på; denne typen responderer på hele spektret av stimuli, det vil si både smerte- og ikke smerte-relatert stimuli, og kalles derfor WDR (wide dynamic range) celler (Moayedi & Davis, 2013).

Nye oppdagelser innen nervesystemet har bidratt til økt kunnskap rundt ulike typer sensoriske nervefibre. Det kan skilles mellom nervefibre med stor og kort diameter. Disse er forskjellige i henhold til både responsmønster og type stimuli de responderer på. De såkalte WDR-cellene responderer på signaler fra både stor- og kort-diameter sensoriske fibre (Brodal, 2007).

Følelser og tanker (altså, hjernen) kan være med på å endre opplevelsen av smerte, noe som det i port-kontroll-teorien finnes en plausibel mekanisme bak. Ifølge teorien kan hjernen endre sensoriske signaler fra ryggmargen til hjernen, altså hindre eller forsterke inhiberingen i de inhibitoriske internevronene i ryggmargen. Dette er tenkt å skje gjennom en nedgående innflytelse fra hjernen på de inhibitoriske internevronene i ryggmargen (Moayedi & Davis, 2013).

I tillegg til moduleringen fra de nedadgående smertebanene, kan også oppadgående signaler til hjernen influere aktiviteten i denne nedadgående kontrollen. Disse signalene stammer fra ryggmargen og det dreier seg om en slags «slutten krets» mellom ryggmarg og hjerne. Videre beskrives prosesseringen av smertestimuli som kompleks og bestående av gjensidig påvirkning mellom flere komponenter (Moayedi & Davis, 2013).

Melzack og Wall sin teori kan sies ha empirisk støtte i henhold til flere av punktene; for eksempel kan smertelindring oppnås ved å, etter pådratt skade, gni på det skadde eller rammede området. Dette kan tas som empirisk støtte for antagelsen om inhibitoriske internevroner i dorsalthornet, som aktiveres ved å gni det skadede området, og derved stimulere en av nervefibrene med stor diameter. Aktivering av sensoriske fibre av stor-diameter vil ifølge teorien «lukke» porten, og derved forhindre at smertesignalet sendes til hjernen (Curtis, 2000).

Videre har det blitt funnet en smertedempende effekt ved å stimulere enkelte strukturer i hypothalamus, særlig den periventrikulære kjerne. Dette synes å tyde på tilstedeværelsen av en nedadgående bane fra hjernen til ryggmargen og at det finnes sentre i hjernen som kan styre de inhibitoriske internevronene i ryggmargen (Brodal, 2007).

Utviklingen av port-kontroll-teorien har bidratt til en økt forståelse for hvordan smerte prosesseres og ført til en økning i forskningsstudier på feltet (Moayedi & Davis, 2013). Mer spesifikt kan teoriens største bidrag sies å ha vært å rette fokus mot sentralnervesystemets aktive rolle. Teorien bidro til et syn på mekanismer i SNS som viktige i henhold til filtrering, utvalg og modulering av perifer/ekstern stimuli. Dette kontrasterer med det tidlige synet som fikk hjernen til å fremstå som en «passiv mottager» av eksterne stimuli (Melzack, 1993). Det har imidlertid blitt påvist at teorien mangler forklaring på nyere funn innen smertepersepsjon, slik som kompleksiteten i nevronenes oppbygning og nettverk i ryggmargen, og i henhold til hvordan aktivering av stordiameter fibre inhiberer de av smådiameter (Moayedi & Davis, 2013).

Fantomsmarter og andre typer kroniske smertetilstander kan ikke heller på en enkel måte forstås ut i fra port-kontroll-teoriens forklaringsmekanismer (Melzack, 1993).

Resultatene er blandede når teoriens hypoteser blir satt på prøve i eksperiment. For eksempel utførte Nathan og Rudge en studie rettet mot å undersøke hypotesen om inhibering ved å stimulere stordiameter nervefibre, når smådiameter fibre aktiveres. Dette er en sentral del av port-kontroll-teorien. Stimulering av de smerterelaterte fibre, det vil si C-fibre, ble gjort ved å bruke ulike type stimuli, slik som trykk-, varme-, kulde- og «stikk» (pinprick). For å oppnå en stimulering av stordiameter nervefibre ble det brukt elektrisk stimulering. Denne metoden ble brukt siden det er en kjent metode i henhold til smertebehandling, hvor en smertelindrende effekt er blitt påvist ved å bruke elektrisk stimulering av de store nervefibrene. Til forskjell fra tidligere utførte studier, ble det i studien til Nathan og Rudge ikke påvist empirisk støtte til port-kontroll teorien. Med grunnlag i funnene konkluderer forskerne med at port-kontroll teorien har bidratt til fremskritt i form av fremveksten av elektrisk stimulering av store nervefibre som smertelindrende behandling, noe de ikke ønsker å sette spørsmålstegn ved i henhold til god behandlingseffekt. Det Nathan og Rudge derimot setter spørsmålstegn ved er hvis det er stimulering av store nervefibre og disses inhiberende effekt som er mekanismen bak effekten (Nathan & Rudge, 1974).

Melzack (1993) har lagt frem et forslag til en nyere teoretisk modell over smertepersepsjon. Denne er i linje med nyere funn fra hjerneavbildningsteknikker, som tyder på at hjerneaktiviteten skjer i nettverk, heller enn at den er modulær, det vil si mer dynamiske koblinger mellom nettverk enn aktivitet i enkelte hjerneområder. Denne hypotesen har blitt støttet gjennom en påvist relasjon mellom smerteprosessering og

aktivitet i et flertall nevralt nettverk. I tillegg har kroniske smertelidelser blitt knyttet til strukturelle og funksjonelle plastiske endringer, hvor dynamikken i disse nettverkene er avvikende (Moayedi & Davis, 2013).

Melzacks nye teoretiske ramme for smerteprosessering er særlig rettet mot å kunne forklare fenomenet fantomsmerter. Sentrale begreper i denne teorien er «body-self neuromatrix» og «neurosignature». «Neuromatrix» defineres som et nettverk av nevroner, som er utbredt i flere hjerneområder. Særlig fokus legges det på koblinger mellom thalamus, hjernebarken (korteks) og de limbiske strukturene. Aktiviteten i dette nevralt nettverket tenkes i stor grad å styres av genetiske faktorer, selv om den også formes av ekstern sensorisk input/stimuli. Dette er av spesiell betydning i henhold til smerte som oppleves uten en klar relasjon til perifer skade. Nært knyttet til begrepet «neuromatrix» ligger et annet begrep kalt «neurosignature». Dette defineres som aktivitetsmønsteret som stammer fra de synaptiske koblingene og sykliske prosesseringen som skjer i de nevralt områdene som utgjør det såkalte «neuromatrix». Disse nevralt nettverkene er koblete til andre områder i hjernen, de som utgjør det såkalte «sentient neural hub» eller SNH. Det er først når signalene kommer til SNH som vi får en bevisst opplevelse av sansekvalitetene. Et siste begrep er det såkalte «action neuromatrix», som ved aktivering står for valg og igangsetting av en respons (Melzack, 1993).

Denne nye teoretiske rammen egnet seg bedre enn tidligere teorier å forklare hvordan pasienter, selv etter brudd i ryggmargen og derved fravær av perifere signaler opp til hjernen, kan oppleve intense smerter i de skadede kroppsdelene. En teori som bygger på en direkte relasjon mellom perifer skade og smerteopplevelse kan ikke forklare slike typer smerter. En teori som derimot fokuserer på en sentral smertemekanisme som stammer fra hjernen kan på en bedre måte forklare slike funn. Dette nye teoretiske forslaget bygger på eksistensen av en delvis genetisk styrt «mønstergenererende» mekanisme, noe som betyr at smerteopplevelsen i stor grad avhenger av aktiviteten i hjernen og at denne er til stede selv i fravær av ekstern/perifer stimuli (Melzack, 1993).

Begrepet «body self», i tillegg til «neuromatrix», har sitt grunnlag i at det ved fantomsmerter, selv ved fravær av ekstern stimuli, er en like reell opplevelse, som ved smerte som oppstår ved perifer skade. Dette tar Melzack som støtte for en mekanisme i hjernen bak vår opplevelse av oss selv og egen kropp, hvor prosesser aktiveres selv uten ekstern stimuli. Dette betyr ikke at perifer skade ikke påvirker den endelige

smerteopplevelsen, men tilsier heller at denne stimuleringen har en aktiverende, heller enn genererende, rolle. Opplevelsen av «et selv», annerledes fra andre og omgivelsene, og alle tilhørende sanseopplevelser, stammer ifølge teorien fra en i stor grad genetisk styrt mekanisme. Erfaring og ekstern stimuli har kun en begrenset evne til å forme eller modifisere aktiviteten i de nevralt nettverkene som er involverte. Denne opplevelsen av selv tenkes å stamme fra aktiviteten i «neuromatrix», det vil si koblinger mellom de utbredte nevralt nettverkene, sentrale bak smerteprosessering (Melzack, 1993).

Spesifisitetsteorien bygger på tanken at sansekvalitetene, inkludert smerte, er direkte relaterte til og stammer fra perifer nerveaktivering. Den nye teorien tar utgangspunkt i at smerteopplevelsen stammer fra hjernen, altså genereres fra hjernestrukturer, og derfor ikke bør forstås som kvaliteter tilhørende de perifere nervefibrene eller perifer skade. Denne hypotesen finner støtte i lys av pasienthistorier, hvor sanseopplevelsene vedvarer selv etter lammelse på nivå av ryggmargen. Det finnes også empirisk støtte for at hyperaktivitet og avvikende fyringsmønster kan oppstå i cellene lokaliserte ovenfor det skadede/rammede området, som en respons på fravær av normal perifer input. Pasientenes opplevelse av bevegelse eller smerte i den skadede kroppsdelen, som ikke lenger sender signaler til hjernen, stammer ifølge teorien fra hjernens respons på signalene fra de «overaktiverede» cellene (Melzack, 1993).

Begynnende empirisk støtte for teorien stammer fra studier som ved bruk av lidocaine, en smertedempende substans, har påvist smertelindring ved å påføre injeksjonen i hjerneområder sentrale i den såkalte «neuromatrix». Mekanismen bak denne smertelindrende effekten tenkes være en blokkering av den sykliske prosesseringen mellom ulike strukturer. Det er på den annen side påvist at fjerning av deler av somatosensoriske korteks (hjernebarken) eller thalamus, ikke resulterer i smertelindring blant pasienter med fantomsmerter. Dette funnet har blitt tolket som støtte for hypotesen om at smerteprosesseringen ikke er begrenset til et enkelt hjerneområde (Melzack, 1993).

2.7.3 De oppadgående (ascending) smertebanene

Når hudoverflaten kommer i kontakt med et stimuli som forårsaker skade, sendes det et signal fra smertereseptorene i huden til det dorsale horn i ryggmargen. Disse signalene går gjennom de såkalte primære afferente fibrene (A-Delta og C-nervefiber). Signalene

går så videre fra det dorsale horn (dorsal root ganglion) til hjernen gjennom tractus spinothalamicus. Dette er en smertebane som går fra det dorsale horn og kobler til nevroner i thalamus (Brodal, 2007). Denne sentrale smertebanen er skissert i figuren i appendiks 6.

2.7.4 De nedadgående (descending) smertebanene

Smertepersepsjonen kan moduleres gjennom aktivering av de såkalte nedgående smertebanene (Bradley, 2009). Det har siden 1960-tallet vært kjent at nedstigende forbindelser fra hjernestammen til ryggmargen kan hemme ledningen av signaler fra nociseptorer; et syn som ble fremmet av Reynolds (1969) påviste analgesi (opphevede smerteoppfattelse) ved elektrisk stimulering av PAG hos forsøksdyr (Brodal, 2007). Disse kan redusere smerteopplevelsen ved å frigjøre neurotransmittere og naturlig forekommende opiatlignende substanser, kalt endorfiner (Bradley, 2009).

De nedstigende smertebanene med hemmende virkning på smertetransmisjon går fra ACC (fremre gyrus cinguli) og hypothalamus, for så å danne synapser i PAG. Impulsen eller signalet sendes videre til RVM (rostrale ventromediale medulla), som inkluderer nucleus raphe magnus, for så å ende opp i ryggmargens dorsalhorn (Brodal, 2007). Disse smertebanene avhenger av neurotransmittere relaterte til variasjoner i humør og smerteopplevelse, særlig noradrenalin og serotonin (Bradley, 2009).

Blant pasienter med fibromyalgi er det funnet lavere enn gjennomsnittlig nivå av serotonin, i form av redusert blodserumnivå (blood serum levels), i tillegg til redusert nivå av dopamin-, serotonin- og noradrenalinmetabolitter (metabolites) i CSF (den cerebrospinale væsken). Det reduserte nivået av disse neurotransmittersubstansene, sentrale for normal fungering av de nedgående smertebanene, tenkes å være grunnen til avvikende funksjon i disse blant pasienter med fibromyalgi. Gitt at dette systemet ved normal fungering bidrar til å redusere den endelige smertepersepsjonen, er det logisk å se en relasjon mellom en avvikende fungering og større grad av smerte (Bradley, 2009).

De nedgående smertebanene spiller en viktig rolle både i henhold til inhibering og fasilitering av smertesignalene som finner sted i ryggmargen. De nedadgående smertebanene som fremmer eller forsterker smertemoduleringen går fra strukturer som gyrus cinguli og andre deler av prefrontale korteks, amygdala og hypothalamus.

Impulser fra disse strukturene danner synapser i PAG. Individets sinnstilstand, grad av angst og forventninger påvirker hvilken «kommando» eller beskjed som sendes til PAG. Fra PAG går signalet videre til RVM, hvor konsentrasjonen av serotonerge nevroner er stor. Aksoner fra RVM danner så synapser i ryggmargens dorsalthorn. Fra PAG koordineres et sett av tiltak, blant annet modulering av sentral ledning fra ryggmargens dorsalthorn (Brodal, 2007).

Tillu et al. (referert i Petersel, Dror & Cheung, 2011) utarbeidet en forklaringsmodell over muskelsmerte hvor de belyste betydningen av en type nerveceller kalt «nucleus raphe magnus» og «nucleus gigantocellularis», lokaliserte i den rostrale ventromediale delen av medulla (RVM) og aksonene som passerer disse gruppene nerveceller i utviklingen og vedlikeholdet av hyperalgesi (hyperalgesia) etter muskelskade (Petersel, Dror & Cheung, 2011).

Disse nervecellene kan deles in i respektive «ON» og «OFF» celler, ifølge den modulerende effekten de har på cellene i dorsalthornet i ryggmargen. «ON»-cellene fremmer smerteperspsjonen. «OFF»-cellene, derimot, former del av den nedgående inhibisjonen av smerteperspsjonen, og har altså en smertelindrende effekt. Nervecellene i RVM har denne modulerende effekten gjennom signalene de sender til celler i det dorsale horn i ryggmargen. Her oppstår koblinger mellom primære smerteprosesserende (nociceptive) afferente nevronene og «andreordens» (second order) nevroner, og det oppstår en modulering av smerte perspsjonen- og sensitiviteten på nivå av ryggmargen (Petersel et al., 2011).

Nevrotransmittersubstansen serotonin er involvert i de nedgående smertebanene. I dorsalthornet bidrar serotonin-reseptorene både til å fremme og til å inhibere smerteperspsjonen. De såkalte 5-HT_{1a} er påviste å redusere smertesignaleren, gjennom å gjøre glutamatnevronene mindre responsive. På den annen side tyder funn på at en annen type serotoninreseptor, kalt 5-HT₂, har den motsatte effekten, ved å aktivere tidligere inaktive glutamatnevroner. Aktiviteten til disse nevronene er tenkt å være av betydning bak den såkalte «central pain amplification», også kalt sentral sensitisering, og den relaterte tilstanden av hyperalgesi, som kjennetegner pasienter med fibromyalgi (Petersel et al., 2011).

Også nivå av noradrenalin er relatert til aktiviteten i de nedgående smertebanene. Internevroner, som avhenger av inhibitorisk GABAergisk aktivitet, kobles til

noradrenerge nevroner lokaliserte i locus coeruleus. Disse noradrenerge nevronene former del av de nedgående smertebanene og funn tyder på at forhøyet aktivitet i de GABAergiske interneuronene kan være grunnen til den påviste reduserte aktiviteten i de noradrenerge nedgående smertebanene og den tilhørende reduserte smerteinhibisjonen/lindringen (Petersel, Dror & Cheung, 2011).

Denne hypotesen har fått empirisk støtte både gjennom studier som har funnet en relasjon mellom redusert inhibitorisk noradrenergisk aktivitet og GABA_A-reseptor aktivitet og, på den annen side, studier som har påvist redusert noradrenergisk nedgående inhibisjon, som følge av en økning i GABAergisk inhibitorisk aktivitet fra de tidligere nevnte interneuronene i LC (Petersel et al., 2011).

Funnene som er beskrevet ovenfor tyder på komplekse koblinger mellom de inhibitoriske og fasiliterende banene. Avvikende fungering i disse, i tillegg til i den nedgående inhibitoriske banen fra LC, er foreslått som en av mekanismene bak den økte sensoriske prosessering og en mulig årsak til pasientenes smerteoverfølsomhet (Petersel et al., 2011).

Det er påvist en relasjon mellom koblingene mellom et flertall hjerneregioner og aktiviteten i de nedgående smertebanene. Området kalt PAG (periaqueductale grå substans, «sentralgrå»), som ligger i mesencefalon (midthjernen), mottar signaler fra limbiske strukturer, lokaliserte i de fremre delene i hjernen, slik som amygdala og ACC (anterior cingulate cortex). Aktiviteten i PAG kan, gjennom sine koblinger til strukturer i hjernestammen, slik som RVM (rostral ventromedial medulla), modulere smertepersepsjonen. Dette er mulig siden RVM er koblet direkte til nevronene (the nociceptive neurons) ansvarlige for smerteprosessering, lokaliserte i det dorsale hornet i ryggmargen. Det er særlig koblingene mellom rACC-PAG-RVM som antas være viktige i de nedgående, modulerende smertebanene. De ulike strukturene har ulike funksjoner innen smerteprosesseringen og enkelte kan også deles inn i funksjoner ifølge understrukturer (substructures). Dette er for eksempel tilfellet når det gjelder ACC, hvor den rostrale delen av strukturen er relatert til smerteinhibering, og regionens bakre (posterior) deler har blitt assosiert til økt smerteaffekt. Når det gjelder hippocampus sin rolle i smertemodulering er funnene mindre klare, men Jensen et al. konkluderer med at koblingen mellom rACC og hippocampus er viktig og at denne relaterer til den motivasjonelle dimensjonen ved smerte. Mer spesifikt, at den reduserte koblingen

mellom rACC og hippocampus, påvist blant pasienter med fibromyalgi, kan gjenspeile en reduksjon i endogen smertelindring (Jensen et al., 2012).

Andre strukturer, slik som amygdala, thalamus og OBFC (orbitofrontale korteks) fyller også viktige funksjoner i de nedgående smertebanene. Amygdala er, på lik linje med Hippocampus, i nær kobling til rACC. Denne strukturen er involvert i den endogene smertelindringen, gjennom sin evne til å fasilitere eller fremme aktiviteten i de nedgående smertebanene. Funn fra flere studier har også funnet avvikende thalamisk funksjon blant pasienter med fibromyalgi og andre kroniske smertelidelser. På den ene siden er det funnet en bedre funksjonell kobling mellom thalamus og (lateral) OBFC blant kontrollgruppen, når denne har blitt sammenlignet med pasienter med fibromyalgi. Videre støtte kommer fra studier som ved å normalisere aktiviteten i thalamus oppnådde en analgesisk eller smertelindrende effekt blant pasienter med nevropatisk smerte. Disse funnene gir empirisk støtte til hypotesen om redusert aktivitet i thalamus ved disse lidelsene og en, som følge av denne, forhindring i den nedgående smertemoduleringen (Jensen et al., 2012).

OBFC har blitt assosiert til et flertall funksjoner, slik som sensorisk integrering, belønningsprosessering (reward processing), beslutningstaking (decision making) og forventning. Slik tilfellet var med ACC, kan også denne strukturen deles inn i ulike funksjoner avhengig av hvilken understruktur (substructure) det omhandler. Mens den mediale delen av OBFC er relatert til belønning, er de laterale understrukturene assosierte med evaluering av smertestimuli og motivasjon for å respondere på disse. Det som står mindre klart er i hvilken grad aktiveringen av OBFC foregår bevisst, det vil si gjennom bevisst vurdering av eksterne eller inkommende smertestimuli, eller former del av det naturlige, endogene smertedempende systemet. Jensen og medarbeidere utgår fra den påviste reduserte koblingen mellom thalamus og OBFC blant pasienter med fibromyalgi, og attribuerer denne til en kombinasjon av reduserte kognitive evalueringsprosesser og en reduksjon i den endogene smertereguleringen (Jensen et al., 2012). For en oppsummerende skisse over de oppadgående og nedadgående smertebanene, se figuren i appendiks 7.

2.7.5 Avvik i smerteprosessering – forklaring ved FM?

Leger har siden lang tid tilbake prøvd å finne en forklaring på symptomene pasientene med fibromyalgi opplever, i form av skadet muskel- eller bindevev. Dette har vist seg vanskelig, og med tiden har oppmerksomheten blitt rettet mot det sentrale nervesystem og dets fungering (Goldenberg, 1999). Fremveksten av og funn fra nyere hjerneavbildningsteknikker har bidratt til utviklingen av en ny forståelse av fibromyalgi (Leonhardt, 2000). Av særlig betydning har bruken av fMRI (functional magnetic resonance imaging) og SPECT (single photon emission computed tomography) på denne pasientgruppen vært (Clauw, 2009).

Det som tidligere ble beskrevet som et smertesyndrom utløst av en muskulær skade, har i alt større grad blitt koblet til mekanismer i det sentrale nervesystemet. Det foreligger per i dag enighet rundt at symptomene er relaterte til en dysfunksjon i hjernens sentrale smerteregulering. Denne forståelsen er i godt samsvar med de manglende objektive funnene fra legeundersøkelser av denne pasientgruppen (Leonhardt, 2000).

Denne hypotesen støttes videre av funn som viser forhøyet nivå av «avvikende antinociceptive peptides» og substans P (substance P) blant pasienter med fibromyalgi (Goldenberg, 1999). De «antinociceptive» peptidene spiller en sentral rolle i å redusere smertesensitiviteten (Stolerman, 2010). Det er påvist et tre ganger høyere nivå enn gjennomsnittlig av substans P (substance P) blant pasienter med fibromyalgi. Dette funnet har blitt relatert til en reaksjon kalt «wind up» hvor, etter å ha opplevet et smertefullt stimuli, etterfølgende stimuli av samme intensitet oppleves som mer smertefulle, altså som av større intensitet. Denne reaksjonen har blitt koblet til hyperaktivitet i henhold til substans P (substance P) (Clauw, 2009).

Ved normalt fungerende smerteprosessering frigjøres substans P (substance P) og eksitatoriske aminosyrer (amino acids) (EAA) fra det dorsale horn, når eksterne smertesignaler kommer inn og registreres. De frigjorte substansene aktiverer de postsynaptiske reseptorene på de såkalte «pain transmission neurons» (PTNs). Disse såkalte smerte-transmisjons-nevronene sender signalet videre til hjernen (thalamus, det limbiske system og somatosensorisk korteks), og resulterer i vår bevisste opplevelse av smerte (Bradley, 2009). Blant de viktigste hjerneområdene involverte er thalamus, insular cortex, anterior cingulate cortex og somatosensoriske korteks. Også

basalgangliene, prefrontale korteks og cerebellum former del av dette utbredte nettverket (Castillo-Saavedra, Mendonca & Fregni, 2014).

Smertene som pasientene med fibromyalgi opplever ser ut til å skyldes avvikende smerteprosessering. Dette kan forklares gjennom endringer i den ovenfor beskrevne prosessen i smerteprosessering. Når smertesignalene blir intense eller foregår over lang tid, øker signalene som sendes til det dorsale hornet. Dette fører i sin tur til at større mengde EAA og substans P (substance P) frigjøres presynaptisk. Gjennom en kjedereaksjon, hvor økt Ca^{2+} fører til økt NO (nitric oxid) produksjon og dennes frigjørelse fra smerte-transmisjons-nevronene (PTNs), er det endelige resultatet at smerte-transmisjons-nevronene blir overfølsomme (hyperexcitable). Denne moduleringen eller endringen leder til forhøyet nivå av presynaptisk EAA og substans P (substance P) (Bradley, 2009).

Dette resulterer i en økning av smertesignalene som sendes til hjernen og tros være forklaringen bak pasientenes økning i allodyniske og hyperalgesiske responser. Begge disse er kliniske kjennetegn ved nevropatiske (neuropathic) smertelidelser (Bradley, 2009).

Mountz og medarbeidere (referert i Clauw, 2009) var de første med å bruke SPECT for å undersøke pasienter med fibromyalgi. De fant, på lik linje med senere utførte studier, redusert cerebral blodgjennomstrømning til thalamus og «cuadate nucleus» blant denne pasientgruppen (Clauw, 2009; Goldenberg, 2009). Gitt at disse hjernestrukturene er relaterte til smerteprosessering (de signaliserer smerte), følger det at et avvikende blodgjennomstrømningsmønster kan føre til endret smerteperspsjon. Dette er ikke unikt hos pasienter med fibromyalgi, men gjelder også pasienter med andre kroniske smertelidelser. Dette gjør at fibromyalgi per i dag best kan forstås som en lidelse med grunnlag i avvikende smerteperspsjon (Goldenberg, 1999).

Det er påvist at, sammenlignet med «friske kontrollere», pasienter med fibromyalgi fremviser en lavere smerteterskel. Dette gjelder både i henhold til stimuli basert på trykk, varme og kulde. Pasientgruppen beskriver ofte smerte ved stimulusintensiteter som er for lave for å forårsake smerte blant kontrollgruppen, noe som støtter hypotesen om en lavere enn gjennomsnittlig smerteterskel. På lik linje som ved nevropatiske smertelidelser, hvor såkalt sentralsensitisering (central sensitization) i det sentrale nervesystemet er støttet som årsak, tyder funn på at fibromyalgi er relatert til en

forhøyet reaksjon på eksterne stimuli (Bradley, 2009). Sentralsensitisering oppstår når forandringer skjer i nervecellene i det sentrale nervesystemet. Smertebanene blir forsterket på grunn av endringer i kontaktpunktene mellom smertereseptorene og nevronene som sender signalet videre til hjernen. Fra ryggmargen frigjøres glutamat og substans P (substance P), begge disse relaterte til forhøyet nivå blant pasienter med fibromyalgi. Gitt at glutamat har en eksitatorisk effekt, bidrar et økt nivå av denne substansen til å stimulere til økt aktivitet (Clauw, 2009).

Funn fra studier som har brukt fMRI støtter også hypotesen om overfølsomhet /hyperaktivitet i hjernens sensoriske prosessering. Graceley og medarbeidere (referert i Clauw, 2009) utførte den første studien med bruk av fMRI på pasienter med fibromyalgi og fant økt aktivitet i insula, anterior cingulate, i tillegg til primære- og sekundære somatosensoriske korteks. Disse hjerneregionene/områdene har blitt relaterte til økt aktivitet også blant kontrollgruppen i andre fMRI studier, ved eksponering for smertestimuli (Clauw, 2009).

Cook og medarbeidere (referert i Clauw, 2009) brukte fMRI for å undersøke pasientenes aktiveringsmønster i respons på smertefull varm temperatur, og fant en relasjon mellom økt aktivitet i pasientenes kontralaterale insula og økt smerteopplevelse. De så funnet i lys av denne hjerneregionens funksjon i henhold til økt smerteprosessering (Clauw, 2009).

Videre er det også påvist avvikende nivå av neurotransmittersubstansene serotonin og noradrenalin; begge disse viktige i de nedgående banene i det analgesiske endogene systemet (endogenous pain inhibitory pathways) (Bradley, 2009).

Studier rettede mot å undersøke en naturlig forekommende smertedempende eller analgesisk effekt etter eksponering for en intens smertefull stimuli, kalt DNIC (diffuse noxious inhibitory controls), har sammenlignet reaksjonene til pasienter med fibromyalgi og de til en kontrollgruppe. Det omhandler en smertedempende respons som avhenger av aktivitet i de nedgående smertebanene og involverer både de opioide- og serotonerge-noradrenerge neurotransmittersystemene. Sammenlignet med kontrollgruppen har det blitt funnet en redusert eller til og med fraværende smertedemping blant pasienter med fibromyalgi (Clauw, 2009).

Gitt disse pasientenes påviste lavere nivå av serotonin og noradrenalin, og samtidige normale nivå av endogene opioide peptider, har funnene blitt forklarte ut ifra avvik i de

nedgående smertebanene som avhenger av de førstnevnte signalsubstansene eller neurotransmittene. Denne hypotesen har fått videre støtte fra behandlingsstudier som har påvist en god symptomreduksjon ved bruk av medikamenter som fremmer nivået av serotonin og noradrenalin (Clauw, 2009).

2.8 Funn fra hjerneavbildningsteknikker

2.8.1 Smertepersepsjon

Ved smertelidelser forårsakede av nevropatisk smerte er det mulig å forklare pasientenes smerte som et resultat av nevralt skade. Dette støttes videre av at smerten reduseres når skaden behandles (Bradley, 2009).

Dette gjelder derimot ikke i henhold til pasienter med fibromyalgi. Det har til tross for forsøk på det ikke vist seg mulig å koble disse pasientenes smerte til en bestemt stimuluskilde. Dette har blitt tolket som empirisk støtte til hypotesen om «central augmentation of sensory input», heller enn «central sensitization», som opprinnelsen bak smertene. «Central augmentation of sensory input» er assosiert til økt følsomhet (overfølsomhet) i forhold til smerte, et funn som gjentatte ganger, i et flertall studier, har blitt funnet blant pasienter med fibromyalgi. Denne overfølsomheten vises når pasienter med fibromyalgi sammenlignes med en frisk kontrollgruppe og blir bedt om å indikere ved hvilken stimulusintensitet de opplever smerte. For eksempel fant Gracely og medarbeidere (referert i Bradley, 2009) at pasientene med fibromyalgi reagerte med smerte ved halvparten så sterk stimulusintensitet, sammenlignet med en frisk kontrollgruppe. Dette ble tolket som å støtte hypotesen at det ved fibromyalgi foreligger en redusert terskel for smerte, det vil si at relativt lav sensorisk stimulering oppleves som smertefull for disse pasientene, grunnet en økning i intensitet (augmentation) av denne i det sentrale nevralt systemet (Bradley, 2009).

«Central pain amplification» skyldes avvikende «hyperexcitability», det vil si en overdreven reaksjon på stimuli, i den sentrale prosesseringen av smerte og forårsaker pasientenes hyperalgesi (økt smertepersepsjon i henhold til normalt smertefulle stimuli) og allodyni (opplevd smerte ved normalt ikke-smertefulle stimuli). Dette er trodd å være årsaken til den kroniske, utbredte smerten pasientene opplever. Mekanismen bak «central pain amplification» involverer sannsynligvis både glutamat og substans P

(substance P). Disse substansene frigjøres fra smertereseptorene (nociseptorene) og bidrar til aktivisering av NMDA-reseptorer; en kjedereaksjon som bidrar til å initiere og vedlikeholde «central amplificacion» (Petersel et al., 2011).

I tillegg til dette er det også funn som tyder på avvikende aktivitet i de nedgående smertebanene. Disse avhenger i stor grad av neurotransmitterne noradrenalin og serotonin, og har som funksjon å modulere og redusere smerteopplevelsen (Petersel et al., 2011).

2.8.2 Biologiske avvik: Det neuroendokrine system og avvikende ANS

Flere studier har funnet avvikende fungering i «HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis» blant pasienter med fibromyalgi. Dette systemet er av sentral betydning for stressrelatert signalering og modulering, og avhenger av kortisonnivå. Det finnes empirisk støtte for en redusert kapasitet til å gjenopprette normalt kortisonnivå blant pasienter med fibromyalgi, noe som blant annet vises gjennom den såkalte «Dexamethasone suppression test». Dette er en test som undersøker pasientens evne til å gjenopprette normalt kortisonnivå etter å ha fått en høy dose av dexamethasone, en syntetisk glukokortikoid substans, som resulterer i en rask økning i kortison. Flere forskergrupper, blant andre McCain og Tilbe (referert i Bradley, 2009), har funnet avvik i henhold til kortisonnivå blant pasienter med fibromyalgi. På den ene side, fant de et høyere enn gjennomsnittlig blodplasmanivå av kortison blant pasientene. I tillegg ble det funnet at 35% av pasientgruppen ikke evnet å gjenopprette normalt kortisonnivå ved bruk av «Dexamethasone suppression test», sammenlignet med 5% av kontrollgruppen (Bradley, 2009).

Når det gjelder koblingen mellom det forhøyede kortisonnivået og pasientenes smerter, er funnene mindre klare. Harrison og medarbeidere (referert i Bradley, 2009) undersøkte relasjonen mellom pasientenes grad av smerte, stress, tretthet og kortisonnivå. De fant en signifikant relasjon mellom kortisonnivå og smerte ved oppvåkning og en time etter å ha stått opp, men denne var ikke lenger signifikant ved senere målinger. Det kan derved sies at det finnes empirisk støtte for en avvikende HPA-akse-funksjon ved fibromyalgi, uten å kunne klargjøre dennes relasjon til pasientenes grad av smerte (Bradley, 2009).

Et hyppig forekommende funn blant pasienter med fibromyalgi er avvikende fungering og funksjon i det autonome nervesystemet (ANS). Dette kan relateres til økt smerte og andre kliniske kjennetegn ved lidelsen. For eksempel kan et forhøyet blodtrykk vanskeliggjøre håndtering av stress og produksjonen av GH (growth hormone) og IGF-1 (insulinlike growth factor) påvirke funksjonen til de nedgående, modulerende smertebanene, og derved redusere smertelindringen (Bradley, 2009).

Andre kliniske kjennetegn ved fibromyalgi, slik som svimmelhet, tretthet og fysiologisk respons på stress, kan være relaterte til pasientenes vansker med å vedlikeholde et jevnt og normalt blodtrykk (Bradley, 2009). I tillegg til funnene i henhold til vedlikehold av normalt blodtrykk er det også studier som har påvist avvik i hjerteraten blant pasienter med fibromyalgi. Dette har blitt forstått som et symptom tilstede allerede før utviklingen av lidelsen og har ført til forslag om å bruke det som et tegn på mulig sårbarhet til utvikling av fibromyalgi (Clauw, 2009).

2.8.3 Funnenes betydning – smerteprosessering og avvikende neurotransmitternivå

Selv om vi ikke ennå har oppnådd en komplett forståelse av de bakenforliggende faktorene til fibromyalgi, har det skjedd store fremskritt og det finnes empirisk støtte til flere mulige forklaringer bak den avvikende smerteprosesseringen. Et flertall mekanismer kan tenkes være involverte, særlig «central pain amplification», reduksjon i de nedgående inhibitoriske smertebanene, økt aktivitet i de nedgående fasiliterende (facilitatory) smertebanene, og avvikende neurotransmitternivå (Petersel et al., 2011).

Det finnes per i dag voksende empirisk støtte for avvikende sensorisk signalisering/prosessering blant pasienter med fibromyalgi på to områder. På den ene side har flere studier påvist redusert aktivitet i de nedgående inhibitoriske smertebanene, i tillegg til hyperaktivitet i de nedgående eksitatoriske banene. Denne hypotesen bak fibromyalgi støttes videre av funn fra studier som har påvist avvikende neurotransmitternivå, særlig av de som er involverte i de nedgående smertebanene (Petersel et al., 2011).

2.9 Kliniske funn

2.9.1 Hvordan kan funn fra behandlingsstudier bidra til en økt forståelse av FM?

Når det gjelder oppnådd smertelindring er det særlig to typer medikamenter som har vist god effekt. Disse har sine hovedeffekter på henholdsvis de monoamine neurotransmitterne serotonin og noradrenalin og på glutamat- og substans P-nivå. Reduksjonen i smerte kan gi oss en økt forståelse av fibromyalgi; avvik i disse substansenes nivå er sannsynligvis av sentral betydning bak pasientenes smerter (Petersel et al., 2011).

Det er påvist avvikende lave nivå av monoamine neurotransmittere, slik som serotonin, dopamin og noradrenalin, blant pasienter med fibromyalgi. Samtidig forekommer det hyppig blant pasientene et forhøyet nivå av substans P (substance P) og glutamat. Andre relevante funn tyder på forhøyede nivå av NGF (nerve growth factor) og BDNF (Brain-derived neurotrophic factor), begge disse såkalte nevrotrofiner (neurotrophins), proteiner som har en sentral funksjon i nevronenes funksjon og utvikling (Petersel et al., 2011).

Sammen kan disse funnene forklare pasientenes avvikende smertepersepsjon. Mer spesifikt relateres et forhøyet nivå av glutamat og substans P (substance P) og et samtidig lavt nivå av serotonin til utviklingen av «central pain amplification». Det er samtidig funnet en korrelasjon mellom nivå av glutamat og BDNF og NGF, som tenkes kunne bidra ytterligere til det overaktiverte smertesystemet. Flere forskergrupper (Giovengo et al.; Laske et al.; Sarchielli et al., referert i Petersel et al., 2011) har spekulert i at det forhøyede nivået av NGF agerer indirekte til å fremme eller øke BDNF-nivået. Dette er trodd å føre til en kjedereaksjon, hvor aktivitet i NMDA-reseptorene moduleres og resultatet er et forhøyet nivå av de eksitatoriske aminosyrene (amino acids) glutamat og aspartate (Petersel et al., 2011).

2.9.2 Monoaminnivå, smerte og de nedgående smertebanene

Forståelsesmodeller som stammer fra studier utført på dyr har funnet en relasjon mellom mangel på (depletion) monoamine neurotransmittere og muskulær smerte, i tillegg til taktil allodyn. Ved bruk av en substans kalt reserpine, et medikament utviklet for å behandle psykotiske symptom og høyt blodtrykk, forårsaket forskergruppen

Nagakura og medarbeidere (referert i Petersel et al., 2011) redusert nivå av dopamin, serotonin og noradrenalin i forsøksdyrenes thalamus, prefrontale korteks og ryggmarg. Dette er hjerneregioner som er sentrale i prosesseringen av smerte. Disse funnene har blitt forstått som empirisk støtte til hypotesen om det lave monoaminnivåets sentrale rolle bak pasientenes smerter. Dette er antatt å skje gjennom en reduksjon i den nedgående smertelindringen (Petersel et al., 2011).

Medikamenter hvis hovedeffekt er å fremme serotonin- og noradrenalinivået, ved å forlenge neurotransmitternes aktivitet i den synaptiske kløften, har fått empirisk støtte som smertedempende blant pasienter med fibromyalgi (Petersel et al., 2011).

2.9.3 Medikamenter med hovedeffekt på «substance p» og glutamat

Pregabalin og gabapentin hører til en annen klasse medikamenter og ble utviklede for å behandle epilepsi. Disse har sin hovedeffekt på noradrenalin, substans P (substance p) og glutamatnivå. Ved å binde seg til kalsiumkanalene (Ca^{2+}), kan disse substansene modulere mengden neurotransmittere som frigjøres. Det endelige resultatet er redusert neurotransmitternivå, og derved en reduksjon i «spinal sensitization», det vil si den forhøyede aktiviteten i smertesignalene som finner sted i ryggmargen. Funn tyder i tillegg på at disse medikamentene også har en effekt på de nedgående fasiliterende og inhibitoriske smertebanene, ved at de gjenoppretter den nedgående noradrenalin-aktiviteten og fremmer smertelindring. Disse medikamentene har i flere kliniske studier påvist en god behandlingseffekt på pasienter med fibromyalgi, i form av redusert smerte, forhøyet livskvalitet og forbedret søvn, i tillegg til mindre tretthet (Petersel et al., 2011).

2.10 Resultat fra empiriske studier

2.10.1 Central pain sensitization

Det finnes per i dag empirisk støtte for avvikende prosessering av smertestimuli blant pasienter med fibromyalgi og dennes sentrale rolle bak smertene. Videre har det også fremkommet funn som tyder på en relasjon mellom en genetisk sårbarhet, i form av en genvariant av COMT-enzymet, og utvikling av lidelsen. Desmeules og medarbeidere rettet seg mot å undersøke koblingen mellom den genvarianten av COMT som er assosiert med redusert enzymaktivitet og grad av smertesensitisering blant pasienter med fibromyalgi (Desmeules et al., 2013).

COMT er et enzym som er involvert i nedbrytningen (elimination) av katekolamine neurotransmittere, slik som noradrenalin, dopamin, histamin og aminosyrer. Den tenkte koblingen mellom fibromyalgi, smertesensitisering og COMT-genet stammer fra funn på flere områder. På den ene siden påviser disse en involvering av monoaminsystemet bak smertesensitisering. Samtidig har det blitt påvist at den genvarianten av COMT-genet som ofte forekommer blant pasienter med fibromyalgi fører til en betydelig reduksjon i enzymproduksjon. Mer spesifikt; en blant pasientene fjerdedel så stor produksjon sammenlignet med den gjennomsnittlige til kontrollgruppen/friske kontroller (fourfold reduction). Denne reduksjonen er i sin tur relatert til økt monoamin-aktivitet, gitt at enzymet er ansvarlig for disses nedbrytning. Når det gjelder relasjonen mellom smertesensitisering og COMT-aktivitet, er hypotesen at lavere enzymnivå fører til økt monoamin-aktivitet. Denne økte aktiviteten, i sin tur, er tenkt å kunne oppregulere/modulere (upregulate) aktiviteten til de opioide reseptorene, gjennom å redusere endorfin-nivået. Videre tenkes det at avvik i den nedgående smertelindringen kan bidra til smertesensitisering, ved å fremme overfølsomhet (overexcitability) blant nevronene i det dorsale horn i ryggmargen og derved senke smerteterskelen, noe som i sin tur kan føre til en økning i «spontan smerte» (Desmeules et al., 2013).

Forskergruppen ønsket å undersøke relasjonen mellom genetiske, psykologiske og nevrofysiologiske faktorer. De gikk ut ifra hypotesen om å finne en relasjon mellom fibromyalgi, påvist smertesensitisering og genvarianten av COMT-genet, assosiert med redusert enzymaktivitet. De brukte den såkalte «spinal nociceptive flexion reflex» som mål på aktiviteten i de sentrale smertebanene, og derved også på smertesensitisering. Denne smerterefleksen er tenkt å være et spesifikt, fysiologisk mål på smerteopplevelse

og et godt mål på grad av smertesensitisering. Refleksjonen går fra smertereseptorene til nevronene i det dorsale horn i ryggmargen, for så å ende opp i nevronene i motor korteks (Desmeules et al., 2013).

Tilstedeværelsen av smertesensitisering ble evaluert ved hjelp av den såkalte «nociceptive flexion reflex». Smerteterskelen ble målt i henhold til et stimuli i form av elektrisk stimulering av varierende grad og det ble satt et terskelverdi for å skille mellom individer med eller uten smertesensitisering. Toleransenivået for smertestimuli ble påvist betydelig lavere blant pasientene med fibromyalgi, sammenlignet med kontrollgruppen. Resultatene viste at blant 71% av deltagerne i pasientgruppen, var smertesensitisering tilstede. Videre ble det funnet en relasjon mellom en spesifikk genvariant av COMT-genet (Met/Met subgroup) og sentralsensitisering; denne genvarianten ble påvist blant to tredjedeler av pasientene med smertesensitisering. Forekomsten av moderat til alvorlig spontan smerte var høyere blant pasientene med COMT Met/Met-genvarianten (Desmeules et al., 2013).

Studiens fokus og funn er av betydning. Genetiske faktorer kan være en av flere faktorer bak den senkede smerteterskelen funnet blant pasienter med fibromyalgi. Dette gjelder i særlig grad denne genvarianten av COMT-genet, som har blitt assosiert med en økt risiko for kronisitet av smertene og et dårligere behandlingsresultat og prognose. Desmeules og medarbeidere konkluderer med at studiens resultat gir empirisk støtte til koblingen mellom tilstedeværelsen av COMT-genvarianten og sentralsensitisering, blant pasienter med fibromyalgi. De understreker muligheten for å bruke funnet for å kunne kjenne igjen og «fange opp» individer som er i risikozonen for å utvikle lidelsen, og for å kunne legge opp et tilpasset behandlingstilbud. Studien kan kun si noe om korrelasjonen mellom faktorene; ikke om det kausale forholdet. Det kan dermed ikke trekkes en slutning rundt om COMT-genvarianten har sin effekt gjennom å påvirke smertenes alvorlighetsgrad og overfølsomhet eller om den primære effekten skjer gjennom smertepersepsjon og funksjonelle utfall, det vil si om det dreier seg om en direkte eller indirekte effekt. En styrke ved denne studien kan sies være at pasientene i forkant av studien hadde blitt tatt av medikasjon med analgesisk effekt. Dette gjorde det mulig for forskerne å utelukke dette som en konfunderende variabel (Desmeules et al., 2013).

2.10.2 Reduksjon i de nedgående smertebanene

Jensen et al. utførte en studie rettet mot å sammenligne aktiviteten i de nedgående modulerende smertebanene blant friske kontroller og pasienter med fibromyalgi. Ved bruk av fMRI (functional magnetic resonance imaging) fokuserte forskergruppen særlig på de hjerneregionene som i tidligere studier har vist seg være sentrale, det vil si PAG (periaqueductale grå, «sentralgrå»), hjernestammen (brain stem), DPMS (descending pain modulatory system), amygdala, hippocampus, prefrontale korteks og nucleus accumbens. Forskerne tok utgangspunkt i hypotesen om at pasientgruppen, sammenlignet med kontrollgruppen, ville påvise mindre funksjonell aktivitet i regionene involverte i de nedgående smertebanene (Jensen et al., 2012).

Ved å bruke et smertestimuli i form av trykk mot høyre hånds tommelnegel, fant de på lik linje med funn fra andre studier at pasientgruppen, sammenlignet med de friske kontrollene, hadde en lavere smerteterskel. Videre fant Jensen et al. at kontrollgruppen, sammenlignet med pasientgruppen, under fMRI skanningen, påviste en høyere grad av koblinger mellom rACC (rostral anterior cingulate cortex) og amygdala, hjernestammen og hippocampus. Aktiviteten fra thalamus til orbitofrontale korteks (orbitofrontal cortex) var også høyere i kontrollgruppen, sammenlignet med pasientgruppen. Dette funnet ble tolket i lys av empirisk støtte for redusert aktivitet i hjerneområdene ansvarlige for smertekontroll- og modulering, blant pasienter med fibromyalgi. Videre spekulerer forskerne i disse avvikenens betydning for smertenes kroniske karakter (Jensen et al., 2012).

Disse funnene støtter resultatene fra andre, tidligere studier, som ved hjelp av hjerneavbildningsteknikker har funnet empirisk støtte for avvikende smerteregulering i det SNS blant pasienter med fibromyalgi. Funnene relateres til lidelsens utvikling og vedlikehold og stammer fra flere områder, hvorav avvikende funksjonelle koblinger er et (Jensen et al., 2012).

2.10.3 «Temporal summation»/wind-up ved FM

Fibromyalgi kjennetegnes av kronisk, utbredt smerte som ikke kan forklares ut ifra somatiske avvik i bindevev eller muskelmasse. Smerten kan heller ikke spores til eksterne smertestimuli som årsaksfaktor. Selv om det i enkelte studier har blitt funnet en

relasjon mellom tidligere akutt skade eller infeksjon og senere utvikling av fibromyalgi, er dette ikke tilfelle blant flertallet av pasientene. Dette har som tidligere nevnt fått forskere på området til å rette oppmerksomheten mot andre, alternative, forklaringer bak symptomene og å trekke slutningen at avvik i smerteprosesseringen i det SNS i større eller mindre grad ligger bak symptomene (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli & Price, 2001).

Når det gjelder mulige årsaksforklaringer bak fibromyalgi med grunnlag i de sentrale mekanismene i smerteprosessering har pasientenes hyperalgesi og allodyni blitt tolket som kliniske tegn på smertesensitisering. Smertesensitisering blant pasientene er relatert til økt nevralt eksitabilitet på både spinal- og supraspinalt (supraspinal) nivå.

Mekanismen bak symptomet er forstått som en økning i spontan aktivitet, økt respons i henhold til både smerte- og ikke-smerte stimuli og økning i de reseptive felt i nevronene i det dorsale horn, påvist etter et tidsrom på minutter til timer av konstant eksponering for smertestimuli (nociceptive afferent input). Disse nevralt avvikene er relaterte til pasientenes opplevde «spontane smerte», det vil si smerte som ikke kan kobles til eksponering for eksterne stimuli, i tillegg til allodyni/hyperalgesi. Disse empiriske funnene tyder på en relasjon, i form av felles bakenforliggende mekanismer, mellom smertesensitisering og en smertereaksjon kalt «wind up». Mekanismen bak smertesensitisering er tenkt å involvere nevronene i det dorsale horn, som mottar signaler fra de myeliniserte C-nervefibrene, som registrerer og sender videre signaler vedrørende eksterne stimuli (Staud et al., 2001).

Funn fra elektrofysiologiske eksperiment har bidratt til økt forståelse for mekanismen bak «wind up»-aktivering. Disse eksperimentene har ved bruk av mikroelektroder målt aktiviteten i nevronene i det dorsale horn og har påvist en aktivering av både A- og C-nociseptorer, som følge av smertestimuli. Denne aktiveringen er relatert til både kort- og langlans (long-latency) impulser (impulse discharges) blant både de såkalte WDR (wide dynamic range) og NC (nociceptor specific) nevroner i det dorsale horn. WDR-nevronene aktiveres ved både smerte- og ikke-smerte relatert stimuli. NC-nevronene, derimot, responderer kun på skadelig stimuli. I henhold til «wind up» eller «temporal summation of second pain» har fokus vært særlig på «long latency» responsen på signalene fra C-nociseptorer. Funn fra studier som har brukt stimuli i form av varme eller elektrisitet har påvist en samtidig økning i «long latency» respons, hvor C-fiber signalerer til nevronene i det dorsale horn, og opplevelsen av såkalt «second pain».

Begrepet «second pain» referer til en «forsinket» smerteopplevelse som kommer etter, og vedvarer lengre enn, den første, skarpe smertepersepsjonen (kalt «first pain»). C-nociceptorer er en type myeliniserte smertereseptorer som, basert på egenskaper slik som lokalisering og distribusjon og evne til å sende langvarige (prolonged) signaler i respons på kjemiske og andre typer stimulering, tenkes være sentrale i smertens kronisitet. Denne typen smertereseptorer frigjør glutamat/aspartate og substans P (substance P), begge disse nevrotransmittersubstansene involverte i smertesensitisering, i tillegg til påviste avvik i henhold til nivå blant pasienter med fibromyalgi.

Mekanismen bak den økte smerteintensiteten, som et resultat av «wind-up», avhenger av C-nociceptorer og disses evne til å signalere til og derved aktivere NMDA-reseptorene (Staud et al., 2001).

Involveringen av denne typen glutamatreseptorer bak pasientenes økning i «temporal summation» støttes av funn fra studier som har funnet en relasjon mellom ketamine, en NMDA-antagonist, det vil si en substans som hemmer eller inhiberer reseptoraktivering, og redusert smerte og «temporal summation» i pasientgruppen (Staud et al., 2003).

Staud og medarbeidere utførte en studie hvor de rettet seg mot å undersøke smerteprosessering blant pasienter med fibromyalgi. Særlig interesse rettet de mot relasjonen mellom avvikende sekundær/wind up smerte og grad av smertesensitisering. Staud og medarbeidere utgikk fra hypotesen at det blant pasientene, sammenlignet med en kontrollgruppe, ville bli funnet avvik i smerteprosesseringen relatert til «wind-up»/«temporal summation» av sekundær smerte. For å undersøke denne relasjonen tok forskerne i bruk psykofysiologiske (psychophysical) tester i form av varmestimuli. Typen eksperimentell stimuli ble utvalgt på grunnlag av evnen til å aktivere de myeliniserte perifere afferente smertereseptorene, og derved kunne undersøke «summation», det vil si en gradvis økning, av smerteintensitet, når stimuli gjentas (Staud et al., 2001).

Metoder slik som «ramp-and-hold» varm/kald stimuli som eksperimentell smertestimuli fremmer aktiviteten i og signalisering fra myeliniserte nociceptorer, slik som A-reseptorer. Som tidligere nevnt er det særlig de myeliniserte smertereseptorene som har blitt koblet til kronisk smerte. Derfor tok Staud og medarbeidere i bruk smertestimuli i form av serier av gjentakende varmestimuli (thermal). Valget av type stimuli var grunnlagt i evnen til å aktivere de myeliniserte reseptorene, særlig C-nociceptorer (Staud et al., 2001).

Ved bruk av en oppvarmet «thermode», det vil si en metall-gjenstand rettet mot å forårsake varme, fikk deltagerne i studien stimuli i form av korte «taps», i håndflaten. Det ble beskrevet for dem i forkant av eksperimentet at de ville oppleve stimuli i form av varme eller romtemperatur, av kort varighet, og at det sannsynligvis i etterkant av dette stimuli ville oppstå en følelse av varme eller hette på hudoverflaten. Deltagernes opplevelse av smerte under eksperimentet ble målt ved bruk av en smerteskala på 0 til 100, hvor 10 tilsvarte «varm» og 100 «ulidelig smerte». Funn fra tidligere studier har vist at økninger i 5 på smerteskalaen gir et godt mål på progressive økninger i «late sensation intensity». Det ble beskrevet for deltagerne at det kunne oppstå en uforandret, redusert eller forsterket intensitet av opplevelsen, i etterkant av gjentagende stimuluseksponering. De ble også bedt om å trekke hånden tilbake i tilfelle varmen forårsaket for høy grad av ubehag eller smerte. Punktet hvor hånden ble trukket tilbake ble målt og tatt som mål på maksimal toleranse. Varmestimuli ble presentert i serier av gjentagende eksponering, av kort varighet. Deltagerne ble bedt om å bruke smerteskalaen til å beskrive opplevelsen etter det første og siste stimulus, i hver serie. Staud og medarbeidere ønsket å sammenligne graden av «temporal summation» blant kontrollgruppen og pasientgruppen og tok derfor i bruk stimuli med varierende grad av intensitet (interstimulus intervall). Dette gjør det mulig å få et mål på hvis «summation» øker ved lengre stimulusintervall (Staud et al., 2001).

I forkant av eksperimentet fylte alle deltagere ut «Fibromyalgia Impact Questionnaire» (FIQ). Dette gir et mål på nåværende smertenivå, stemningsleie og opplevde begrensninger i de dagligdagse aktiviteter. På lik linje med tidligere funn ble det påvist høyere skårer i henhold til antall «tender points» (gjennomsnittlig 15,8 versus 1,5), nåværende smertenivå, smertesensitivitet (lavere smerteterskel) og depresjon blant pasientgruppen. Videre beskrev pasientene, sammenlignet med kontrollgruppen, at disse symptomene i større grad begrenset dem i de daglige aktiviteter (Staud et al., 2001).

Når forskerne sammenlignet «wind up»-effekten i henholdsvis kontrollgruppen og pasientgruppen, ble det påviste klare forskjeller. Blant pasienter med fibromyalgi ble det første stimuli i hver serie beskrevet som mer intenst, sammenlignet med kontrollgruppen. Dette gir et mål på graden av «heat allodynia» (reduert terskel i henhold til temperatur som forårsaker smerte) og kan relateres til individets smerteterskel. Tidligere studier har påvist en gruppeforskjell mellom pasienter med fibromyalgi og friske kontroller i henhold til smerten opplevd ved første stimuli i en

serie. Mer spesifikt beskrev kontrollgruppen stimuli som «varm» (skåre 10), mens pasientgruppen oppgav en skåre på 20 (litt over smerteterskel) (Staud et al., 2001).

I tillegg var denne gruppeforskjellen tilstede utover i serien med stimuli, i form av en større økning i intensitet i løpet av serien, blant pasientene. Når Staud og medarbeidere sammenlignet gruppene i henhold til det maksimale smertenivået, i løpet av stimulusserien, ble det funnet en signifikant høyere skåre blant pasientgruppen. Ved sammenligning av responsen på det første stimuli i serien og den maksimalt opplevde smerten i løpet av serien, ble det funnet en signifikant gruppeforskjell, i form av skarpere stigning, det vil si større forskjell, mellom de to målene. Dette ble brukt som et mål på «temporal summation» (Staud et al., 2001).

Sammenlignet med kontrollgruppen, ble det blant pasientene funnet en mer smertefull, langvarig og intens grad av etterfølelse («after sensation») i etterkant av det siste stimuli, målt 15 sekunder og 2 minutter etter avsluttet runde to med stimulusserier. Etter 15 sekunder ble gjennomsnittlig 40,4% av seriene beskrevet som «hete» eller «brennende» blant pasientene med fibromyalgi. Dette tallet lå på 9,6% blant kontrollgruppen. Etter to minutter ble det blant pasientene beskrevet en sensorisk vedvarende følelse ved 95,9% av sesjonene, som ble beskrevet som termisk/varm (thermal) ved 68,4% av tilfellene. Kontrollgruppen, derimot, brukte beskrivelsene «normal» eller ingen vedvarende følelse ved 51,9% av sesjonene (Staud et al., 2001).

Staud og medarbeidere konkluderer med at de påviste funnene har er flertall implikasjoner både i henhold til forståelsen av smerten som kjennetegner fibromyalgi og den underliggende patofysiologiske basen, det vil si mekanismen bak de underliggende fysiologiske avvikene. Mer spesifikt kan funn innen dette feltet øke forståelsen rundt hvorfor noen pasienter som har gått fra lokalisert til utbredt, kronisk, smerte, ikke opplever full bedring. Funnene tyder på at pasientene som utvikler langvarig, kronisk smerte har kommet inn i et mønster hvor smertesensitisering og «temporal summation» vedlikeholdes over tid. Mekanismen bak denne kronisiteten tenkes å involvere smertesensitisering på nivå av NMDA-reseptorene og et, som følge av dette, vedlikehold av allodyni og hyperalgesi. Denne hypotesen støttes av funn som har påvist at «wind up» og smertesensitisering deler bakenforliggende mekanismer (Staud et al., 2001).

Det er ikke mulig å trekke en slutning i henhold til kausalitet på grunnlag av funnene. Det går med andre ord ikke å si hvis de påviste avvikene i smerteprosesseringen er et resultat av eller en predisponerende faktor til utviklingen av fibromyalgi. Slik som tilfellet er ved andre kroniske smertelidelser, må også utviklingen av fibromyalgi forstås ut i fra et flertall årsaksfaktorer. Sannsynligvis bidrar en kombinasjon av faktorer, slik som smertepersepsjon, kognitive prosesser rundt og vurdering av smerte (pain appraisal), atferdsmønster relatert til smerte og psykososiale faktorer, til de kliniske kjennetegnene ved fibromyalgi. Dette gjør det vanskelig å påvise kausale relasjoner mellom faktorer bak lidelsen (Staud et al., 2001).

Videre empirisk støtte for en økning i «temporal summation»/»wind up» og en vedvarende smerteopplevelse, relaterte til smertesensitisering, blant pasienter med fibromyalgi, stammer fra to oppfølgingsstudier utførte av Staud og medarbeidere (Price et al., 2002; Staud et al., 2003). I en av disse ønsket forskergruppen å undersøke effekten av placebo (saline), naloxone og fentanyl på pasientenes forhøyede «wind up». Fentanyl er en opioidagonist, og derved et smertelindrende legemiddel, som virker ved å endre smerteoppfattelsen og heve smerteterkelen (Den norske legeförening, 2013). Det andre legemiddelet, naloxon, er en opioidantagonist, som virker ved å fortrenge opioidenes effekt på opioidreseptorene, i tillegg til å reversere opioideffektene (Mørland, 2009). Studien inkluderte en gruppe pasienter med fibromyalgi og en frisk kontrollgruppe.

De fremste formålene med studien var å, på den ene siden, undersøke graden av hyperalgesi blant pasienter med fibromyalgi, i form av «wind up», og hvorvidt dette er begrenset til varmestimuli eller også gjelder andre typer stimuli. I tillegg ønsket forskerne å undersøke hvis det ved bruk av smertelindrende intervensjoner kan oppnås en lindring av pasientenes «wind up» smerte. Et tredje formål med studien var å sammenligne effekten av den farmakologiske intervensjonen på henholdsvis primær smerte, mediert gjennom A-reseptorer, og sekundær smerte, mediert gjennom C-nociseptorer. Forskerne utgikk fra hypotesen om å finne ulik grad av gruppeforskjeller avhengig av typen smertereseptorer som aktiveres. Mer spesifikt forventet de å finne en større forskjell mellom pasient- og kontrollgruppe ved aktivering av C-reseptorene, og derved sekundær smerte (Price et al., 2002).

For å undersøke dette tok forskerne i bruk stimuli i form av en varm og en kald «thermode». Disse ble brukt for å spesifikt aktivere ulike typer smertereseptorer, mer

konkret A-delta varme-, C-varme- og reseptorer som aktiveres ved kalde stimuli. I henhold til stimulifrekvens/intervall ble det brukt henholdsvis stimulus på 700 ms eller 3 sekunder, eller en serie på 10 stimuli, hver og en på 700 ms, med et intervall/tidsrom på 3 sekunder mellom hver. Funn fra tidligere studier har vist at varmestimuli på 700 ms egner seg godt til å forårsake og måle sekundær smerte (second pain), som oppstår i tidsrommet etter eksponering for stimuli. Staud og medarbeidere brukte deltageres beskrivelse i henhold til grad av smerte på første stimuluseksponering som mål på aktivering av A-reseptorer, det vil si primær smerte. For å oppnå et mål på «sekundær smerte», ble deltagerne bedt om å beskrive smerteopplevelsen tilstede mellom 1 og 1,5 sekunder etter stimuluseksponering. Denne responsen avhenger av aktivering av de såkalte C-nociseptorene. Disse er umyeliniserte nociseptorer, noe som gjør at ledningshastigheten er lavere enn ved aktivering av de myeliniserte A-reseptorene. Deltageres beskrevne smerte i etterkant av første, femte og tiende eksponering i en seire, ble tatt som mål på sekundær smerte (second pain) (Price et al., 2002).

Tidligere studier har funnet en relasjon mellom nevropatisk smerte og aktivering av en tredje type reseptorer, mer spesifikt de som står bak smerteresponser ved ekstrem kulde. På grunnlag av disse funnene ønsket forskerne å sammenligne kontrollgruppen med pasientgruppen i henhold til respons på kalde smertestimuli, i form av en stimulerie på 15 eksponeringer, hvorav hver var av en varighet på 700 ms og et intervall på 3 sekunder mellom hver. Deltagerne ble bedt om å gradere smerten etter første, femte, tiende og eksponering nummer femten i hver serie, og dette ble brukt som mål på «verkende» (aching), sekundær smerte, i etterkant av stimuluseksponering (Price et al., 2002).

Graden av opplevd smerte ble målt ved bruk av verbale beskrivelser, som del av M-VAS (mechanical visual analogue scale) (Price et al., 2002).

Price og medarbeidere påviste gruppeforskjeller mellom kontrollgruppen og pasientgruppen, i henhold til grad av sekundær, eller «wind up», smerte. Dette ble funnet både ved bruk av varme- og kalde smertestimuli. Når det ble foretatt en sammenligning mellom primær og sekundær smerte, det vil si aktivering av henholdsvis A- og C-reseptorer, ble det funnet en større gruppeeffekt ved sekundær smerte. Når deltageres smerteopplevelse ble evaluert i henhold til de brukte medikamentene, ble det funnet en lindrende effekt på den sekundære smerten, ved bruk av både placebomiddelet (saline) og fentanyl. Når det ble tatt hensyn til grad av

stimulusintensitet, ble det derimot funnet en større smertelindring, i form av lavere VAS-skåre, ved bruk av fentanyl, sammenlignet med placebo. Selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant, tyder dette på at medikamentets effekt øker med stigende stimulus-intensitet, når den endogene smertelindringen ikke er tilstrekkelig (Price et al., 2002).

Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i henhold til effekten av saline (placebo) og opioidantagonisten naloxon på deltagerens primære- og sekundære smerte. Dette funnet ble tatt som tegn på at den eksperimentelle dosen naloxon ikke var høy nok til å inhibere placeboeffekten (det vil si den endogene/naturlige smertelindringen). Videre ble det ikke påvist signifikante gruppeforskjeller i henhold til den smertelindrende effekten på «wind up» smerte, ved bruk av saline (placebo) og fentanyl. Dette ble tatt som et tegn på manglende empirisk støtte til hypotesen om avvikende smertemodulering blant pasienter med fibromyalgi, gitt at det i begge gruppene ved samme smertenivå, ikke ble påvist forskjeller i henhold til effekt av medikamentene. På grunnlag av denne studiens funn, er det dog kun mulig å konkludere med at pasientene påviser delvis fungerende smertemodulerende mekanismer (Price et al., 2002).

Staud og medarbeidere konkluderer med at funnene gir empirisk støtte til at «temporal summation»/«wind up» av sekundær smerte (second pain) er involverte i pasientenes vedvarende smerte og hyperalgesi. På lik linje med funn fra tidligere studier ble det påvist en gruppeforskjell i henhold til grad av «wind up», det vil si smerte som oppstår i etterkant av stimuluseksponering, med høyere skårer blant pasientgruppen. Dette ble påvist både i henhold til smertestimuli basert på varme og kulde. Dette tyder på empirisk støtte til den i forkant av studien formulerte hypotesen. Videre gir funnene begynnende empirisk støtte til hypotesen om å kunne modulere disse mekanismene ved hjelp av endogene og eksterne (exogenous) smertelindrende tiltak eller intervensjoner (manipulations). Disse funnene har betydning i form av en økt forståelse for koblingen mellom pasientenes påviste hyperalgesi (reduisert smerteterskel) og sekundære smerte. Mer spesifikt tyder funn fra flere studier på at «wind up»-smerte fører til en økning i de reseptive feltene til nevronene i det dorsale horn, i tillegg til en økning i responsen på inkommende signaler fra C-reseptorer. Dette tenkes legge grunnlaget for vedlikehold av hyperalgesi. På grunnlag av disse funnene konkluderer Staud og medarbeidere med at behandling rettet mot å redusere graden av sekundær smerte, kan bidra til en reduksjon i hyperalgesi og derved virke smertelindrende (Price et al., 2002).

Etter å ha påvist en økning, sammenlignet med en kontrollgruppe, i sekundær, «wind up», smerte blant pasienter med fibromyalgi ved bruk av varme- og kuldebasert smertestimuli, rettet Staud og medarbeidere seg mot å undersøke graden av sekundær smerte i respons på en tredje type stimuli. Mer spesifikt tok de i bruk mekanisk stimulering av muskelmasse, for å søke empirisk støtte for en hypotetisk overfølsomhet i reseptorene i den dype (dyptliggende) muskelmasse, i tillegg til den tidligere påviste på nivå av hudoverflaten (Staud et al., 2003).

Det ble brukt et eksperimentelt stimuli i form av et datadrevet, mekanisk trykkstimuli mot deltagerens fleksormuskel på overarmen. Stimuli ble eksponert i form av serier på 15 stimulus-eksponeringer med en varighet på 1 sekund, med et interstimulusintervall på 3 eller 5 sekunder. Valget av gjentakende stimuli, i form av serier, var grunnlagt i funn fra tidligere studier som har vist at denne metoden egner seg godt til å måle «wind up»-smerte/»temporal summation». Det ble brukt ulike interstimulusintervall for å kunne foreta en sammenligning mellom dyptgående muskulær og stimulering av hudoverflaten (Staud et al., 2003).

Stimulering av hudoverflaten, ved bruk av varmestimuli av kort varighet, fører til en sekundær smertereaksjon, som ved gjentakende eksponeringer øker i intensitet. Smerten som kjennetegner stimulering av den dype muskelmassen, derimot, ved bruk av gjentakende trykkstimuli, beskrives som «verkende» (aching) og viser ikke samme stigning i henhold til intensitet. Deltagerne ble bedt å ta i bruk en såkalt VAS-skåre (visual analogue scale) for å gradere den opplevde smerten (Staud et al., 2003).

Hypotesen ble satt på grunnlag av empiriske funn blant pasienter med fibromyalgi, slik som at smertene ofte forverres ved hard fysisk aktivitet og at berøring av muskel- og bindevev ofte oppleves som smertefullt. Dette ble tatt som et mulig tegn på økt følsomhet på nivå av de dyptliggende smertereseptorene. Det mangler per i dag klare empiriske funn i henhold til avvik i muskelmasse, som en tilstrekkelig forklaring på pasientenes opplevde smerte. Dette gjør feltet til et relevant forskningsområde og er en av grunnene til forskernes valg av fremgangsmåte (Staud et al., 2003).

Funn fra tidligere utførte studier har påvist begynnende empirisk støtte for hypotesen om overfølsomhet i muskelvev ved fibromyalgi. Mer spesifikt tyder resultatene på at gjentakende elektrisk stimulering av muskelmasse, blant pasienter med fibromyalgi, fører til redusert smerteterskel. Dette har blitt relatert til økt «temporal summation».

Andre studier har, ved bruk av høyintensitetsstimulering av muskel (afferents) fiber, påvist økt aktivering av spinale reflekser i etterkant av stimuleringen. Disse funnene har ført til hypotesen om smertesensitisering og avvikende signalering på nivå av muskelmassen, det vil si reseptorer på dyptgående nivå, som en bakenforliggende faktor bak pasientenes påviste «temporal summation». Denne hypotesen støttes videre gjennom funn som relaterer aktiveringen av C-reseptorer til både «temporal summation» og mekanisk stimulering/bruk av mekanisk stimuli (Staud et al., 2003).

Det ble på lik linje med tidligere studier funnet flere ømme «tender points» blant pasientene, sammenlignet med kontrollgruppen. I tillegg ble det påvist høyere skårer i henhold til depresjon, angst og nåværende smertenivå blant pasientene. I forkant av eksperimentet ble det utført en undersøkelse i henhold til deltagernes smerteterskel. Dette ble utført ved å på både høyre og venstre arm utøve gradvis økende trykk, frem til det stimulusnivå hvor individet ga uttrykk for smerte. Sammenlignet med kontrollgruppen, var terskelen for å oppleve stimuli som smertefullt lavere blant pasientene. Smerteterskelen var gjennomsnittlig tre ganger høyere blant kontrollgruppen (Staud et al., 2003).

Ved sammenligning av kontrollgruppen og pasientgruppen fant forskerne at det i begge gruppene var en respons i form av «temporal summation», men at denne var betydelig større blant pasientene med fibromyalgi. I tillegg oppsto responsen ved lavere stimulusintensitet og frekvens i pasientgruppen, sammenlignet med kontrollgruppen. En annen påvist gruppeforskjell var en mer intens og langvarig etterfølelse, i etterkant av stimuluseksponering, blant pasientene. Disse funnene er i samsvar med tidligere studier hvor det ved bruk av varmestimuli har blitt påvist større grad av «temporal summation», i tillegg til lengre periode med etterfølelse eller «gjenværende sensasjon etter sensasjon», blant pasienter med fibromyalgi (Staud et al., 2003).

Staud og medarbeidere konkluderer med at de påviste funnene gir empirisk støtte til avvikende høy sensitivitet/overfølsomhet på nivå av muskelreseptorer blant pasienter med fibromyalgi. Videre knytter de funnene opp mot pasientenes beskrivelser av muskelømhet. I henhold til relasjonen mellom avvik i de dyptgående reseptorene, de på hudoverflaten og smertesensitisering tyder funnene på at avvikende signaler fra reseptorer på muskelnivå er involverte i pasientenes smertesensitisering/overfølsomhet, og at denne generaliseres, for å påvirke reseptorene ved hudoverflaten (Staud et al., 2003).

Staud og medarbeidere kom frem til denne slutningen etter å ha kontrollert for lokalisering av deltagernes smerte i respons på den brukte stimuli. Selv om reseptorene på hudoverflaten ble stimulerte, i tillegg til de på dypere muskelnivå, ble smerten ikke beskrevet som å stamme fra hudoverflaten. Dette er i samsvar med tidligere utførte studier hvor det, ved bruk av induisert «hypoesthesia», det vil si redusert berøringssans, på nivå av hudoverflaten, ikke ble påvist endret grad av smerte ved bruk av mekanisk trykkstimuli. Sammen gir disse funnene begynnende empirisk støtte til hypotesen om avvik i muskelvev, heller enn hudoverflate, som sentral mekanisme bak pasientenes overfølsomhet i henhold til trykksmerte (Staud et al., 2003).

Dette er sentralt i henhold til det fra forskernes side stilte spørsmål rundt hvis pasientenes smertesensitisering kan forklares helt ut ifra avvik i sentrale smerteprosesser, eller også involverer avvikende signalering fra perifere strukturer. Funn fra flere områder tyder på en relasjon mellom smertesensitisering og aktivering av reseptorene i den dype muskelmassen. De umyeliniserte reseptorene på dypt muskelnivå aktiveres ikke ved vanlig muskelbevegelse eller ved økt muskelspenning, men relateres til trykkstimuli av moderat til høy intensitet, eller eksponering for smertelindrende eller analgesiske kjemiske stoffer. I henhold til trykkbasert stimuli er dette et sentralt diagnostisk instrument ved undersøkning av pasientenes «tender points». Smerten til disse pasientene beskrives videre som ømhet i muskel og bindevev, en type smerte som samsvarer med stimuli som aktiverer reseptorene i den dype muskelmassen. Ved aktivering av reseptorene frigjøres glutamat og neuropeptider, slik som substans P. Økningen i disse kjemiske substansene fører i sin tur til aktivering av NMDA-reseptorene, en aktivering relatert til smertesensitisering. I tillegg kan de dyptliggende reseptorene fremme smertesensitisering ved å aktivere transportering av «growth-factors» (Staud et al., 2003).

Begynnende empirisk støtte stammer fra funn blant pasienter med fibromyalgi hvor både nivå av glutamat, substans P og «nerve-growth-factor» har blitt påvist høyere enn gjennomsnittlig (i den cerebrospinale væske). Staud og medarbeidere konkluderer med at det sannsynligvis er en kombinasjon av avvik i den dype muskelmasse og den sentrale smerteprosesseringen som ligger bak pasientenes smertesensitisering (Staud et al., 2003).

2.10.4 Reduksjon i grå substans («gray matter volume») og relasjon til dopamin

Pasienter med fibromyalgi opplever smerte, tretthet, stivhet og muskelsvakhet. Smertene oppstår sammen med ømme punkter (tender points) og generalisert ømhet i form av hyperalgesi og allodyn timer er også et sentralt symptom. Det finnes voksende empirisk støtte for at avvik i smerteprosesseringen i det sentrale nervesystem er involvert i fibromyalgi og pasientenes påviste smertesensitisering. Denne økningen i responsivitet (responsiveness) i det sentrale- og perifere nervesystemet tenkes skyldes avvik på både perifer-, spinal- og supraspinalt nivå (Robinson, Craggs, Price, Perlstein & Staud, 2011).

I tillegg til disse funksjonelle avvikene relaterte til fibromyalgi, har det også fremkommet empirisk støtte til involvering av strukturelle avvik blant pasientene. For eksempel tyder funn fra et flertall studier på en reduksjon i grå substans volum (gray matter density) i hjerneregionene involvert i sensorisk og emosjonell/affektiv smerteprosessering, blant pasienter med fibromyalgi og andre kroniske smertelidelser. Studier utført på dyr har ført til hypotesen om kronisk smerte som bidragende faktor bak både omorganisering av smertereseptorene og strukturelle avvik i nevronene i det dorsale horn. Videre har disse studiene påvist en mulig relasjon mellom redusert grå substans i thalamus, frontale- og AC-korteks, insula og parahippocampal gyrus, og en diagnostisert kronisk smerte- eller stressrelatert lidelse, slik som FM, PTSD, kronisk lumbar smerte og hodepine/migrene (Robinson et al., 2011).

Det mangler dog per i dag en klar forståelse av denne relasjonen, det vil si den kliniske relevansen av tapt grå substans i disse hjerneregionene. Dette skyldes, ifølge Robinson og medarbeidere, at studier på feltet sjeldent tar i bruk både strukturelle- og funksjonelle hjerneavbildningsteknikker på samme pasientgruppe. Dette gjør at det per i dag ikke er mulig å trekke en klar slutning i henhold til relasjonen mellom smerteprosessering og endringer i grå substans volum (Robinson et al., 2011).

Robinson og medarbeidere utførte en studie hvor de med utgangspunkt i 19 hjerne-regioner involverte i smerteprosessering sammenlignet en gruppe pasienter med fibromyalgi og en frisk kontrollgruppe i henhold til volum grå substans (gray matter). Studien var rettet mot å oppnå en større forståelse av forholdet mellom redusert grå substans volum, aktivering ved prosessering av smertestimuli og grad av klinisk smerte og negativ affekt (Robinson et al., 2011).

De undersøkte hjerneområdene ble valgt ut ved bruk av en funksjonell hjerneavbildningsteknikk (fMRI) og et eksperimentelt stimuli i form av gjentagende varmestimuli, egnet til å forårsake «temporal summation», altså smerte i etterkant av stimuleksponering. Ved bruk av denne metoden, identifiserte forskerne 19 hjerne-regioner med størst aktivering og, derved, relasjon til deltagerens smerteopplevelse. Videre tok forskerne utgangspunkt i såkalte VOIs (voxels of interest), det vil si spesifikke hjerneregioner, som grunnlag for videre analyse. De utvalgte regionene var de som hadde påvist størst aktivering i løpet av den tidligere nevnte fMRI-studien. Metoden gjorde det mulig å undersøke assosiasjonen mellom strukturelle endringer i grå substans og smerteprosessering (Robinson et al., 2011).

I forkant av studien ble deltagerne i både kontroll- og pasientgruppe bedt om å besvare MCV (Medical College of Virginia pain questionnaire). Dette diagnostiske instrumentet undersøker individets smertenivå (VAS), negative emosjoner rundt kronisk smerte (VAS) og graden av opplevd funksjons-nedsettelse relatert til smerten (VAS). I tillegg ble deltagerens nivå av depresjon og angst undersøkt, ved bruk av henholdsvis BDI (Beck's Depression Inventory) og Spielberger State/Trait Anxiety Questionnaires. Den gjennomsnittlige skåren på BDI var 2,6 og 13,2 i henholdsvis kontroll- og pasientgruppen. I henhold til de gjennomsnittlige skårene på state/trait (nåværende nivå versus angst som personlighetstrekk) angst, var forskjellene gruppene imellom mindre. Kontrollgruppen hadde en gjennomsnittlig state/trait skåre på 29,7 og 45,6. Disse tallene lå på henholdsvis 33,9 og 43,1 blant deltagerne i pasientgruppen. Angst- og depresjonsskårene lå under terskelen for henholdsvis klinisk angst og depressiv episode (Robinson et al., 2011).

Det ble derimot påvist større gruppeforskjeller i henhold til opplevd smerte. Blant de friske kontrollene ble det ikke beskrevet somatisk smerte i forkant av fMRI-undersøkelsen, noe som forble uforandret selv etter undersøkelsen. Blant pasientene, derimot, ble det påvist en VAS (smerte) skåre på 2,9 i forkant av undersøkelsen. Denne gikk opp til 3,7 i etterkant av utført fMRI (Robinson et al., 2011).

Robinson og medarbeidere tok i bruk VBM (voxel based morphometry), for å sammenligne gruppene i henhold til grå substans volum. Fokus var særlig rettet mot de identifiserte hjerneområdene som ble aktiverte i løpet av fMRI-aktiveringen av sekundær, eller «wind up», smerte. I forkant av denne spesifikke/fokuserte analysen, foretok forskerne en sammenligning mellom kontroll- og pasientgruppe i henhold til

total volum grå substans. Det ble ikke påvist en signifikant gruppeforskjell (Robinson et al., 2011).

Når forskerne foretok en sammenligning mellom kontroll- og pasientgruppe i henhold til analyse av grå substans i de på forhånd utvalgte hjerne-regionene, ble det funnet en signifikant forskjell i tre av de 19 områdene. Mer spesifikt ble det påvist redusert grå substans volum blant pasientene i venstre hemisfæres mid-insula, dorsale ACC og rostral CC (Robinson et al., 2011).

Videre undersøkte Robinson og medarbeidere hvorvidt reduksjonen i grå substans kunne relateres til lavt stemningsleie. Det har i andre studier blitt funnet en relasjon mellom grad av depresjon og redusert volum i hjernestrukturer slik som hippocampus, DLPFC og ACC. Videre har det blitt påvist en redusert volum i anterior insula blant pasienter med fibromyalgi, med samtidig AD (affective spectrum disorder). Selv om det blant pasientgruppen, sammenlignet med kontrollgruppen, ble påvist høyere skårer både i henhold til angst og depresjon, ble det ikke funnet en signifikant korrelasjon mellom redusert grå substans og negative affektskårer (Robinson et al., 2011).

Funn fra tidligere studier rettede mot å undersøke relasjonen mellom grå substans og fibromyalgi har kommet frem til ulike resultat. I de fleste av disse har det blitt påvist redusert grå substansvolum i prefrontale korteks, ACC, insula og thalamus. Andre studier har derimot funnet en reduksjon i basalgangliene og andre hjernestrukturer. Ifølge Robinson og medarbeidere kan de ulike funnene skyldes at studiene ikke har tatt i bruk samme analytiske teknikker (Robinson et al., 2011).

For å oppnå en så presis undersøkelse som mulig av hjerneområdene involverte i smerteprosessering, utgikk Robinson og medarbeidere fra de områdene som påviste økt aktivering i løpet av fMRI-studien. De konkluderer med at studien har ført til tre viktige funn. For det første ble det påvist redusert volum i grå substans i tre hjerneregioner blant pasientene. Dette til tross for at det globale/totale nivået av grå substans ikke var signifikant forskjellig gruppene imellom. For det andre ble det funnet at den påviste reduksjonen ikke kunne forklares ut ifra grad av negativ affekt. Til forskjell fra tidligere funn, ble det ikke påvist en relasjon mellom nevralt respons på smertestimuli og redusert grå substans volum (Robinson et al., 2011).

Robinson og medarbeidere konkluderer med at studien gir empirisk støtte til hypotesen om strukturelle, i form av redusert grå substans i hjerneregionene involverte i

smerteprosessering, i tillegg til funksjonelle avvik, påviste i form av redusert blodgjennomstrømning og nevralt aktivitet, blant pasienter med fibromyalgi. Det kan derimot ikke på grunnlag av funnene trekkes klare slutninger rundt betydningen av eller mekanismen bak disse strukturelle endringene. Det er for eksempel ikke mulig å si med sikkerhet hvilken fase i smerteprosesseringen (smerteinhibering eller senere stadier) endringene relaterer til. En mulig forklaringsmekanisme bak de strukturelle endringene er at frigjøring av cytokiner i respons på inflammasjon og effekten av «excitotoxicity», det vil si nedbrytning av nerveceller som fører til celledød, kan forårsake redusert grå substans blant pasienter med kronisk smerte. For å kunne trekke konklusjoner rundt det kausale forholdet mellom kronisk smerte og redusert volum grå substans, må det flere empiriske studier og nye funn til (Robinson et al., 2011).

2.10.5 Redusert presynaptisk dopaminaktivitet

Med grunnlag i tidligere empirisk støtte for avvik i den dopaminerge nevralt aktiviteten blant pasienter med fibromyalgi, utførte Wood og medarbeidere en studie for å undersøke den presynaptiske, dopaminerge aktiviteten blant et lite utvalg av pasienter med fibromyalgi og en frisk kontrollgruppe. For å undersøke dette ble metoden PET (positron emission tomography) tatt i bruk. Denne metoden er en funksjonell hjerneavbildningsteknikk, som gir et mål på aktiviteten i de ulike områdene. Forskerne gikk ut fra hypotesen om å finne et blant pasientgruppen redusert opptak av FDOPA (Fluoro-L-dopa), det vil si det brukte sporstoffet (tracer), hvis utsendte gammabølger indikerer de aktive områdene. Denne reduksjonen ble forventet å være mest markert i limbiske strukturer, slik som ventral tegmental area, nucleus accumbens, insular cortex og AC gyrus. Disse hjernestrukturere er involverte i det endogene, limbiske smertelindrende nettverket (Wood et al., 2007).

Når det gjelder koblingen mellom symptomene til pasienter med fibromyalgi og dopaminaktivitet, er det tenkt at flere av disse kan relateres til avvikende neurotransmitteraktivitet. Funnt fra flere områder har gitt empirisk støtte til redusert dopaminaktivitet blant pasienter med fibromyalgi. Det har for eksempel blitt påvist redusert nivå av dopamin i den CSF (cerebrospinale væsken), i tillegg til god effekt på pasientene av dopaminagonister slik som pramipexole og ketamine. Wood og medarbeidere tar i studien utgangspunkt i hypotesen om en kobling mellom eksponering

for stressfulle opplevelser og et, som følge av dette, redusert dopaminnivå. Mer spesifikt omhandler det dopaminnivå i hjerne-strukturene, slik som nucleus accumbens og ACC – det vil si limbiske strukturer – som er sentrale i hjernens endogene smertelindring. Forskerne utgår også fra at det er de stressfulle opplevelsene som i utgangspunktet påvirker den dopaminerge aktiviteten, ved å inhibere/ redusere denne (Wood et al., 2007).

Ved analyse av deltagerens målte opptak av FDOPA, ble det blant pasientene funnet en redusert evne til opptak i et flertall hjerneregioner. Dette gjald særlig hjerneregioner involverte i den naturlige, endogene smertelindringen, slik som ventral tegmental area, substantia nigra og Locus Coeruleus i mesencephalon, mediale (medial) thalamus, hippocampus og parahippocampal gyrus, ACC og insular cortex (Wood et al., 2007).

Det hadde i forkant av eksperimentet blitt foretatt en undersøkelse av pasientgruppens antall «tender points», skåre på FIQ og VAS-smerteskårer. Når Wood og medarbeidere foretok en undersøkelse av relasjonen mellom de påviste regionene med redusert dopaminaktivitet og de tidligere nevnte hjerneregionene, ble det funnet en negativ korrelasjon mellom opptak av FDOPA i insular cortex og pasientenes smerteskårer. Dette vil si at smerteskårer stiger når evnen til opptak av FDOPA synker (Wood et al., 2007).

Gitt at utvalget bestod av få deltagere, kan det kun trekkes forsiktige slutninger fra studien. Disse tyder dog på avvikende dopaminaktivitet blant pasienter med fibromyalgi. Det målte opptaket av FDOPA gir et mål på aktiviteten til enzymet DOPA decarboxylase. Dette enzymet spiller en sentral rolle i dopaminsyntesen og utgjør mellomtrinnet mellom FDOPA og fluorodopamine. Økt nivå av disse dopaminerge metabolitter (metabolites) er relaterte til økt metabolisme og forvaring (i nervcelleterminale) av dopamin i hjernen. Det reduserte opptaket av FDOPA kan være et tegn på redusert presynaptisk dopaminaktivitet, enten som et resultat av en degenererende prosess, slik som for eksempel tilfellet er blant pasienter med Parkinsons sykdom. Denne hypotesen støttes av studier blant denne siste pasientgruppen som har påvist redusert opptak av FDOPA ved PET-undersøknings (Wood et al., 2007).

En alternativ forklaring bak denne reduksjonen kan være at den skyldes en funksjonell reduksjon i den enzymatiske aktiviteten, uten å inkludere strukturelle eller nevralt avvik. Wood og medarbeidere konkluderer med at det per i dag ikke finnes empirisk

støtte til en degenerativ prosess i midthjernen (mesencephalon) blant pasienter med fibromyalgi. Dette fører forskerne til å tolke funnene i lys av avvikende ensymaktivitet, særlig DOPA-decarboxylase, som en sentral mekanisme (Wood et al., 2007).

Funn fra studier utført på dyr har påvist en relasjon mellom eksponering for kronisk stress og dopaminaktivitet i mesencephalon (mer spesifikt ventral tegmental area, VTA). Andre studier har påvist funn i form av relasjonen mellom redusert dopaminaktivitet i ventral tegmental area og en økning i smerteatferd (nociceptive behaviours) og utviklingen av hyperalgesi (i respons på mekanisk stimuli). Sammen har disse funnene ført Wood og medarbeidere til å se en kobling mellom fibromyalgi og de tilhørende smertesymptomene på den ene side og eksponering for kronisk stress og redusert dopaminaktivitet i ventral tegmental area på den andre side (Wood et al., 2007).

Wood og medarbeidere konkluderer med at funnene i henhold til redusert dopaminsyntese blant pasientgruppen kan knyttes opp mot flere av de kliniske kjennetegnene til pasientene. Særlig fokus retter de mot hjerneregioner som mottar signaler fra dopaminerge nevroner i hjernestammen. Det har for eksempel blitt påvist at mediale (medial) thalamus er involvert i en smertelindring, mediert gjennom dopamin (Wood et al., 2007).

En annen sentral struktur i smerteprosesseringen er ACC. Dette hjerneområdet er relatert til modulering av smerteopplevelsen, i form av inhibering og fremming av denne. Det har blitt funnet avvik i ACC blant pasienter med fibromyalgi, noe som knyttes til endringer i smerteprosesseringen (Robinson et al., 2011). Dopamin er involvert i aktiviteten i ACC, i form av fasilitering eller fremming av de nedgående smertebanene. Et vanlig funn blant pasienter med fibromyalgi er en økt aktivitet i de nedgående smertebanene som fremmer smerteprosessering og en samtidig hyperaktivitet i ACC, i respons på smertestimuli. Wood og medarbeidere ser for seg at dette kan relateres til den påviste reduksjonen i dopamin. Mekanismen er tenkt å begynne med en reduksjon i dopaminsyntese, som i sin tur fører til en hyperaktiv ACC og fremming av de fasiliterende nedgående smertebanene. Redusert dopaminnivå i ACC kan i tillegg føre til økt smerteprosessering i NMDA-reseptorene, gitt at dopamin har en inhiberende rolle (Wood et al., 2007).

Insular korteks er en annen hjernestruktur som involverer dopamin og har en sentral rolle i smerteprosesseringen. Mer spesifikt bidrar den dopaminerge aktiviteten i insular

korteks til å stimulere inhibitoriske GABA-internevroner og til å fasilitere nedgående smertemodulering. Dette samsvarer med den påviste reduksjonen i dopaminsyntese i Insular korteks blant pasientene, i tillegg til den påviste negative korrelasjonen mellom smerteskåre og dopaminopptak i dette hjerneområdet (Wood et al., 2007).

Wood og medarbeidere fant redusert opptak av FDOPA i hippocampus blant pasientgruppen. Til forskjell fra tilfellet med ACC og insular korteks, finnes det ikke en klar forklaring på rollen denne hjernestrukturen spiller i smertelindring. Forskerne tar utgangspunkt i at det på den ene siden er lokalisert NMDA-reseptorer i hippocampus og at disses aktivitet kan inhiberes gjennom dopamin, og derved resultere i redusert eksitatorisk aktivitet. På den annen side kan frigjøring av dopamin fra de såkalte D2-reseptorene indirekte bidra til redusert eksitatorisk aktivitet i hippocampus. Ifølge Wood og medarbeidere kan disse funnene tolkes som mulige forklaringsmekanismer bak hippocampus involvering i smertelindring og dopaminaktivitet (Wood et al., 2007).

I en oppfølgingsstudie rettet Wood og medarbeidere seg mot å undersøke koblingen mellom den reduserte volum i grå substans og dopaminaktiviteten, påviste blant pasienter med fibromyalgi. Forskerne tok utgangspunkt i begynnende empirisk støtte for at dopamin er involvert i å fremme «nevronal integrity», det vil si at det har en beskyttende effekt på nevronene. Dette gjelder i særlig grad i de hjerneregionene hvor det er blitt påvist endringer i grå substans volum blant pasienter med fibromyalgi. Det primære målet med studien var å bygge videre på sine tidligere funn rundt redusert grå substans volum blant pasienter med fibromyalgi og videre undersøke korrelasjonen mellom grå substans volum og dopaminnivå. Studien inkluderte en kontrollgruppe og en gruppe pasienter med fibromyalgi. For å undersøke sin hypotese tok forskerne i bruk funn fra en fMRI-undersøkelse, i tillegg til resultatene fra en studie basert på PET-metodikk. Disse funnene ble analyserte ved bruk av Voxel-basert morfometri, en hjerneavbildningsteknikk som muliggjør analysen av forskjeller mellom ulike hjerneområder (Wood, Glabus, Simpson & Patterson 2nd, 2009).

Når Wood og medarbeidere analyserte resultatene ble det påvist en signifikant reduksjon i grå substansvolum i parahippocampal gyrus billateralt, høyre PCC og venstre ACC. Det ble også funnet redusert grå volum substans i insula billateralt og venstre mediale (middle) CC og høyre ACC, selv om disse ikke var statistisk signifikante. I tillegg ble det funnet en positiv korrelasjon mellom dopaminmetabolisme i ventral tegmental area og grå substans volum. Ventral tegmental area mottar signaler

fra et flertall kortikale og limbiske strukturer. Den reduserte grå substans volumet gjaldt i særlig grad i parahippocampal gyrus bilateralt og i venstre pregenual korteks (Wood et al., 2009).

På grunnlag av funnene trekker forskerne flere slutninger rundt koblingen mellom symptomene som kjennetegner pasientgruppen og hjerneregionene med påvist redusert grå substans volum. Særlig fokus retter de mot endringene i hippocampus, ACC og PCC. Det tette nettverket som involverer hippocampus, parahippocampal gyrus og perirhinal korteks er sentralt i henhold til flere kognitive funksjoner. Avvik i disse strukturene tenkes være bidragende faktorer til de påviste kognitive symptomene (hukommelse) og perseptuelle avvikene (vansker med dybdesyn, skille mellom figur/bakgrunn (figure/ground) og fokusert syn- og oppmerksomhet) som pasientene opplever (Wood et al., 2009).

Når det gjelder de ulike delene av CC, finnes det god empirisk støtte for at disse hjerneregionene er involverte i smerteprosesseringen. Videre tyder funn fra studier på flere pasientgrupper med kronisk smerte som fremste kjennetegn (slik som fantomsmerter, fibromyalgi og migrene) på redusert grå substans volum i dette hjerneområdet. Dette hjerneområdet består av flere underregioner (substructures), som sannsynligvis er involverte i ulike fysiologiske prosesser (Wood et al., 2009).

Aktiviteten i ACC relateres til den affektive prosesseringen i respons på smertestimuli. Funnet tyder på at venstre paralimbic korteks, som inkluderer ACC, er involvert i angst som stammer fra forventet smerte (anticipatory anxiety). I tillegg tenkes ACC å være involvert i både reguleringen av aktiviteten i det sympatiske nervesystemet og HPA-aksen. Gitt at HPA-aksen er relatert til en respons på fysisk og mental stress og at pasientene med fibromyalgi har påvist en redusert terskel i henhold til mestring av slik eksponering, har det blitt foreslått en kobling mellom avvik i ACC og pasientenes funksjon i det autonome nervesystemet (Wood et al., 2009).

De bakre delene av CC, det vil si PCC, er assosiert med hukommelse. PCC inngår i et nettverk med tette koblinger opp imot mediale prefrontale korteks og mediale temporallappen. Den fremste funksjonen er å integrere informasjon relatert til oppmerksomhet og eksekutive funksjoner med den relatert til erindringer og assosiasjoner. For eksempel er det påvist en relasjon mellom endringer i denne hjerneregionen og fra lett kognitiv svikt til alvorlig hukommelsestap, avhengig av

graden av skade. Dette har ført til hypotesen at de påviste endringene i PCC blant pasientene med fibromyalgi kan forklare en del av de påviste kognitive symptomene, som kjennetegner pasientgruppen (Wood et al., 2009).

Wood og medarbeidere konkluderer med at funnene gir videre empirisk støtte til strukturelle hjerneavvik blant pasienter med fibromyalgi. Videre tyder resultatene på at den avvikende dopaminmetabolismen kan være en bakenforliggende faktor til de påviste endringene i grå substans volum. Når det gjelder relasjonen mellom dopaminnivå og grå substans volum konkluderer Wood og medarbeidere med at det på grunnlag av funnene ikke er mulig å trekke klare slutninger rundt kausalitet, men at funnene gir begynnende empirisk støtte for endogen/naturlig dopaminaktivitet som sentral i vedlikehold og fremming av nevronal integritet eller fungering (integrity) (Wood et al., 2009).

2.10.6 Aktivitet i insular korteks

Ichesco et al. (2014) rettet seg også mot å sammenligne en kontrollgruppe og en gruppe pasienter med fibromyalgi. De tok på lik linje som Jensen et al. (2012) i bruk fMRI for å undersøke koblingen mellom pasientenes smerter og grad av aktivitet mellom IC (insular cortex) og CC (cingulate cortex), målt ved «resting state», altså ikke i respons på et spesifikt stimuli (Ichesco et al., 2014).

IC og CC er sentrale hjerneregioner både i henhold til homeostatiske, emosjonelle og sensorimotoriske (sensorimotor) funksjoner, gjennom integrering av informasjon fra flere modaliteter. Valget av å fokusere på aktiviteten i disse to regionene var grunnlagt i funn som har påvist disses sentrale involvering i smerteperspsjon, i tillegg til andre funksjoner som oppmerksomhet, beslutningstaking (decision making), selvgyenkjennelse (self recognition) og tidsperspsjon. Videre har det blitt foreslått at integrasjonen mellom smertesignalet (interoceptive input) og dets emosjonelle betydning avhenger av koblingene mellom de fremre (anterior) delene av IC og ACC. Systemet som involverer de mediale (middle) og bakre delene av IC og den mediale (middle) regionen av CC er derimot relatert til «overvåking av omgivelsene» (environmental monitoring) og valg av respons på inkommende stimuli (respons selection) (Ichesco et al., 2014).

Også i henhold til smerteperspeksjon er det foreslått ulike funksjoner til de ulike strukturene og disses delregioner. Den bakre delen (posterior) av IC, som del av den laterære (lateral) smertebanen, sammen med primære- og sekundære somotasensoriske korteks, har sentrale roller i henhold til smertenivå og intensitet, lateralisering (laterality) og «somatotopy» (ulike kroppsdele representert i spesifikke områder i S1). De fremre (anterior) delene av IC, derimot, er involvert i smertens emosjonelle dimensjon og læring. Anterior IC former del av den mediale smertebanen og er koblet til ACC (Ichesco et al., 2014).

I en tidligere studie hadde forskergruppen funnet en økt aktivitet mellom insula og det såkalte «default mode network» blant pasienter med fibromyalgi, selv i «hvilestatus», og at endringer i denne var relatert til pasientenes grad av smerter. I den aktuelle studien ønsket Ichesco et al. å undersøke nærmere aktiviteten mellom ulike IC-regioner ved «hvilestatus», i tillegg til relasjonen mellom grad av kobling og nåværende smerte (Ichesco et al., 2014).

Resultatene fra fMRI skanningen, hvor 18 pasienter med fibromyalgi ble sammenlignet med en kontrollgruppe bestående av 18 friske kontroller, viste forskjeller i aktiviteten til de to gruppene. Sammenlignet med kontrollgruppen, ble det funnet tettere koblinger (greater connectivity) mellom både de fremre (anterior), mediale (middle) og bakre (posterior) regionene av IC og CC, blant pasientgruppen. Videre ble det påvist en positiv relasjon mellom redusert smerteterskel og grad av kobling mellom IC og CC blant pasientene med fibromyalgi, hvor en tettere kobling mellom regionene ble assosiert med en lavere smertetoleranse (Ichesco et al., 2014).

Det ble i tillegg til den økte koblingen mellom hjerneområdene blant pasientene påvist en lateraliseringsforskjell mellom kontrollgruppen og pasientgruppen. Mer spesifikt ble det funnet større aktivitet på høyre side blant pasientene, mens det var venstresidig aktivitet som dominerte blant kontrollgruppen. Dette knyttet Ichesco og medarbeidere opp mot tidligere funn som har påvist en lateralisering av smerteprosesseringen til høyre hjernehemisfære. Det har blitt funnet en assosiasjon mellom smerteperspeksjon og sensitivitet og involvering av høyre hemisfære. Det som derimot ikke fremgår klart fra studien er hvis disse forsterkede koblingene var tilstede før utviklingen av smertene eller hvis de er resultatet av pasientenes langvarige smerter. For eksempel fremkom det funn som tyder på utviklingen av «nye koblinger» mellom høyre sides IC og CC, samtidig som «tap» av andre koblinger. Dette sistnevnte funnet kan synes indikere at

koblingene i høyre hemisfære har blitt forsterkede gjennom pasientenes langvarige smerter (Ichesco et al., 2014).

Funnene i henhold til aktiviteten i IC og CC blant pasientgruppen kan kun si noe om relasjonen strukturene imellom. Det er ikke mulig å på grunnlag av funnene si noe om retningen av påvirkningen dem imellom, altså om smertesignalene sendes fra IC til CC eller omvendt, eller om det er en tredje «konfunderende» region som påvirker aktiviteten i begge (Ichesco et al., 2014).

Forskergruppen tar funnene som empirisk støtte for avvikende «hvilestatus»-koblinger mellom IC og CC, i tillegg til andre strukturer involverte i smerteperspeksjon og modulering, blant pasienter med fibromyalgi. Videre spekulerer de i at disse avvikene er relaterte til pasientenes opplevelse av kronisk smerte. Denne hypotesen er grunnlagt i studier som har påvist økt blodgjennomstrømning bilateralt i insula, etter en smertefull injeksjon. Pasientgruppens høye nivå av aktivitet, selv når ingen smertestimuli blitt påført, tenkes kunne forklare pasientenes utbredte smerter, som ikke kan forklares gjennom medisinske testresultat (Ichesco et al., 2014).

2.10.7 Avvikende blodgjennomstrømning i hjernen

Montoro, Duschek, Muñoz Ladron de Guevara, Fernandez-Serrano og Reyes del Paso (2014) utførte en studie hvor de tok i bruk fTCD (functional transcranial Doppler sonography) for å sammenligne den cerebrale blodgjennomstrømningen blant en kontrollgruppe og en gruppe pasienter med fibromyalgi. Forskergruppen rettet seg mot å undersøke relasjonen mellom den målte blodgjennomstrømningen og resultatene på en matematisk test. De var særlig interesserte i assosiasjonen mellom pasientgruppens prestasjon på testen og det påviste blodgjennomstrømningsmønsteret (Montoro, Duschek, Muñoz Ladron de Guevara, Fernandez-Serrano & Reyes del Paso, 2014).

Funn fra tidligere studier har vist redusert kognitiv kapasitet blant pasienter med fibromyalgi. De mest forekommende symptomene av kognitiv type er konsentrasjonsvansker, «mental treghet», tap av ordforråd/vansker med å finne rett ord og hukommelsesvansker. I tillegg til pasientenes egne beskrivelser av disse symptomene, støttes de videre opp mot funn fra nevropsykologiske tester. Pasienter med fibromyalgi skårer gjennomsnittlig lavere på tester som krever selektiv

oppmerksomhet, arbeids-, semantisk-, -implisitt, og episodisk hukommelse, eksekutiv-kontroll/eksekutive funksjoner og kognitiv prosesseringshastighet (Montoro et al., 2014).

Når det gjelder årsaksforklaring bak pasientenes kognitive begrensninger finnes det empirisk støtte for at smerteprosesseringen har en sentral rolle, gjennom å agere som en oppmerksomhetskrevende tilstand og derved agerer som en interfererende eller forstyrrende variabel, ved å aktivere strukturer som også er sentrale i kognitiv prosessering. Det er spesielt prefrontale korteks og cingulate korteks som det har blitt fokusert på, gitt at disse aktiveres både ved smerteprosessering og ved utføring av kognitivt krevende oppgaver. Denne hypotesen støttes videre av studier som har påvist en positiv assosiasjon mellom grad av smerte (smerteintensitet) og grad av kognitive begrensninger (Montoro et al., 2014).

Det finnes empirisk støtte for at evnen til å øke hjernens blodgjennomstrømning ved kognitivt krevende oppgaver er sentral i henhold til den kognitive prestasjonen (cognitive performance) ved disse. Koblingen mellom nevralt aktivitet og cerebral blodgjennomstrømning har vært kjent siden over et århundre tilbake. Studier har funnet en positiv assosiasjon mellom økt blodgjennomstrømning og prestasjon på de kognitive oppgavene. Det har også blitt påvist at en redusert økning fører til lavere prestasjoner. Sammen tyder dette på at det er av sentral betydning for en god prestasjon at de involverte hjerneområdene oppnår en økt blodtilførsel (Montoro et al., 2014).

Det er i disse funnene som den brukte metoden, det vil si fTCD, er grunnlagt i. Metoden gjør det mulig å få et kontinuerlig mål på forandringer i blodgjennomstrømningen i de basale cerebrale arteriene, som har blitt assosiert med nevralt aktivering. Et flertall studier har funnet at fTDC er en god fremgangsmåte for å undersøke endringer i den cerebrale blodgjennomstrømningen, som skjer i løpet av kognitivt krevende oppgaver (Montoro et al., 2014).

Når kontrollgruppen ble sammenlignet med pasientgruppen ble det påvist forskjeller i den cerebrale blodgjennomstrømningen. Pasientene med fibromyalgi brukte lengre tid på å fullføre de matematiske oppgavene, sammenlignet med de friske kontrollene, og denne lavere prosesseringshastigheten oppstod i samsvar med en lavere økning i den cerebrale blodgjennomstrømningen (Montoro et al., 2014).

Blant pasientene med fibromyalgi ble det funnet en relasjon mellom lengre reaksjonstid og høyt nivå av angst og smerteintensitet. Det fremkom også en negativ assosiasjon blant pasientene, hvor økt opplevd smerte ble funnet relatert til en redusert økning i blodgjennomstrømning. Grad av hypersomni ble derimot relatert til en reduksjon i antall riktige svar. Mange pasienter med fibromyalgi lider av komorbide søvnvansker, og dette funnet ble tatt som støtte for disse vanskenes konsekvenser i henhold til funksjonsnedsettelse (Montoro et al., 2014).

I tillegg til disse resultatene, ble det funnet en lateraliseringsforskjell mellom kontrollgruppen og pasientgruppen. Sammenlignet med kontrollgruppen, hvor det ble påvist en lateralisering til venstre hemisfære, ble responsen registrert i høyre hemisfære blant pasientene. Med tanke på oppgavens art, det vil si en matematisk oppgave, forventet forskerne å finne en lateralisering mot venstre hemisfære. Dette siden det finnes empirisk støtte for en lateralisering ved prosessering av denne typen stimuli (Montoro et al., 2014).

Tidligere studier har påvist en relasjon mellom prosessering av matematiske oppgaver og aktivering av venstresidige gyrus angularis (lokalisert i parietallappen), insular korteks (en dyptliggende struktur lokalisert i den laterale fissuren) og orbitofrontale korteks (lokalisert i frontal/panelappen), også i venstre hemisfære. Disse tidligere funnene og den påviste lateraliseringsmot høyre hemisfære blant pasientene, ved prosessering av den matematiske oppgaven, tyder på avvikende aktiveringsmønster, hvor aktivering skjer i strukturer som ikke er relevante for løsning av oppgaven. Montoro og medarbeidere ser funnene i lys av en forstyrrende eller interfererende effekt, grunnet at aktivering av irrelevante eller ikke oppgavespesifikke hjernestrukturer kan virke resurskrevende og derved minske ressursene for korrekt prosessering av oppgaven (Montoro et al., 2014).

Videre kan funnene sies å understøtte tidligere kliniske funn som har påvist at prosessering av smerte virker interfererende i henhold til prosessering av kognitivt krevende oppgaver. De hjerneregionene i høyre hemisfære som ble aktiverte i løsningen av den matematiske oppgaven, det vil si ventrale-mediale frontale korteks, mottar blodtilførsel fra ACA (anterior cerebral artery). Det er spesifikt i denne arterien blodgjennomstrømningen ble påvist økt blant pasientgruppen. Økt blodgjennomstrømning til regionene som avhenger av ACA har i andre studier blitt

påvist ved eksponering for smertestimuli, noe som tyder på en relasjon til hyperalgesi (Montoro et al., 2014).

Sammen tyder disse funnene på at pasientenes smerter, og derved økte blodgjennomstrømning til høyre ACA, kan virke resursnedsettende og gjøre at de har mindre kognitiv prosesseringskapasitet tilgjengelig for å løse oppgaven. Dette skyldes mest sannsynlig at kapasiteten ikke strekker til for å aktivere de venstresidige oppgavespesifikke områdene. Disse funnene i henhold til lateralisering kan videre støttes opp mot funn fra fMRI-studier, som har påvist en lateralisering av smerteprosessering til høyre hemisfære (Montoro et al., 2014).

Forskergruppen konkluderer med at de påviste forskjellene mellom kontrollgruppen og pasientgruppen gir empirisk støtte til at de påviste kognitive begrensningene blant pasientene er assosierte med avvik i den cerebrale blodgjennomstrømningen. Studien kan, ifølge Montoro og medarbeidere, gi innblikk i hvordan kognitiv prestasjon kan påvirkes av aktiviteten i fysiologiske prosesser i hjernen (Montoro et al., 2014).

2.10.8 Primære motor korteks og FM – smertemodulering?

Det har vært lagt mest fokus på avvik i de oppgående og nedgående smertebanene og de assosierte hjernestrukturene, når det gjelder å finne en forklaring på pasientenes smerter. Castillo-Saavedra og medarbeidere, derimot, tok utgangspunkt i primære motor korteks (M1), og rettet seg mot å undersøke koblingen mellom denne hjerneregionen og smertene til pasientene med fibromyalgi (Castillo-Saavedra, Mendonca & Fregni, 2014).

I tillegg til de primære hjerneområdene involvert i de sentrale smertebanene, finnes det empirisk støtte for at også M1, eller primære motor korteks, har en sentral rolle i vedlikehold og behandling av kronisk smerte. M1 har tette koblinger til både en flertall sensoriske grupper av nerveceller (nuclei) i thalamus og afferente (afferent) og efferente (efferent) nervefiber i ryggmargen, involverte i signalformidlingen (transmission) av smertestimuli og modulering av respons ved kontakt med smertestimuli. På den ene siden har det i flere studier blitt påvist uhensiktsmessig/avvikende plastisitet (maladaptive plasticity) i M1 blant pasienter med kronisk smerte. Det har for eksempel

blitt funnet en økning i kortikal eksitabilitet og en avvikende stor respons på inkommende sensorisk stimuli (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Videre empirisk støtte stammer fra studier utført på dyr, som funnet en analgesisk eller smertelindrende effekt, ved å modulere aktiviteten i denne hjerneregionen. Blant pasienter med fibromyalgi har den samme smertelindrende effekten blitt påvist i studier hvor M1 har blitt stimulert gjennom ikke-invasive (non-invasive) hjernestimulerings-teknikker. Dette funnet tyder på at primære motor korteks spiller en sentral rolle i de nevrane mekanismene bak pasientenes smerter (Castillo-Saavedra et al., 2014).

På grunnlag av disse empiriske funnene ønsket forskergruppen å undersøke rollen til M1 i fibromyalgi. De utgikk fra hypotesen at M1 er en sentral struktur i henhold til smertemodulering og at det går tette koblinger, i form av en feedbacksløyfe (feedback-loop), mellom primære motor korteks (M1) og andre strukturer involverte i smerteprosessering. Gitt kronisiteten som kjennetegner smertene til pasientene med fibromyalgi, tenker Castillo-Saavedra og medarbeidere at dette skyldes at koblingene mellom M1 og de sentrale smerteprosesserings-områdene ikke er tette nok til å virke smertelindrende. Denne hypotesen er relevant i henhold til utviklingen av nye behandlingsmuligheter for denne pasientgruppen. Mer spesifikt; det kan tenkes at atferdsmessige- og modulerings (modulatory) teknikker, som fremmer koblingene i dette nettverket kan, ved å fremme smertemodulering, virke smertelindrende på denne pasientgruppen (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Muligheten å forbedre behandlingstilbudet gjør dette til et relevant forskningsfelt. I tillegg er utviklingspotensialet stort, gitt at det per i dag ennå ikke finnes en klart formulert hypotese i henhold til rollen M1 spiller i fibromyalgi. Empiriske funn tyder på at M1 har en sentral rolle i kroniske smertelidelser, men den spesifikke mekanismen er ennå ikke forstått (Castillo-Saavedra et al., 2014).

For å undersøke sin hypotese rundt kronisk smerte og primære motor korteks, tok Castillo-Saavedra og medarbeidere utgangspunkt i forskningslitteratur/artikler som hadde sitt fokus på «baseline»endringer i M1-aktivitet (i «hvilemodus»), undersøkt gjennom hjerneavbildnings- og nevrofysiologiske teknikker. De inkluderte også empiriske studier som var rettede mot å undersøke effekten av M1-stimulering på pasienter med fibromyalgi sine smerter. Den gjennomgåtte litteraturen ble delt inn i to store kategorier, hvorav den ene bestod av studier rettede mot å undersøke M1-

aktiviteten i «hvilemodus», det vil si uten å bruke ytre stimuli, og i respons på smertestimuli. Den andre kategorien studier tok utgangspunkt i ikke-invasive (non-invasive) hjernestimuleringsteknikker og atferdsbaserte teknikker, for å fremme smertelindring og derved redusere smerten blant pasientene (Castillo-Saavedra et al., 2014).

I sin gjennomgang av studier rettede mot «baseline»-aktivitet i primære motor korteks blant pasienter med fibromyalgi forventet forskerne, ut ifra sin hypotese, å finne et avvikende aktiveringsmønster, og at dette skulle være tilstede både ved eksponering for smertestimuli og uten ekstern stimulering. Dette ville være i samsvar med funn fra tidligere studier som har påvist en forhøyet respons i M1 ved smertestimuli og en økning i «baseline excitability» i denne pasientgruppen. Den empiriske litteraturen viste at både hjerneavbildningsteknikker og stimuleringsteknikker, slik som TMS (transcranial magnetic stimulation), hadde blitt brukt som undersøkingsmetoder (Castillo-Saavedra et al., 2014).

TMS er en metode som gjør det mulig å måle den intrakortikale «excitability» i primære motor korteks. Ved bruk av denne metoden påviste Salermo et al. (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014) en signifikant reduksjon i cSP (cortical silent period), i tillegg til en reduksjon i lang ICI (interval intracortical inhibition), i pasientgruppen, sammenlignet med en frisk kontrollgruppe. Sammen tyder disse funnene på redusert inhibitorisk aktivitet i denne hjerneregionen, og en tilsvarende økning i nettverkets «excitability». Mhalla og medarbeidere (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014) påviste lignende funn i sin studie, hvor de tok i bruk TMS og sammenlignet en pasientgruppe med en kontrollgruppe (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Videre empirisk støtte for avvikende aktiveringsmønster i M1 blant pasienter med fibromyalgi stammer fra studier som har tatt i bruk hjerneavbildningsteknikker. Pujol et al. (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014), ved bruk av smertefullt trykkstimuli, og Cook et al. (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014), ved bruk av smertestimuli i form av varme, rettet seg mot å undersøke aktiviteten i M1 blant pasienter med fibromyalgi (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Funnene til begge forskergruppene påviste at pasientene med fibromyalgi, sammenlignet med den friske kontrollgruppen, viste en større økning i M1-aktivering. Denne økte aktiveringen ble funnet både ved eksponering for stimuli av en intensitet

som vanligvis forårsaker smerte, og ved stimuli som blant kontrollgruppen lå under intensitet/nivå for å forårsake smerte (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Ellingson og medarbeidere (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014) rettet seg mot å undersøke rollen M1 spiller i modulering av smerte. Deltagerne var en gruppe pasienter med fibromyalgi og studien gikk ut på å løse en kognitivt krevende oppgave, samtidig som de ble eksponert for et varmt smertestimuli. Deltagerne ble delt inn i en av to grupper, avhengig av hans/hennes nivå av fysisk aktivitet. Det ble påvist at pasientene med høyere nivå av fysisk aktivitet hadde lavere aktivering i M1 kontralateralt, ved eksponering for smertestimuli, sammenlignet med pasientene med en mer stillesittende livsstil. Videre ble det funnet en relasjon mellom økt smertemodulering blant de fysisk aktive pasientene og aktivering i M1 ipsilateralt, det vil si på samme side av kroppen som ble stimulert. Disse funnene ser i tillegg ut til å støtte tidligere resultat, som har påvist at fysisk trening kan virke smertelindrende på pasienter med kronisk smerte (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Castillo-Saavedra og medarbeidere tok utgangspunkt i studier som har funnet en relasjon mellom smertelindring og stimulering av M1, og forventet derfor å finne denne modulerende effekten på smerte i de empiriske studiene de gikk igjennom. Hypotesen de gikk ut ifra var at teknikker rettede mot å endre/fremme den modulerende aktiviteten i dette nevralt nettverket, ville lede til endringer i pasientenes smertepersepsjon- og prosessering. Et flertall ulike intervensjoner kan brukes til dette formålet, blant annet fysisk trening/terapi, «neurofeedback» trening ved bruk av SMR og ikke-invasive (non-invasive) hjernestimuleringsteknikker (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Det finnes empirisk støtte for at fysisk trening/terapi har en god effekt på pasienter med fibromyalgi, og at intervensjonen både bidrar til smertereduksjon og forhøyet livskvalitet. Den spesifikke mekanismen bak den gode behandlingseffekten er per i dag ikke fullt ut forstått, men Castillo-Saavedra og medarbeidere tenker seg at fysisk trening, ved å fremme aktiviteten i motor korteks, virker smertelindrende gjennom den resulterende økningen i modulerende effekt på inkommende smertestimuli. Økt modulerende effekt tenkes her relatert til en økning i nedgående inhibitorisk aktivitet (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Denne hypotesen støttes av funn fra en studie utført av Schwenkreis og medarbeidere (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014). De undersøkte effekten av høyintensitets

trening på den kortikale eksitabiliteten (excitability) og tok i bruk TMS. Etter en treningsøkt på 40 minutter ble det blant pasienter med fibromyalgi påvist en statistisk signifikant økning i ICI, sammenlignet med mål tatt i forkant av økten. Mekanismen bak denne effekten tenkes å være en økning i inhibitorisk aktivitet i M1, som i sin tur fører til økt inhibering av de nevralt nettverkene involverte i smerteprosessering (Castillo-Saavedra et al., 2014).

«Nevrofeedback» trening ved bruk av SMR (sensory motor rhythm) er en annen atferdsbasert teknikk som er relevant for å undersøke rollen til M1 i smerteprosessering. Kayiran og medarbeidere (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014) tok i bruk denne metoden i form av et treningsprogram med en varighet på åtte uker. De ønsket å sammenligne pasientenes grad av smerte før og etter intervensjonen. Studien påviste en signifikant smertereduksjon blant pasientene som fullførte behandlingen og en tilsvarende økning i SMR. Økningen i SMR ble registrert som økt aktivitet i somatosensoriske korteks. SMR, på 12-15 Hz, er assosiert med inhibering eller undertrykkelse (suppression) av «sensorimotor afferent gating». En økning i SMR tenkes relatert til en inhibitorisk effekt på thalamus. SMR er assosiert med aktivitet i det sensorimotore korteks eller hjernebarken, i form av en inhibitorisk mekanisme av videre prosessering. Funnene til forskerne tyder på at økningen i lav-intensitet/amplitude, inhibitoriske bølger (rhythms) i M1, i form av økt SMR, er årsaken til den påviste smertereduksjonen (Castillo-Saavedra et al., 2014).

En tredje teknikk som har blitt brukt for å stimulere primære motor korteks med formålet å lindre smerten til kroniske smertepasienter er ikke-invasive (non-invasive) hjernestimuleringsteknikker. Funn fra studier som har tatt i bruk slike metoder kan gi en innblikk i og større forståelse for rollen M1 spiller i vedlikehold og behandling av kroniske smertetilstander. Mhalla og medarbeidere (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014) utførte en studie hvor de stimulerte primære motor korteks ved bruk av TMS på en gruppe pasienter med fibromyalgi. Det ble påvist en signifikant økning i ICI blant pasientene i behandlingsgruppen. Denne økningen var assosiert med en reduksjon i pasientenes opplevde smerter. Castillo-Saavedra og medarbeidere tar dette funnet som en støtte til sin hypotese, siden smertereduksjonen stammet fra modulering av aktiviteten i M1, og derved eksitabiliteten (excitability) i dette nettverket (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Videre støtte for hypotesen stammer fra studier som har tatt i bruk en annen stimuleringssteknikk, kalt tDCS (transcranial direct current stimulation). Fregni og medarbeidere var de første til å ta i bruk denne metoden i behandlingen av kronisk smerte. Studier utført ved bruk av tDCS har bidratt til empirisk støtte for M1 som en sentral smertemodulerende struktur, sammenlignet med andre, nærliggende strukturer (Castillo-Saavedra et al., 2014).

For eksempel ble det påvist at stimulering av DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) ikke førte til en reduksjon i pasientenes smerter. Andre forskergrupper, slik som Valle og medarbeidere (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014) kom frem til samme konklusjon/resultat i sin studie. Sammen tyder disse funnene på at smertelindring kun oppnås når elektrodene blir plassert på en slik måte at M1 stimuleres, men ikke når stimuleringen unngår denne regionen og isteden fokuserer på andre, nærliggende strukturer. Disse studiene gir videre støtte til hypotesen om at mekanismen bak pasientenes reduserte smerte er assosiert med økt aktivering (excitability) av M1 (ved bruk av høyfrekvens stimuli) (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Burgmer et al. og Loggia et al. (referert i Castillo-Saavedra et al., 2014) påviste ytterligere empirisk støtte for M1 som en sentral hjerneregion i smertemodulering. Disse forskergruppene undersøkte relasjonen mellom forventet smerte (pain anticipation), smertestimulering (eksponering for smertestimuli) og aktivering i M1 blant pasienter med fibromyalgi og en frisk kontrollgruppe. Resultatene påviste en, blant kontrollgruppen, sammenlignet med pasientgruppen, større aktivering i M1 både ved forventet smertelindring og ved forventet smerte (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Det finnes empirisk støtte for relasjonen mellom fibromyalgi og de relaterte smertene og avvikende aktivitet i hjerneregionene involverte i smertepersepsjon- og modulering. Disse avvikende aktiveringingsmønstrene står sannsynligvis bak pasientenes påviste senkede terskel i henhold til varme (thermal), mekanisk og elektrisk type stimuli, i form av en lavere smerteterskel og overfølsomhet. Funnene til den gjennomgåtte empiriske litteraturen viser i tillegg at primære motor korteks kan, ved stimulering, virke modulerende og smertelindrende på denne pasientgruppen. Dette tyder på at M1 spiller en sentral rolle i smertemoduleringen, selv om den spesifikke mekanismen bak effekten ikke er helt forstått (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Castillo-Saavedra og medarbeidere konkluderer med at den påviste støtten for M1 som en viktig smertemodulerende struktur, er av betydning. Smertene til pasientene med fibromyalgi er per i dag utfordrende å behandle og den påviste koblingen mellom M1 og smertelindring, altså en økt forståelse for de patofysiologiske mekanismene bak tilstanden, kan fremme utviklingen av nye behandlingsmuligheter. Forskergruppen ser for seg at en kombinasjon av fysisk trening og ikke-invasive (non-invasive) stimuleringsmetoder sammen vil virke fremmende på den modulerende aktiviteten i M1 og derved smertelindrende på pasienter med kroniske smerter (Castillo-Saavedra et al., 2014).

2.10.9 Forventning av smerte og de nevralt responsene

Supraspinale (høyere-ordens) prosesser, slik som katastrofetanker rundt smerte eller smerteforventning, kan ha en nedgående (top-down) effekt på de spinale og nevralt (i hjernen) smertebanene, og føre til en økning i smerteprosesseringen. Det finnes begynnende empirisk støtte for at slike tankemønstre og kognitive prosesser spiller en rolle bak smertene pasienter med fibromyalgi opplever. Det står ikke klart hvis dette er unikt blant denne pasientgruppen, eller også oppstår ved andre, kroniske smertelidelser (Brown, El-Deredy & Jones, 2014).

Studier rettede mot å finne en årsaksforklaring bak fibromyalgi har vært sentrert rundt avvik i smertebanene og det SNS. Disse har ført til empirisk støtte for avvik i smerteprosesseringen i ryggmargen og i de nedgående inhibitoriske smertebanene. De sistnevnte avhenger av aktivitet i både ryggmargen og smerteprosessering fra sentrale hjerneregioner (Brown et al., 2014).

Utviklingen av hjerneavbildningsteknikker har gjort det mulig å påvise en blant pasienter med fibromyalgi, sammenlignet med friske kontroller, økt respons på smertestimuli. Både «central augmentation» og redusert inhibisjon kan tenkes ligge bak disse funnene. Videre har det blitt påvist en relasjon mellom katastrofale tanker rundt smerte og en økt aktivitet i hjerneregionene involverte i smerteforventning. Det finnes også empirisk støtte for en økning i opplevd smerte og aktivisering av smertebanene, som følge av katastrofetanke rundt smerte og nivå av forventet smerte (Brown et al., 2014).

Brown og medarbeidere utførte en studie hvor de undersøkte nedgående (top-down) prosessering ved å måle «anticipation-evoked-potentials» og de aktiverte hjerneregionene. Responsen ble målt i forkant av eksponering for et smertestimuli, i form av laserprodusert varme, og deltagerne var en gruppe pasienter med fibromyalgi, en gruppe pasienter med OA (osteoarthritis), i tillegg til en frisk kontrollgruppe (Brown et al., 2014).

Forskerne tok i bruk EEG (electroencephalography) for å sammenligne smerteprosesseringen i det SNS blant de tre gruppene. Særlig fokus lå på å undersøke de aktiverte regionene ved forventning og opplevelse av smerte. Valget av metode, det vil si EEG, var grunnlagt i fordelene denne metoden har sammenlignet med andre avbildningsteknikker, slik som for eksempel fMRI. EEG muliggjør en høy tidsoppløsning (temporal resolution) og et presist mål på hjerneaktiviteten. Denne metoden gjorde det mulig å måle og lokalisere hjerneaktiviteten kort før eksponering for smertestimuli, og derved måle den nevralt responsen assosiert med smerteforventning (Brown et al., 2014).

Funn fra tidligere studier utført av Brown og medarbeidere har påvist en relasjon mellom hjerneregioner involverte i smerteprosessering og en respons kort før smerteeksponering. Denne responsen har blitt koblet til smerteforventning og korrelerer med både grad av opplevd smerte og forventet smertenivå. Dette har ført forskerne til å tolke responsen som et godt mål på hjernens forberedelse for smerte. Med grunnlag i disse funnene gikk Brown og medarbeidere ut ifra hypotesen at pasientene med FM og OA, sammenlignet med kontrollgruppen, ville påvise avvik i de nevralt nettverkene involverte i smerteforventning. I henhold til de spesifikke regionene, ble det særlig fokusert på insular-, mid-cingulate-, og dorsolateral prefrontal korteks, det vil si de strukturene som har blitt relaterte til økt aktivering ved smerteforventning (Brown et al., 2014).

I henhold til klinisk smerte, katastrofetanker rundt smerte og angst, ble det påvist høyere skårer blant begge pasientgruppene, sammenlignet med kontrollgruppen. Videre ble det påvist at pasientene med FM hadde smerte ved flere «tender points», sammenlignet med både pasientene med OA og kontrollgruppen. Ved dataanalysen fant forskerne en, blant pasientene med fibromyalgi, sammenlignet med de andre to gruppene, økt aktivering av insular korteks. Denne ble påvist ved en lik for alle gruppene smerteintensitet og var positivt korrelert med pasientenes egne beskrivelser av smertenivå og opplevde smerte.

Det ble i tillegg påvist en redusert aktivitet i DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) i forkant av eksponering for smertestimuli. Dette ble koblet til en forventningsrespons og var relatert til lavere nivå av psykologisk mestring (Brown et al., 2014).

Brown og medarbeidere sammenlignet de tre deltakergruppene i henhold til aktiverte hjerneregioner. Blant pasientene med fibromyalgi ble det i forkant av eksponering av smertestimuli funnet en økt aktivering i insular korteks bilateralt, i tillegg til i høyre hemisfæres inferior temporal gyrus. Det ble på den annen side påvist en redusert aktivering, sammenlignet med kontrollgruppen, i frontale og parietale hjerneregioner, slik som venstre kontralaterale postcentral gyrus, venstre hemisfæres superior frontal gyrus/SMA (supplementary motor area) og venstre middle frontal gyrus/DLPFC (dorsolateral prefrontal cortex) (Brown et al., 2014).

Det ble påvist en positiv relasjon mellom aktivitet i venstre hemisfæres insular korteks i forkant av smertestimuli, grad av klinisk smerte og antall ømme «tender points». Denne relasjonen ble funnet selv når forskerne tok hensyn til angstnivå og katastrofetanker rundt smerter. Dette gjorde det mulig for forskerne å utelukke disse som konfunderende variabler og å konkludere med at relasjonen mellom klinisk smerte og aktivitet i insular korteks ikke skyldes faktorer relaterte til mestringsstrategier (Brown et al., 2014).

Brown og medarbeidere tolker det påviste aktiveringsmønsteret i forkant av smertestimuli, funnet blant begge pasientgruppene, som støtte for mulige nevrale mekanismer bak kronisk smerte. Den påviste økte aktiveringen i venstre hemisfæres insular korteks, funnet blant pasientene med fibromyalgi, var positivt assosiert med antall «tender points» og grad av opplevd smerte. Den samtidige, sammenlignet med kontrollgruppen, reduserte aktiveringen i venstre DLPFC, superior frontal- og postcentral/primære somatosensoriske korteks (det vil si i de frontoparietale regionene), i forkant av smertestimuli, ble relatert til lavere evne til å mestre smerten (Brown et al., 2014).

Den påviste relasjonen mellom aktivering i insular korteks, antall «tender points» og grad av smerte førte forskerne til hypotesen at avvikende insulaaktivering er sentral bak pasientenes smerter. Mer spesifikt tolker de funnene i lys av insular korteks som del av en mekanisme bak både smerte og ømhet og at dette kan påvises i andre kroniske smertetilstander, altså ikke er spesifikt ved fibromyalgi. Denne hypotesen støttes av andre forskergrupper, som har foreslått at mekanismene bak fibromyalgi ikke

nødvendigvis er unike for denne lidelsen, men heller skyldes nevralt mekanismer som også er tilstede ved andre kroniske smertetilstander (Brown et al., 2014).

Det finnes empirisk støtte for at aktivering av insular korteks er sentral både i henhold til respons på smertestimuli og ved fravær av ytre stimulering, blant pasienter med fibromyalgi. Funnene i den aktuelle studien bidrar til videre støtte for at økt aktivering i insular korteks i forkant av stimuluseksponering er funksjonelt viktig. Aktiviteten i insular korteks er sannsynligvis relatert til nedgående eller såkalte nedgående (top-down) prosesser, slik som forventninger, som har evnen til å modulere smerteopplevelsen. Insular korteks er involvert i «aversive conditioning», det vil si en prosess som øker den opplevde smerten og senker terskelen for å reagere med frykt/redsel på inkommende stimuli, gitt at det omhandler en læringsprosess hvor straff eller annen form for uønsket stimuli brukes for å forhindre uønsket atferd. Insular korteks er tett knyttet til strukturer i mediale temporallappen og sammen bidrar disse til negative forventninger i henhold til smerte og andre uønskede eller frastøtende (aversive) stimuli. Brown og medarbeidere konkluderer med at de påviste funnene er i tråd med insular korteksaktivering bak pasientenes ømhet, i form av «tender points» og økte smerteopplevelse. Mekanismen er tenkt å være i form av en nedgående effekt (top-down) (Brown et al., 2014).

I tillegg til disse påviste gruppeforskjellene i aktivitet i insular korteks, ble det funnet avvikende aktiveringsmønster i frontoparietale strukturer blant pasienter med fibromyalgi, sammenlignet med kontrollgruppen. Mer spesifikt; pasientene med fibromyalgi aktiverte, i mindre grad enn kontrollgruppen, DLPFC og SMA (supplementary motor area) i venstre hemisfære. Disse hjerneregionene har blitt relaterte til og er sannsynligvis involverte i psykologiske mestrings/håndteringsstrategier. Denne funksjonen støttes opp av funn fra studier som har påvist ulike aktiveringsmønster i supplementary motor area (SMA) i forkant av stimuluseksponering, blant pasienter med fibromyalgi og en frisk kontrollgruppe. Det har blitt påvist en negativ korrelasjon mellom aktivering av SMA og pasientenes grad av opplevd smerte (Brown et al., 2014).

I en tidligere studie fant Brown og Jones (referert i Brown et al., 2014) at pasienter med FM og OA, etter å ha deltatt i en ikke-farmakologisk eller psykologisk intervensjon, påviste redusert deaktivering, det vil si økt aktivering, i DLPFC i venstre hemisfære i forkant av eksponering for et smertefullt stimuli. Sammen tyder disse funnene på at

aktivering i venstre DLPFC i forkant av stimuluseksponering er involvert i evnen til å håndtere smerten på en adaptiv og god måte. En reduksjon i denne aktiveringen er videre relatert til katastrofetanker rundt smerte og angst blant pasientene (Brown et al., 2014).

DLPFC er tett koblet mot andre hjernestrukturer, slik som insular korteks og amygdala. Sammen bidrar interaksjonene disse strukturene imellom til å dempe den emosjonelle responsen på opplevd smerte, gjennom en modulerende effekt på prosesseringen av «fear-conditioning», det vil si innlæring av assosiasjonen mellom noe smertefullt eller vondt og en bestemt kontekst eller stimuli. Når det gjelder den spesifikke funksjonen til DLPFC, tyder funn på at denne hjernestrukturen former del av et eksekutivt kontrollnettverk, og har en sentral rolle i inhibering av negative emosjonelle responser. Mekanismen bak denne inhibitoriske effekten er tenkt å være «cognitive reappraisal», det vil si en emosjonell reguleringsstrategi i form av reevaluering av situasjonen (Brown et al., 2014).

Til forskjell fra et flertall andre empiriske studier, fant Brown og medarbeidere ingen signifikante gruppeforskjeller i henhold til smerteterskel. Dette var gjeldende både i henhold til grad av stimulusintensitet nødvendig for å oppleve moderat smerte, og amplituden på den resulterende P2-bølgen. P2-bølgen, målt ved bruk av EEG, er et mål på hjerneaktiviteten 500 ms etter eksponering for smertestimuli, og brukes som et mål på smerteresponsen. Dette står i kontrast med funn fra andre studier som har funnet en senket smerteterskel blant pasienter med fibromyalgi, sammenlignet med en frisk kontrollgruppe. Brown og medarbeidere tolker den manglende gruppeforskjellen som en effekt av studiens metode, som ikke var rettet mot å spesifikt undersøke gruppeforskjeller i smerteterskel (Brown et al., 2014).

Videre anmerker forskerne at det på grunnlag av funnene ikke er mulig å skille mellom effekten av en generell forventning og en spesifikk effekt av smerteforventning. Dette fører Brown og medarbeidere til å konkludere med at resultatene kan skyldes generelle forventningseffekter, og ikke nødvendigvis forventninger relaterte til smerte. Forskerne understreker betydningen av dette skillet, særlig i henhold til behandling og dennes fokus. Mer spesifikt mener de at hvis fremtidige studier kan påvise hvilken type forventninger det omhandler, kan behandlingen bli bedre tilpasset pasientene og utfallet bedre. Spørsmålet gjelder hvis psykologisk behandling bør rettes mot negative forventninger i henhold til smerte, det vil si katastrofetanker rundt smerte, eller mer

generelle positive og negative forventninger, ikke begrensede til smerte (Brown et al., 2014).

Oppsummerende påviser funnene til Brown og medarbeidere avvikende responser blant pasienter med både FM og OA, i forkant av eksponering for smertestimuli. Dette fører forskerne til hypotesen om felles hjernemekanismer bak de kroniske smertene som kjennetegner begge tilstandene. Det avvikende aktiveringsmønsteret i insular korteks og i de frontoparietale hjernestrukturane tyder på henholdsvis en mekanisme bak en forhøyet smerteopplevelse og en redusert evne til å håndtere denne (Brown et al., 2014).

3 Diskusjon og konklusjon

I studien til Ichesco og medarbeidere ble det ved bruk av fMRI funnet tettere koblinger mellom de fremre-, mediale-, og bakre regionene av IC og CC blant pasientene med fibromyalgi. Dette aktiveringsmønsteret var videre positivt korrelert med pasientenes smerteterskel. Sammenlignet med kontrollgruppen, var aktiveringen i større grad lateralisert til høyre hemisfære blant pasientene (Ichesco et al., 2014).

Med grunnlag i disse funnene kan det trekkes et flertall slutninger. Gitt at det påviste aktiveringsmønsteret, med økt aktivering mellom IC og CC, i høyre hemisfære, var relatert til fremveksten av «nye koblinger» og et samtidig tap av andre nevralt koblinger, gir det empirisk støtte til smertesystemets plastisitet. Dette endrede aktiveringsmønsteret stammer sannsynligvis fra pasientenes langvarige smerter og Ichesco og medarbeidere relaterer det til smertenes kronisitet.

Det samme lateraliseringsmønsteret blant pasientene med fibromyalgi ble påvist i studien til Montoro og medarbeidere i disses undersøkelse av den cerebrale blodgjennomstrømningen ved utføring av en matematisk oppgave. Ved bruk av fTDC ble det funnet større, sammenlignet med kontrollgruppen, aktivering av høyresidige strukturer ved utføring av oppgaven. Disse strukturer var atypiske i henhold til løsning av denne typen oppgaver, noe som førte forskerne til hypotesen om at pasientenes aktivering av smerterelaterte strukturer virket resurskrevende og derved interfererende ved utføring av oppgaven, i tillegg til en forklaringsmekanisme bak de kognitive symptomene som kjennetegner pasientgruppen (Montoro et al., 2014). Avvikene i stimulusprosesseringen mellom kontroll- og pasientgruppe tyder på videre empirisk

støtte for smertesystemets plastisitet, i motsetning til å være «hard wired». Den påviste lateraliserings mot høyre hemisfære, påvist ved bruk av både fMRI og fTDC, støttes opp av tidligere studier som har påvist en lateralisering av smerteprosesseringen til høyre hjernehemisfære, i tillegg til aktivering av høyre hemisfære og smertesensitivitet og persepsjon (Ichesco et al., 2014).

Andre funn som støtter hypotesen om uhensiktsmessige plastiske endringer blant pasienter med kronisk smerte stammer fra studien til Castillo-Saavedra og medarbeidere, med fokus på rollen til M1 i pasientenes smerter. Forskerne utgikk fra hypotesen om at primære motor korteks spiller en sentral rolle i den nedgående smertemoduleringen, og at det blant pasienter med kroniske smerter ikke er tette nok koblinger mellom M1 og andre smerterelaterte strukturer til å virke smertelindrende (Castillo-Saavedra et al., 2014).

Brown og medarbeidere tok i bruk EEG, for å undersøke hjerneaktiviteten blant en pasient- og en kontrollgruppe, i forkant av eksponering for et smertestimuli. Hensikten var å undersøke effekten av katastrofetanker og mestringsstrategier på den endelige smerteopplevelsen. De hadde i forkant av studien gått igjennom litteratur med påvist empirisk støtte for at kognitive variabler, slik som forventninger, kan bidra til en reduksjon eller en økning i opplevd smerte. Forskernes funn i henhold til økt aktivering i hjerneregionene involvert i smerteprosessering, og redusert aktivering av områdene som relaterer til mestringsstrategier, blant pasientgruppen, ble tatt som empirisk støtte for at dette aktiveringsmønsteret kan forklare hvorfor pasientene opplever en sterkere enn gjennomsnittlig smerteopplevelse, og samtidig en redusert evne til å håndtere denne (Brown et al., 2014).

Dette funnet kan knyttes opp mot effekten og inkluderingen av psykologisk behandling, blant de kliniske retningslinjene i henhold til behandling av pasienter med fibromyalgi, og det er dette funnet som kan sies være mest direkte relevant for den kliniske psykologens arbeid. Mer spesifikt er det CBT som blir brukt og anbefalt. Denne behandlingsformen retter seg mot pasientenes uhensiktsmessige tanke- og atferdsmønstre, noe som inkluderer både katastrofetanker rundt smerte og reaksjoner på disse.

Når det gjelder medikamentell behandling for pasienter med fibromyalgi, er det særlig antidepressiva som blir brukt i klinisk praksis. Andre typer medikamenter, slik som

antiepileptisk medikasjon har også blitt utprøvd, med varierende resultat. Blant de mest brukte medikamentene er amitriptyline, en av de såkalte trisykliske antidepressiva (Goldenberg, 1999). Disse agerer ved å forhindre reopptaket av serotonin og noradrenalin, neurotransmittersystemer som har avvikende nivå blant pasienter blant pasienter med fibromyalgi. Det er derfor mulig å knytte funn fra empiriske studier til disse medikamentenes effekt, gitt at de øker og derved normaliserer disses konsentrasjoner (Clauw, 2009).

Selv om både medikamentell- og psykologisk behandling, i tillegg til fysisk trening har vist seg ha en god behandlingseffekt på denne pasientgruppen, bør det ifølge retningslinjene til både Goldenberg og «The American Pain Society» tilbys en multikomponent behandling for disse pasientene. Sammenlignet med kognitiv atferdsterapi som eneste intervensjon, anbefales det en kombinert behandling, hvor CBT, fysisk trening og eventuelt medikamentell behandling brukes (Busch et al., 2007). Dette kan ha implikasjoner for den kliniske psykologen, i den grad at det trengs tverrfaglig samarbeid med andre yrkesgrupper, for å fremme det beste behandlingsresultatet hos pasientene. Det omhandler en heterogen pasientgruppe med symptomer som ikke nødvendigvis responderer like godt på alle typer behandlinger, noe som klargjør disse retningslinjene og anbefalingene.

3.1 Kliniske implikasjoner av de påviste funnene?

En økt forståelse for årsakene og de nevrologiske og fysiske korrelatene bak fibromyalgi kan fremme utviklingen og den videre utprøvingen av bedre og mer effektive behandlingsmuligheter. Dette er en av de fremste grunnene til at forskningsfeltet bør undersøkes videre med nye forskningsstudier.

Forståelsen av fibromyalgi fra et biopsykososialt perspektiv gir på den ene siden en god begrunnelse for å videreutvikle medikamenter som rettes mot de biologiske faktorene. Samtidig vektlegges betydningen av de psykososiale og psykologiske faktorene bak lidelsen, som best kan lindres ved bruk av et behandlingstilbud fra kliniske psykologer. Psykoterapi kan tenkes ha både en direkte og indirekte symptomreducerende effekt på pasientene med fibromyalgi. Det er påvist en relasjon mellom pasientenes forventninger rundt smerte og manglende evne til å håndtere symptomene. Dette kan behandles ved bruk av kognitiv atferdsterapi, og føre til at pasientene oppnår en bedre livskvalitet. På

den annen side er det funnet at pasientenes komorbide psykiske og affektive symptomer er relaterte til forverring av den opplevde smerten. Det er særlig angst- og depresjon som forekommer i form av samsykelighet blant pasientgruppen. Dette er tilstander som har blitt påvist god behandlingseffekt ved bruk av psykoterapi, særlig kognitiv atferdsterapi. Det finnes begynnende empirisk støtte for at lindring av komorbid problematikk kan ha en indirekte effekt på smertene og derved fremme pasientenes livskvalitet.

En annen form for samsykelighet, som er direkte relevant for utøvende psykologer, er pasientenes hyppig forekommende søvnproblemer. Pasientene med fibromyalgi beskriver ofte vansker i henhold til insomni/søvnløshet, at de ikke føler seg uthvilte etter nattens søvn eller i form av tidlig oppvåking. Det er videre påvist en korrelasjon mellom søvnvanskenes eskalering og en økning i pasientenes smerter. Dette støtter bruken av psykoterapi rettet mot forbedret søvnhygiene. Begynnende empirisk støtte stammer fra studier som har funnet en reduksjon i pasientenes smerter som følge av å ha gjenopprettet et bedre søvnmønster.

Selv om funnene fra den undersøkte litteraturen i stor grad er på nevralt nivå er de psykologisk relevante. Den økte forståelsen er sentral for å kunne forbedre psykologisk behandling av pasientgruppen. De ulike hjerneområdene påviste å være involverte bak pasientenes symptomer kan kobles til ulike psykologiske funksjoner, og derved rettes mot ved bruk av psykologiske behandlingstiltak.

I studien til Ichesco et al. (2014) ble det påvist tettere koblinger mellom både de fremre, mediale og bakre delene av IC og CC, blant pasientene med FM, sammenlignet med en kontrollgruppe. Grad av kobling mellom de to hjerneregionene ble videre funnet positivt relatert til redusert smerteterskel – det vil si at en tettere kobling ble funnet blant pasientene med en lavere smertetoleranse. Både IC og CC er sentrale strukturer bak smertepersepsjon. Disse regionene er koblede opp imot hverandre og aktiviteten dem imellom er relatert til både tolkningen av et smertesignals emosjonelle betydning og valg av respons på inkommende stimuli. Videre påviste Brown et al. (2014) en økt aktivering i IC blant pasientgruppen, som var direkte koblet til smerteforventning, og samsvarte med pasientenes grad av opplevd smerte. Også CC har i tidligere studier blitt funnet relatert til økt aktivering ved smerteforventning.

Avvikende aktivitet i IC og CC har blitt påvist i et flertall empiriske studier. Dette gjør funnene relevante. Gitt at disse hjerneområdene er relaterte til et flertall psykologiske funksjoner (smerteforventning, emosjonell betydning og valg av respons) tilsier det at psykologisk behandling rettet mot både katastrofetanker rundt smerte og tolkning/revurdering av stimuli kan hjelpe pasientene med FM.

I studien til Brown et al. (2014) ble det blant pasientene påvist redusert aktivitet i DLPFC. Dette aktiveringsmønsteret ble funnet relatert til grad av angst og katastrofetanker rundt smerte blant pasientene, og ble tolket i lys av redusert evne til å mestre/håndtere smertene. DLPFC former del av et eksekutivt kontrollnettverk og er tett koblet opp imot andre strukturer, særlig insular korteks og amygdala. Den sentrale funksjonen til DLPFC er inhibering av negative emosjonelle responser; en mekanisme som er tenkt å skje gjennom en emosjonell reguleringsstrategi i form av reevaluering av situasjonen. Resultatet er en dempet emosjonell respons på opplevd smerte.

Den påviste reduksjonen i aktiviteten i DLPFC blant pasientene tilsier at psykologisk behandling rettet mot å fremme både revurdering av smertestimuli og håndtering av disse, kan tenkes kunne bidra til redusert smerte og økt livskvalitet.

Som nevnt ovenfor egner CBT seg godt for å behandle pasientenes katastrofetanker og forventninger rundt smerter. CBT, rettet mot pasientenes uhensiktsmessige tankemønstre, i form av intervensjoner for å fremme problemløsnings-, stresshåndterings- og smertemestringsstrategier, har fått videre empirisk støtte i en meta-analyse gjennomført av Rossy og medarbeidere. Ved å sammenligne ulike behandlingstiltak, med utgangspunkt i 49 kliniske studier, påviste forskerne en forbedring i henhold til fysisk funksjon, funksjonsnedsettelse, psykologisk fungering og symptomer blant pasienter med fibromyalgi, etter CBT. Effekten viste seg bedre enn ved medikamentell behandling eller fysisk trening (Rossy et al., 1999). Thieme og medarbeidere påviste også en reduksjon, blant pasientene med fibromyalgi, i henhold til affektive og kognitive variabler, etter utført CBT. Den gradvise økningen i positive kognisjoner, i tillegg til en redusert forekomst av katastrofetanker viste seg vedvare ved 12-måneders oppfølging av pasientene (Thieme, Flor & Turk, 2006). Også andre typer psykologisk behandling kan tenkes kunne redusere pasientenes smerter og fremme disses livskvalitet.

Begynnende empirisk støtte stammer fra studier som har undersøkt effekten av ulike typer ikke-farmakologiske behandlinger på pasientgrupper med FM.

OBT, «operant behavioural treatment», er en annen psykologisk behandling som har påvist god effekt på pasientenes smerter, medisinbruk, smerteatferd, søvnkvalitet og antall legebesøk. I studien til Thieme, Gromnica-Ihle og Flor (referert i Thieme, Flor & Turk, 2006) ble det funnet en klinisk signifikant forbedring i henhold til disse variablene blant 65% av pasientene med fibromyalgi, sammenlignet med de som fikk behandling i form av fysisk trening (Thieme, Flor & Turk, 2006).

Thieme og medarbeidere sammenlignet effekten av to typer psykologisk behandling; CBT og OBT, på pasientgrupper med fibromyalgi. I henhold til den forventede effekten av OBT, hypotetiserte forskerne å finne en reduksjon i smerteatferd, fysisk nedsettelse og antall legebesøk som følge av behandlingen. Når de ulike behandlingsgruppene ble sammenlignede ved intervensjonens slutt, ble det i OBT-gruppen påvist en signifikant bedring i pasientenes smerte-, fysiske- og atferdsvariabler. Smerteatferden ble redusert og helsefremmende atferd øket i forekomst. Det var også en signifikant reduksjon i antall legebesøk (Thieme, Flor & Turk, 2006).

Bruken av OBT ved behandling av kroniske smertelidelser bygger på prinsipper fra «operant conditioning theory», som tilsier at pasientenes smerter vil øke hvis de mottar positive responser på å fokusere på og snakke om sine smerter. Neutrale- eller negativt ladede responser, derimot, bør ifølge teorien kunne føre til mindre smerte. Mekanismen er tenkt å følge et mønster hvor «belønnet» atferd fremmes og «straffet» atferd minsker i forekomst. Begynnende empirisk støtte stammer fra studier som har påvist redusert smerte, som følge av behandling i form av «operant pain conditioning», hvor pasientenes beskrivelser har blitt møtte med en «neutral» respons. Videre støtte stammer fra funnene til Syrjala et al. (referert i Fors, Sexton & Götestam), hvor det ble påvist en økning i smerte og angst som følge av en støttende samtale rundt pasientenes smerter. Dette er i tråd med teorien som tilsier at «belønnet» atferd øker i forekomst (Fors, Sexton & Götestam, 2002).

Selv om OBT og CBT har en del felleselementer, kjennetegnes behandlingene av ulike fokus. CBT rettes mot å fremme hensiktsmessige tankemønstre og forventninger, mens OBT i større grad er ment å endre pasientenes uhensiktsmessige smerteatferd. I studien til Thieme og medarbeidere var OBT-intervensjonen, sammenlignet med CBT-gruppen,

ikke direkte rettet mot uhensiktsmessige tankemønstre eller kognitive aspekter ved mestring. Fokus lå derimot på pasientenes observerbare smerteatferd og på å endre de uhensiktsmessige mønstrene i denne (Thieme, Flor & Turk, 2006).

Videre tyder funnene til Fors, Sexton og Göttestam (2002) på at pasienter med fibromyalgi kan oppnå en bedring ved å lære seg distraksjonsteknikker som fører til redusert oppmerksomhet rettet mot smertene. Denne slutningen ble trukket på grunnlag av resultatene til studien hvor effekten av to ulike «guided imagery»-teknikker ble sammenlignet. Deltagerne var pasienter med fibromyalgi. Ved å dele deltagerne inn i en av to grupper ønsket forskerne å undersøke effekten av «guided imagery» rettet mot å fokusere oppmerksomheten bort fra smerten og mot lystbetonte situasjoner og, på den annen side, «guided imagery» hvor oppmerksomheten ble rettet mot kroppens interne smertekontroll system. Etter intervensjonen, som hadde en varighet på 4 uker, ble det påvist en signifikant reduksjon i smerteskåre blant pasientene i «guided imagery»-gruppen som hadde fokusert på lystbetonte bilder. Blant pasientene som hadde fokusert på smerterelaterte bilder, derimot, ble det påvist en økning i smerteskåre ved studiens slutt (Fors, Sexton & Göttestam, 2000).

Funnene til Fors og Göttestam støtter også bruken av «guided imagery» på pasientgruppen. Forskerne delte inn pasienter med fibromyalgi i en av tre intervensjoner; en psykoedukasjons-gruppe, en «guided imagery»-gruppe og en kontrollgruppe. Den første gruppen deltagere mottok informasjon rundt det menneskelige smertelindrende systemet. Den andre gruppen tok i bruk visualiserings-teknikker, hvor lystbetonte bilder var ment å vekkes. Den tredje gruppen mottok støtteterapi, hvor de fikk snakke åpent om sine smerter med en terapeut. Når Fors og Göttestam sammenlignet angst- og smerteskårene til pasientene i de ulike behandlingsgruppene ble det påvist en reduksjon i henhold til både smerte og angst blant «guided imagery»- og psykoedukasjonsgruppene. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i henhold til variablene i kontrollgruppen. Fors og Göttestam tenker seg at «guided imagery» virker smertelindrende gjennom å, ved å indusere positiv affekt, bidra til å distrahere pasientene fra smertene. Dette er videre i tråd med den såkalte «asociative network theory», som tilsier at presentasjonen av «positive bilder» fremmer prosesseringen av positive tanker og minner (Fors & Göttestam, 2000).

I lik linje som i studien til Fors, Sexton og Göttestam (2002), tyder funnene på empirisk støtte for at en god effekt vil oppnås blant pasientene ved å distrahere dem fra smertene

og den tilhørende angsten. Dette er tenkt å kunne «aktivere» det positive assosiative nettverket (the positive associative network). Støtte i form av lytting av pasientenes frie beskrivelser av smertene ble derimot ikke relatert til bedring blant pasientene (Fors & Götestam, 2000).

3.2 Fremtidige studier – hvilke kunnskapsfelt/områder bør det fokuseres på?

Den fremste begrensningen ved de utførte studiene på feltet er at det på grunnlag av funnene er vanskelig å trekke slutninger i henhold til kausalitet. Resultatene tyder på korrelasjoner, noe som ikke muliggjør konklusjoner rundt i hvilken retning påvirkningen strukturer imellom går, eller kan skille klart imellom endringer i aktiveringsmønster som skyldes langvarige kroniske smerter og de som skyldes en genetisk sårbarhet, tilstede før sykdommens utvikling.

Forskergruppene som har utført studier på pasientgruppen har lagt vekt på et flertall områder og hypoteser som fremtidige studier bør rette seg mot å utforske nærmere. Et slikt område ville være å oppnå en større forståelse rundt hvordan den genetiske variasjonen, i form av ulike genvarianter av det serotonerge transporterogenet, er relatert til pasientenes nivå av smertesensitisering og funksjonelle aktivitet i hjerneområdene involverte i smerteprosessering. Bradley beskriver funn som tyder på at den korte allelen eller genvarianten av dette genet forekommer hyppigere blant pasienter med fibromyalgi og andre lidelser tilhørende de såkalte ASDs. Det er dog ikke mulig å trekke en klar konklusjon rundt hvis genvarianten er en årsaksfaktor bak pasientenes senkede smerteterskel eller har en indirekte virkning (Bradley, 2009). En større forståelse av dette genets involvering i pasientenes overfølsomhet i henhold til smerte kunne muliggjort identifisering av spesielt sårbare individer for utvikling av lidelsen, og derved også igangsetting av tidlig, kanskje forebyggende, behandling.

Wood og medarbeidere og Robinson og medarbeidere har begge utført studier for å undersøke strukturelle avvik i den grå substans blant pasienter med kronisk smerte. Funn fra slike studier har videre blitt knyttet opp mot andre som har rettet seg mot den dopaminerge aktiviteten blant pasientgruppen. Samlet tyder funnene på at dopamin, i form av endogen/naturlig aktivitet, er sentral i vedlikehold og fremming av nevralt

aktivitet. Det er påvist avvikende dopaminmetabolisme blant pasienter med fibromyalgi, samtidig med strukturelle endringer i den grå substans i venstre hemisfæres mid-insula, dorsale ACC og rostrale CC. Med grunnlag i de nåværende funnene har forskerne hypotetisert at det er den reduserte dopaminmetabolismen som, i form av mindre nevralt beskyttelse, ligger bak den påviste reduksjonen i grå substans. De konkluderer dog med at det trengs fremtidige studier for å klargjøre den kausale relasjonen mellom dopamin- og grå substansnivå (Robinson et al., 2011; Wood et al., 2007; Wood et al., 2009). En økt forståelse for den kliniske relevansen til de påviste strukturelle endringene i grå substans kan oppnås gjennom studier som utforsker denne, per i dag, påviste korrelasjonen. Hvis endringene i grå substans viser seg å skyldes langvarig smerte, ville det vært å anbefale å igangsette behandling før disse finner sted.

I tillegg til funnene som knytter avvik i hjernestrukturene involverte i de oppadgående og nedgående smertebanene til fibromyalgi, har det fremkommet begynnende empirisk støtte til at også primære motor korteks, eller M1, har en sentral rolle bak pasientenes vedvarende smerter. Det finnes per i dag ikke en klart formulert hypotese i henhold til rollen M1 spiller i fibromyalgi, selv om empiriske funn tyder på at det dreier seg om en smertemodulerende funksjon (Castillo-Saavedra et al., 2014).

En økt forståelse på dette området kunne bidra positivt til behandling rettet mot pasientene; særlig i form av fremming av koblingene i dette nettverket og derved en økning i smertemoduleringen. Funnene fra slike studier tyder på at metoder som stimulerer M1 har en smertelindrende effekt, noe som indikerer at videreutvikling av slike metoder kan hjelpe de pasientene som ikke oppnår smertelindring gjennom andre behandlinger. Castillo-Saavedra og medarbeidere konkluderer sin artikkel med at funnene i henhold til M1 blant denne pasientgruppen tyder på at et behandlingsopplegg i form av fysisk trening og ikke-invasive (non-invasive) stimuleringssteknikker kan være effektivt ved kroniske smertelidelser. Denne konklusjonen trekkes på grunnlag av funn fra, på den ene siden, studier som har påvist at fysisk trening kan virke smertelindrende på pasienter med kronisk smerte og, på den andre siden, studier som har vist at pasientenes smerter reduseres ved å stimulere M1 (Castillo-Saavedra et al., 2014). Videre empirisk støtte, i form av nye funn, ville være retningsgivende i henhold til anbefalt behandling.

Funn fra flere studier har påvist en relasjon mellom kognisjoner rundt forventet smerte og opplevd smerteintensitet. Dette funnet tilsier at psykologisk behandling rettet mot

pasientenes tanker og forventninger rundt smerte og hva som fører til dette kan bidra til smertelindring. Det står imidlertid ikke klart hvis det dreier seg om generelle forventninger, det vil si generelle positive og negative forventninger, eller spesifikke kognisjoner rundt smerte. Hvis dette klargjøres kan behandlingen bli enda mer spesifikt rettet mot det sentrale problemet.

Flere forskergrupper har konkludert med at det trengs flere studier med lengre oppfølgingsperioder (Goldenberg, Burckhardt & Crofford, 2004; Fors & Götestam, 2000; Rossy et al., 1999). Fibromyalgi er en kronisk smertelidelse, noe som gjør det spesielt relevant å følge opp pasientenes vedlikehold av bedring over tid. Fors og Götestam konkluderer sin studie med å si at fremtidige studier bør følge opp pasientene over en lengre tidsperiode etter utført intervensjon. De kognitive teknikkene (i form av «guided imagery») som ble påviste å redusere pasientenes angst- og smerteskårer kan kun si noe om korttidseffekten. Spiegel og Moore (referert i Fors og Götestam, 2000) utførte en studie med en oppfølgingsperiode på 10 år, av pasienter med kreft. Funnene påviste at undertrykking av negativ affekt relaterte til en dårligere prognose. Støttende samtaleterapi rundt symptomene viste seg ha en på lang sikt god effekt. Disse funnene er i motsetning til de som ble funnet blant pasientene med fibromyalgi i studiene til Fors og Götestam og Thieme og medarbeidere, hvor en åpen støttende samtale ikke førte til reduserte smerter. Fremtidige studier trengs for å undersøke om dette også gjelder på lengre sikt, eller endres ved lengre oppfølgingsperioder (Fors & Götestam, 2000; Thieme, Flor & Turk, 2006).

Thieme, Flor og Turk (2006) påviste en signifikant bedring blant pasientene i henhold til både fysisk funksjon, smerte og emosjonell uro, et år etter avsluttet CBT og OBT. Dette funnet tyder på at både CBT og OBT er psykologiske behandlinger med god effekt på pasienter med fibromyalgi. De ulike behandlingsfokus som ligger bak intervensjonene gjenspeiles også i effekten på pasientene; i studien til Thieme og medarbeidere ble det etter utført CBT påvist en signifikant reduksjon i henhold til katastrofetanker og affektiv uro. OBT, derimot, hadde en større effekt på pasientenes funksjonelle nivå og smerteatferd. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller behandlingsgruppene imellom i henhold til smertenivå- og mestring (Thieme, Flor & Turk, 2006).

Thieme og medarbeidere tar utgangspunkt i at pasienter med fibromyalgi utgjør en heterogen gruppe, og konkluderer med at fremtidige studier må til for å trekke klare

slutninger rundt hvem som vil ha størst effekt av henholdsvis CBT og OBT, eller alternativt en behandling med elementer fra begge typer intervensjoner. På grunnlag av funnene ser de for seg at pasienter som strever med lavt fysisk funksjonsnivå og høyt nivå av uhensiktsmessig smerteatferd vil oppnå god bedring etter OBT. Funnene tyder derimot på at pasienter hvis fremste symptom er affektiv uro og høyt nivå av uhensiktsmessige tankemønstre rundt smerten, vil oppnå den største bedringen ved bruk av CBT (Thieme, Flor & Turk, 2006).

Rosy og medarbeidere konkluderer sin meta-analyse med å belyse viktigheten med å oppnå en større forståelse av lidelsen. Det er fortsatt manglende kunnskap rundt de bakenforliggende faktorene. Funn fra fremtidige studier kan føre til at behandling kan rettes mot å kontrollere lidelsen og årsaksfaktorene bak den. Per i dag er intervensjonene begrensede til symptomreduksjon og det finnes ingen kurativ behandling (Rosy et al., 1999).

Referanseliste

- Bennett, R. (s.a.). *Understanding Pain and Pain Amplification*. Lokalisert på http://www.myalgia.com/Pain_amplification/Overview.htm
- Bernardy, K., Klose, P., Busch, A.J., Choy, E.H.S., & Häuser, W. (2013). Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(CD009796), 1-107. doi: 10.1002/14651858.CD009796.pub2
- Bradley, L.A. (2009). Pathophysiology of Fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 122(12), 22-30. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.008
- Brown, C.A., El-Deredy, W., & Jones, A.K.P. (2014). When the brain expects pain: common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis. *European Journal of Neuroscience*, 39(4), 663-672. doi: 10.1111/ejn.12420
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet* (4. Utgave). Oslo: Universitetsforlaget.
- Busch, A.J., Barber, K.A., Overend, T.J., Peloso, P.M.J., & Schachter, C.L. (2007). Exercise for treating fibromyalgia syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(CD003786), 1-76. doi: 10.1002/14651858.CD003786.pub2
- Castillo Saavedra, L., Mendonca, M., & Fregni, F. (2014). Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. *Medical Hypotheses*, 83(3), 332-336. doi: 10.1016/j.mehy.2014.06.007
- Clauw, D.J. (2009). Fibromyalgia: An Overview. *The American Journal of Medicine*, 122(12), 3-13. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.006
- Curtis, A.J. (2000). *Health Psychology* (1. Utgave). New York: Routledge.
- Den norske legeforening. (2013). *Fentanyl depotplaster*. Lokalisert på <http://http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-revmatologisk-forening/Pasientinformasjon/pasientinformasjon-om-legemidler/Fentanyl-depotplaster/>
- Desmeules, J., Chabert, J., Rebsamen, M., Rapiti, V.P., Besson, M., Dayer, P., & Cedraschi, C. (2014). Central pain sensitization, COMT Val158Met Polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 2(15), 129-135. doi: 10.1016/j.jpain.2013.10.004

- Fors, E.A., & Götestam, K.G. (2000). Patient Education, Guided Imagery and Pain Related Talk in Fibromyalgia Coping. *European Journal of Psychiatry* 14(4), 233-240.
- Fors, E.A., Sexton, H., & Götestam, K.G. (2002). The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective, randomized, controlled trial. *Journal of Psychiatric Research* 36(3), 179-187.
- Goldenberg, D.L. (1999). Fibromyalgia Syndrome a Decade later – what have we learned? *Arch Intern Med.*, 159(8), 777-785.
- Goldenberg, D.L., Burckhardt, C., & Crofford, L. (2004). Management of Fibromyalgia Syndrome. *The Journal of the American Medical Association* 292(19), 2388-2395. doi: 10.1001/jama.292.19.2388
- Goldenberg, D.L. (2009). Diagnosis and Differential Diagnosis of Fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*, 122(12), 14-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.007
- Hudson, J.I., Goldenberg, D.L., Pope, H.G., Keck, P.E., & Schlesinger, L. (1992). Comorbidity of Fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *The American Journal of Medicine*, 92(4), 363-367. doi: 10.1016/0002-9343(92)90265-D
- Häuser, W., & Henningsen, P. (2014). Fibromyalgia syndrome: A somatoform disorder? *European Journal of Pain*, 18, 1052-1059. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.00453.x
- Ichesco, E., Schmidt-Wilcke, T., Bhavsar, R., Clauw, D.J., Peltier, S.J., Kim, J., . . . Harris, R.E. (2014). Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *The Journal of Pain* 8(15), 815-826. doi: 10.1016/j.jpain.2014.04.007
- Jensen, K.B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., . . . Kong, J. (2012). Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Molecular pain*, 8(32). doi: 10.1186/1744-8069-8-32
- Karjalainen, K.A., Malmivaara, A., van Tulder, M.W., Roine, R., Jauhiainen, M., Hurri, H., & Koes, B.W. (1999). Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3(CD001984), 1-21. doi: 10.1002/14651858.CD001984

- Köllner, V., Häuser, W., Klimczyk, K., Kühl-Becker, H., Settan, M., Weigl, M., & Bernardy, K. (2012). Psychotherapy for patients with fibromyalgia syndrome – Systematic review, meta-analysis and guideline. *Der Schmerz*, 26(3), 291-296. doi: 10.1007/s00482-012-1179-8
- Leonhardt, T. (2000). Fibromyalgi – nytt namn på gammal “sjuka”. Trötthets- och smärtsyndrom med historisk bakgrund. *Läkartidningen*, 97(21), 2618-2624.
- Mease, P. (2005). Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of Rheumatology*, 32(75), 6-21.
- Melzack, R. (1993). Pain: Past, Present and Future. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 47(4), 615-629.
- Moayed, M., & Davis, K.D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*, 109(1), 5-12. doi: 10.1152/jn.00457.2012
- Montoro, C.I., Duschek, S., Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M.J., & Reyes del paso, G.A. (2014). Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology*, 29(2), 173-182. doi: 10.1037/neu0000138
- Mørland, J. (2009). *Store medisinske leksikon – naloxon*. Lokalisert på <https://sml.snl.no/naloxon>
- Nathan, P.W., & Rudge, P. (1974). Testing the gate-control theory of pain in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 37(12), 1366-1372.
- Petersel, D.L., Dror, V., & Cheung, R. (2011). Central amplification and fibromyalgia: Disorder of pain processing. *Journal of Neuroscience Research*, 89(1), 29-34. doi: 10.1002/jnr.22512
- Price, D.D., Staud, R., Robinson, M.E., Mauderli, A.P., Cannon, R., & Vierck, C.J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, 99(1-2), 49-59.
- Robinson, M.E., Craggs, J.G., Price, D.D., Perlstein, W.M., & Staud, R. (2011). Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*, 12(4), 436-443. doi: 10.1016/j.jpain.2010.10.003

Rossy, L.A., Buckelew, S.P., Dorr, N., Hagglund, K.J., Thayer, J.F., McIntosh, M.J., . . . Johnson, J.C. (1999). A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of Behavioral Medicine, 21*(2), 180-191. doi: 10.1007/BF02908299

Staud, R., Vierck, C.J., Cannon, R.L., Mauderli, A.P., & Price, D.D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain, 91*(1), 165-175.

Staud, R., Cannon, R.C., Mauderli, A.P., Robinson, M.E., Price, D.D., & Vierck Jr, C.J. (2003). Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain, 102*(1), 87-95. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00344-5

Stolerman, I.P. (2010). *Encyclopedia of Psychopharmacology* (2. Utgave). Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.

Thieme, K., Flor, H., & Turk, D.C. (2006). Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Research & Therapy, 8*(4). doi: 10.1186/ar2010

Tort, S., Urrutia, G., Nishishinya, M.B., & Walitt, B. (2012). Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews, 4*(CD009807), 1-34. doi: 10.1002/14651858.CD009807

Wiffen, P.J., Derry, S., Moore, R.A., Aldington, D., Cole, P., Rice, A.S.C., . . . Kalso, E.A. (2013). Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews, 11*(CD010567), 1-26. doi: 10.1002/14651858.CD010567.pub2

Wood, P.B., Patterson II, J.C., Sunderland, J.J., Tainter, K.H., Glabus, M.F., & Lilien, D.L. (2007). Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with Positron Emission Tomography: A pilot study. *The Journal of Pain, 1*(8), 51-58. doi: 10.1016/j.jpain.2006.05.014

Wood, P.B., Glabus, M.F., Simpson, R., & Patterson 2nd, J.C. (2009). Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *The Journal of Pain, 6*(10), 609-618. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.008

Appendiks 1: ACR (American College of Rheumatology) 1990 – diagnostiske kriterier for fibromyalgi.

ACR Kriterie:	Definisjon:
En sykdomshistorie med utbredt smerte (varighet på minst 3 måneder)	-Smerten er utbredt når den rammer både venstre og høyre side av kroppen, i tillegg til over og under midjen.
Smerte ved minst 11 av 18 lokaliserte «tender-points»	-Kriteriet bygger på 18 på forhånd definerte punkter. Testen skjer i form av et trykk-stimuli.
Kliniske symptom	<ul style="list-style-type: none"> -Tretthet (mangel på energi, nedsatt bevegelse og motivasjon). -Redusert livskvalitet (nedsatt evne til å planlegge, oppnå satte mål eller fullføre oppgaver). -Funksjonsnedsettelse (redusert evne til å utføre dagligdagse aktiviteter). -Ømhet (mør/øm ved lett berøring, på flere punkter). -Søvn (innsovnings-vansker, oppvåkninger i løpet av natten og vansker med å stå opp om morgenen). -Kognitive symptom (konsentrasjons- og oppmerksomhets-vansker, «fibro-fog»). -Stivhet (særlig ved oppvåkning om morgenen). -Depresjon/angst (følelser av å være overveldet, resignert, skuffet og trist).

(Goldenberg, 2009).

Appendiks 2: Differensialdiagnose mellom fibromyalgi og reumatologiske/systemiske tilstander.

Lidelse:	Kjennetegn som skiller tilstander fra fibromyalgi (ikke tilstede ved FM):
Rheumatoid arthritis	Oppheving av ledd/bindeledd, strukturelle avvik (deformities), forhøyet nivå av ESR (erythrocyte sedimentation rate) og CRP (C-reactive protein).
Systemic lupus erythematosus	Forhøyet nivå av ESR og ANA (antinuclear antibody), inflammasjon på multisystemisk nivå og utslett (rash).
Polymagia rheumatica	Forhøyet nivå av ESR, alvorlig grad av stivhet ved inaktivitet, tidlige tegn (vekttap, feber og andre systemiske tegn) og alder ved utvikling (+ 60 år).
Myositis/myopathies	Forhøyet antall muskelensymer og muskelsvakhet.
Ankylosing spondylitis	Forhøyet nivå av ESR, avvikende resultat på røntgenbilder, begrenset bevegelse i rygg og nakke.
Hypothyroidisme	Avvikende test-resultater på den tyroidale funksjonen.
Nevropati (neuropathies)	Avvikende resultater på EMG (electromyography) og NCV (nerve-conduction-velocity)-prøver, muskelsvakhet og nummenhet.

(Goldenberg, 2009).

Appendiks 3: Differensialdiagnose mellom fibromyalgi og sentrale smertelidelser.

Lidelse:	Kjennetegn som skiller tilstanden fra fibromyalgi (ikke tilstede ved FM):
Kronisk tretthets-syndrom (CFS)	Vedvarende eller tilbakevendende tretthet, som ikke kan forklares gjennom objektive legeresultater. Symptomer tilstede i minst 6 måneder.
IBS (irritable bowel syndrome)	Pasientens smerter og ubehag sentrert rundt det abdominale området, i tillegg til symptom i form av forstoppelse og diare. Varighet på minst 3 måneder i løpet av siste 12 måneder.
Temporomandibulære (temporomandibular) lidelser	Smerte i ansikt og kjeve som fremste symptom, i tillegg til vansker med å åpne munnen/kjeven. Symptom tilstede i minst 6 måneder.
Kjemisk overfølsomhet (multiple chemical sensitivities)	Symptom i form av smerte, tretthet, nummenhet og konsentrasjons-vansker, tilstede i flere organer/system. Disse er relaterte til eksponering for kjemiske substanser, og vedvarer ikke når denne opphører.
Spennings-hodepine og migrene	Tilbakevendende hodepine (definert som 10 episoder ved spennings-hodepine og 5 ved migrene), med en varighet på minst 30 minutter hver, og tilstede de siste 6 måneder. Ved migrene opptrer hopepinen ofte med andre symptom, slik som kvalme og overfølsomhet for lys og lyd (photophobia og phonophobia), og forverres ved vanlig fysisk aktivitet.

<p>Interstitiell cystitt (IC)/ Blæresmertesyndrom (BPS)</p>	<p>Kronisk betennelse i blæreveggen. Symptom slik som et økt behov for og smerte ved urinering, i tillegg til sterile urinprøver. Symptom tilstede i minst 9 måneder.</p>
<p>Lokalisert (localized) og myofascial smerte-lidelse</p>	<p>Fremste symptom er lokaliserte muskelsmerter, med en varighet på minst 3 måneder.</p>

(Goldenberg, 2009).

Appendiks 4: Oversiktsfigur over smerteteorieni.

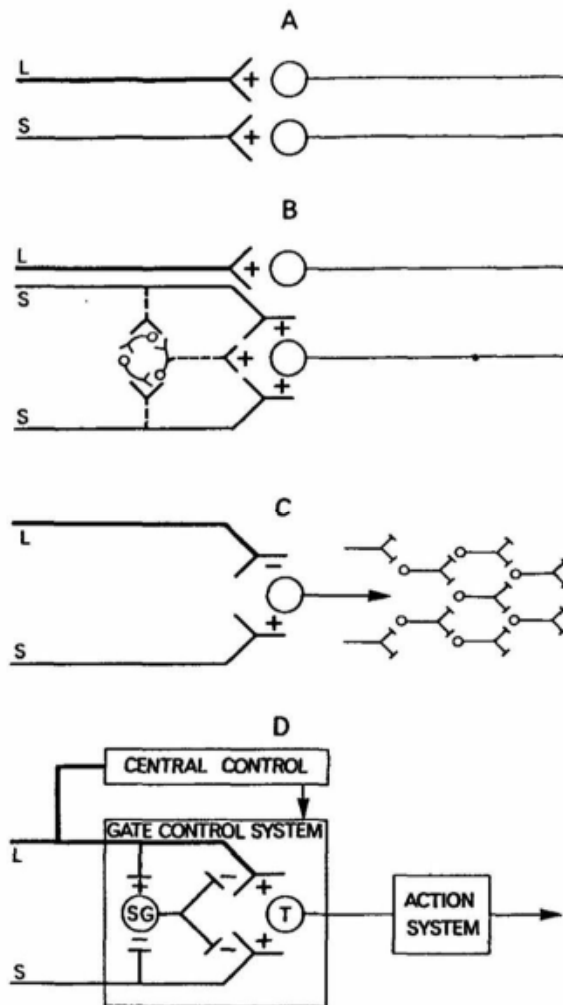
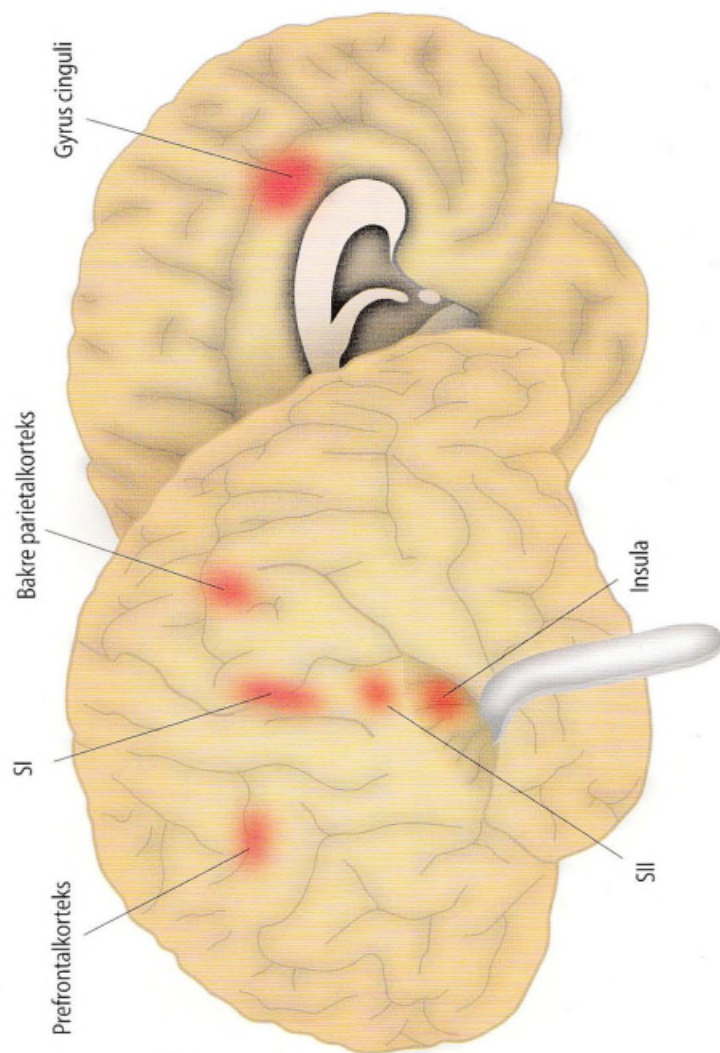


Fig. 1 Schematic representation of conceptual models of pain mechanisms. (A) Specificity theory. Large (L) and small (S) fibers are assumed to transmit touch and pain impulses respectively, in separate, specific, straight-through pathways to touch and pain centers in the brain. (B) Goldscheider's summation theory, showing convergence of small fibers onto a dorsal horn cell. The central network projecting to the central cell represents Livingston's (1943) conceptual model of reverberatory circuits underlying pathological pain states. Touch is assumed to be carried by large fibers. (C) Sensory interaction theory, in which large (L) fibers inhibit (-) and small (S) fibers excite (+) central transmission neurons. The output projects to spinal cord neurons which are conceived by Noordenbos (1959) to comprise a multisynaptic afferent system. (D) Gate control theory. The large (L) and small (S) fibers project to the substantia gelatinosa (SG) and first central transmission (T) cells. The central control trigger is represented by a line running from the large fiber system to central control mechanisms, which in turn project back to the gate control system. The T cells project to the entry cells of the action system. + = excitation; - = inhibition.

Figur lånt fra Melzack, 1993.

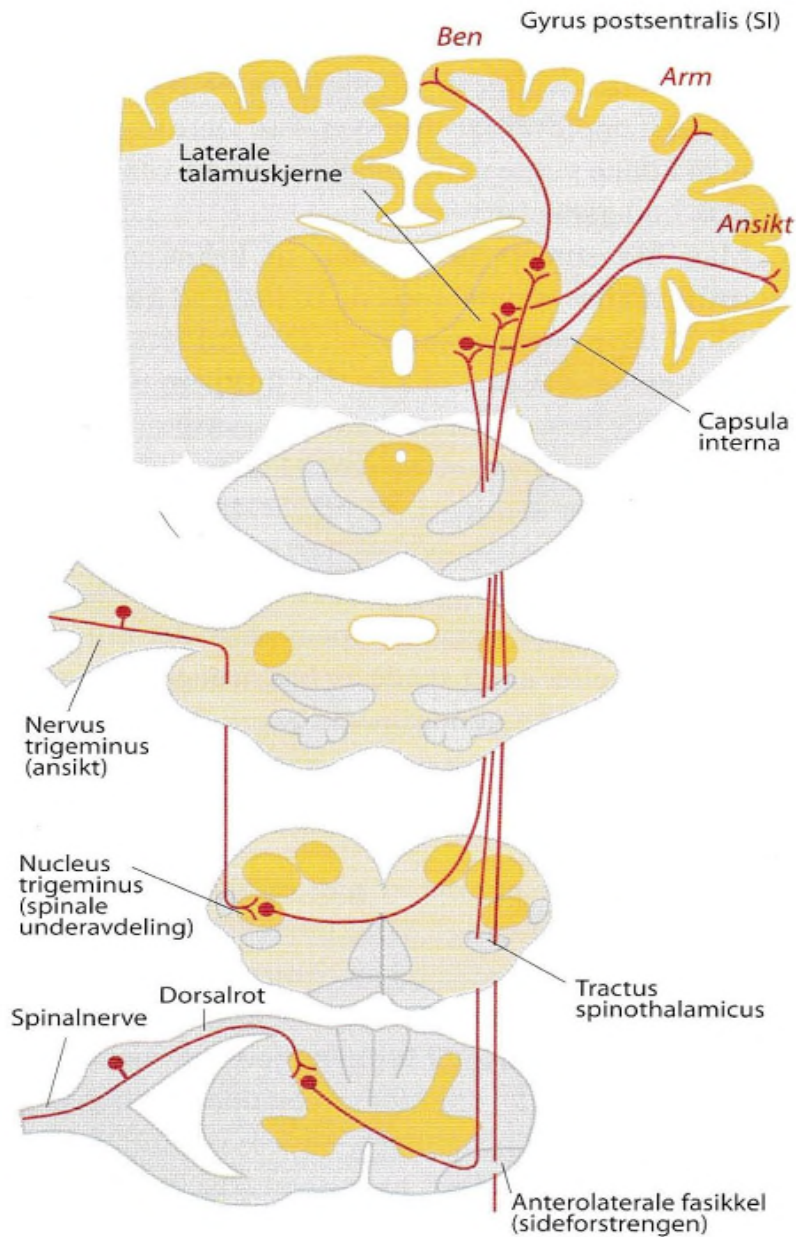
Appendiks 5: Hjerneaktivering ved smertestimuli.



FIGUR 6.25 Aktivering av hjernebarken ved smerteopplevelse. Områder i hjernebarken som viser økt aktivitet ved subjektiv smerteopplevelse. Basert på en metaanalyse av Peyron og medarbeidere 2000.

Figur lånt fra Brodal, 2007.

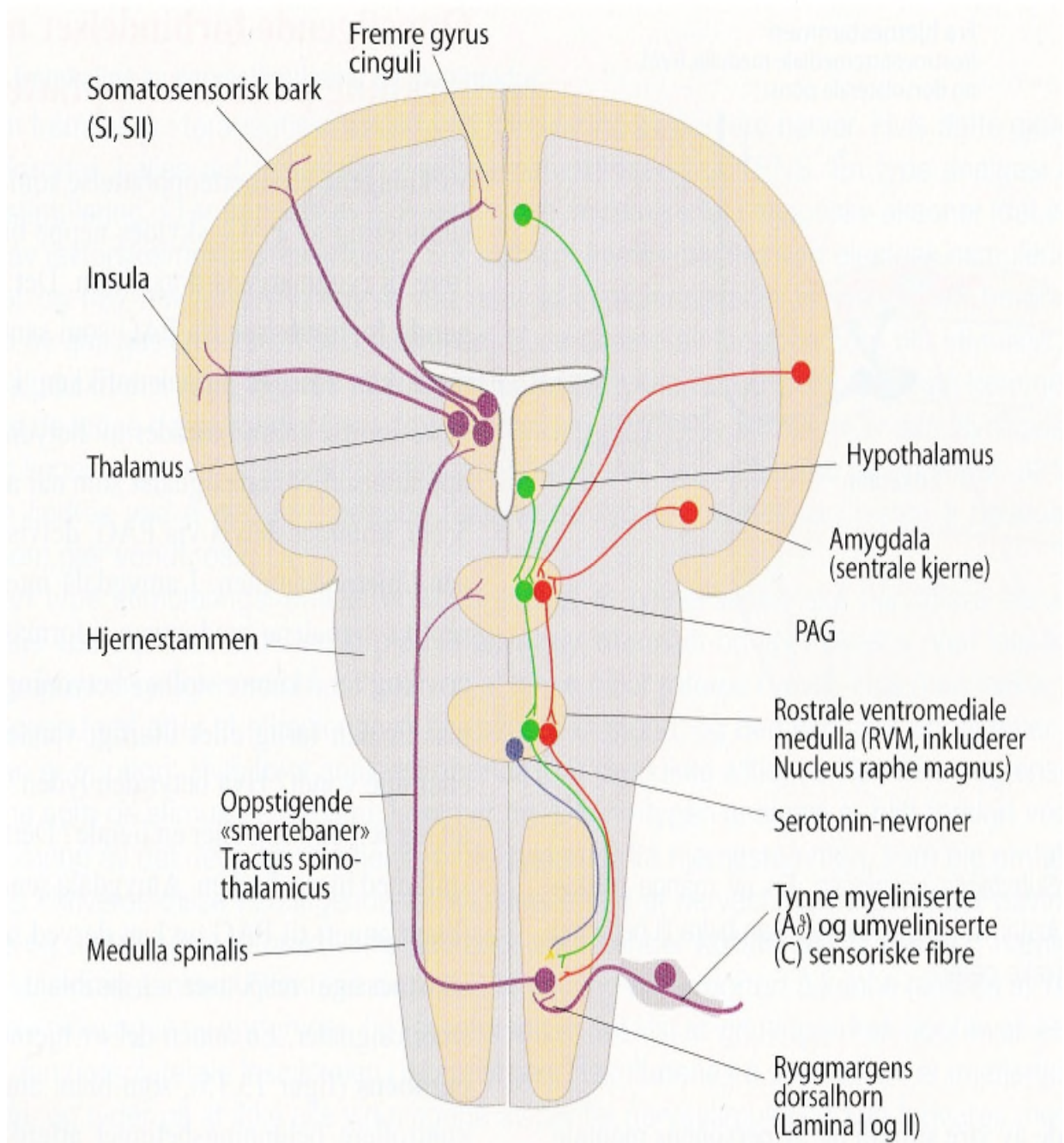
Appendiks 6: Den spinothalamisme smertebanen (tractus spinothalamicus).



FIGUR 6.20 *Tractus spinothalamicus*. Organiseringen av ledningsveier for informasjon fra nociseptorer og termoreseptorer. Endeområder for smertebaner i hjernestammen og i andre deler av hjernebarken enn SI er ikke vist på denne figuren (se figur 6.27).

Figur lånt fra Brodal, 2007.

Appendiks 7: De oppadgående og nedadgående smertebanene.



Oppstigende smertebaner (tractus spinothalamicus) er vist i lilla farge, på venstre side av figuren. Nedadgående smertebaner er markert i henholdsvis grønn eller rød farge, avhengig av hvis det er i form av hemmende eller forsterkende virkning på smertetransmisjonen. Figur lånt fra Brodal, 2007.