

Malin Ernberg, med dr, universitetslektor, Klinisk oral fysiologi, Odontologiska institutionen, Karolinska institutet i Huddinge.

Serotonin och kronisk muskelsmärta

■■■ Vid Odontologiska riksstämmans högtidliga öppnande erhöll medicine doktor Malin Ernberg, Karolinska institutet, Svenska Tandläkare-Sällskapets pris för bästa odontologiska avhandling, "Significance of serotonin for pain, allodynia, and hyperalgesia in the human masseter muscle". Syftet med avhandlingen var att undersöka nivåerna av serotonin i massetermuskeln och att se om det finns något samband mellan dessa och lokal smärta och ömhet samt att experimentellt undersöka effekten av serotonin och serotoninantagonister på smärta och ömhet i massetermuskeln.

I denna artikel ger Malin Ernberg en sammanfattning av avhandlingen.

Autoreferat

Kronisk muskel- och ledsmärta orsakar stort lidande för de individer som drabbas och kostar samhället stora summor varje år. Man har uppskattat att dessa smärttillstånd förekommer hos cirka 15 % av befolkningen. Smärta från käkmuskulerna utgör en betydande del av dessa smärttillstånd. Kronisk muskelsmärta (myalgi) kan vara generell, som vid fibromyalgi, eller lokal, som vid käkmuskelsmärta.

Fibromyalgi är en sjukdom som företrädesvis drabbar kvinnor i medelåldern. De vanligaste symtomen är kontinuerlig, molande värk samt ömhet och stelhet i muskler och leder, abnorm uttrötthet och sömnstörningar. Att utföra normala hushållssysslor som att skala potatis eller vispa något, kan vara näst intill omöjligt då musklerna snabbt tröttnas ut. Många av dessa patienter har svårt att orka med ett heltidsarbete och är periodvis sjukskrivna. Diagnosen ställs oftast efter kriterier fastställda av American College of Rheumatology (1990). Dessa innefattar en anamnes med generell smärta, det vill säga smärta i alla fyra kroppskvadranter (höger och vänster sida samt övre och nedre kroppshalva) och smärta vid måttlig palpation av 11 av 18 specifika så kallade tenderpoints spridda över kroppen. Ingen av dessa punkter finns i ansiktsregionen eller tuggsystemet, trots att smärta även rapporterats i dessa muskler.

Patienter med lokal myalgi har en liknande symtombild men symtomen är begränsade till till exempel käkmuskler, huvud och nacke. Käkmuskelsmärta drabbar oftare kvinnor än män och smärtorna förvärras ofta vid käkrörelser. Det är också vanligt med nedsatt gapförmåga samt att smärtan förläggs (refereras) till andra regioner, till exempel käkbenet eller tänderna. Diagnosen lokal myalgi i käksystemet saknar specifika kriterier, men klassificeras enligt American Academy of Orofacial Pain (1996) som myalgi orsakad av exempelvis bruxism, ischemi, överbelastning, metaboliska förändringar eller som en kombination av dessa.

För både fibromyalgi och lokal myalgi i käksystemet gäller att de bakomliggande sjukdomsorsakerna är ofullständigt utredda. Troligtvis finns förändringar inom nervsystemets alla nivåer. På perifer nivå har det föreslagits att en vävnadsskada eller ischemi i muskeln kan bidra. Experimentellt har det visats att det vid vävnadsskada frisätts en rad substanser som påverkar mikrocirkulationen och kan ge upphov till smärta direkt genom att excitera, eller indirekt genom att sensitisera smärtreceptorer i musklerna. Dessa ämnen innefattar bland annat prostaglandiner, cytokiner, bradykinin, kväveoxid och serotonin.

Vid kroniska smärttillstånd spelar centrala mekanismer sannolikt en stor roll på grund av att de

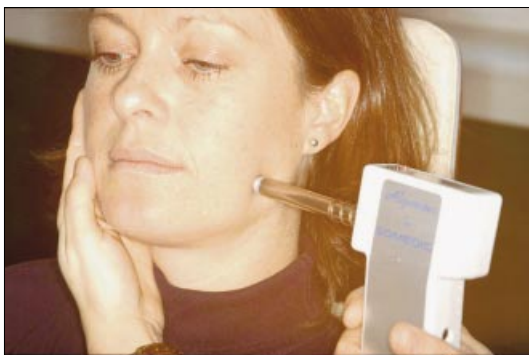
underhåller smärtan. Detta kan ske genom sensitisering av smärtafferenter i ryggmärg/hjärnstam och centrala nervsystemet, så kallad wind up. Man har visat att upprepad stimulering av perifera smärtfibrer (grupp IV) leder till en förstärkning av smärtupplevelsen genom aktivering av så kallade NMDA-receptorer. När dessa receptorer aktiveras under lång tid leder det till morfologiska förändringar av centrala neuron. Denna förändring ökar känsligheten hos neuronerna så att stimuli som normalt inte är smärtsamma, till exempel beröring uppfattas som smärtsamt. Detta anses vara en viktig mekanism vid uppkomsten av allodyni, det vill säga en aspekt på vävnadsömhet. Allodyni definieras enligt International Association for the Study of Pain, (IASP), som smärta orsakad av ett stimuli som normalt inte är smärtsamt. Hyperalgesi är en annan aspekt på ömhet och definieras enligt IASP som ett ökat svar på en smärtsam stimulering.

Den vanligaste förklaringen till refererad smärta är att perifera smärtafferenter från olika regioner kopplar om på samma sekundära neuron i ryggmärg eller hjärnstam. Det kan exempelvis vara en smärtafferent från en överbelastad massetermuskel som kopplar om på samma sekundära neuron som en smärtafferent från en molar. När smärtimpulsen når sensoriska hjärnbarken tolkar denna det som om smärtan kommer från tanden och individen uppfattar muskelsmärta som tandvärk.

Kronisk smärta kan också uppstå om kroppens egna smärthämmande mekanismer (endodorfinsystemet) sätts ur spel. Serotonin misstänks medverka till detta. Man har funnit att patienter med fibromyalgi har en brist på serotonin i centrala nervsystemet och många behandlas nu med antidepressiva läkemedel eftersom dessa hämmar återupptaget av serotonin i hjärnans synapser och därmed dämpar smärtan.

Serotonin (5-HT) bildas i tarmslemhinnan från den essentiella aminosyran tryptofan. Banan, choklad, nötter, torkad frukt, tomat och musslor är exempel på livsmedel som är rika på tryptofan. Serotonin finns i stora mängder i centrala nervsystemet och fungerar där som signalsubstans i de efferenta smärthämmande banorna. Perifert i kroppen hittar man serotonin främst i blodet där det medverkar i regleringen av mikrocirkulationen och i hemostasen. Den övervägande delen av serotonin finns i trombocyterna, men en liten fraktion cirkulerar fritt i blodplasman.

Hittills har åtminstone sju klasser av serotoninreceptorer och en mängd underklasser till dessa identifierats. 5-HT₁-receptorerna finns främst på presynaptiska nervterminaler inom det centrala nervsystemet och i kärlväggarnas endotel. De orsakar vasodilatation av små artärer och lokalt



Figur 1. Registrering av smärtröskel (PPT) och smärttolerans (PPTL) för tryck med en algometer. PPT är det tryck som applicerats då upplevelsen av tryck övergår i smärta medan PPTL är det högsta tryck som individen tolererar.



Figur 2. Mikrodialys i massetermuskeln. Mikrodialyskatetern är insatt 15 mm inne i muskeln via en venkateter och genomspolas långsamt med fysiologisk koksaltlösning.

ödem genom att öka kärlpermeabiliteten. Aktivering av 5-HT_{1A} -receptorn vid djurexperiment har visats orsaka vävnadsömheter. 5-HT_2 -receptorerna finner man i större artärer samt på trombocyterna. De är potenta vasokonstriktorer. 5-HT_3 -receptorer finns i tarmslemhinnan, där de orsakar illamående och på perifera sensoriska och sympatiska nervändslut, där de påverkar smärtransmissionen. Även 5-HT_4 -receptorerna finns i tarmarna och tycks delta i regleringen av tarmrörelserna.

Övriga receptorklasser är nyligen klonade och deras funktioner ännu ej utredda.

Flera serotoninhämmare finns registrerade som läkemedel. Granisetron (Kytril[®]) är en selektiv 5-HT_3 -antagonist, som används mot illamående vid cellgiftsbehandling och har få biverkningar. Betablockeraren propranolol (Inderal[®]) har visat sig vara en icke-selektiv antagonist till 5-HT_{1A} -receptorn. Vanliga biverkningar är trötthet och muskelsvaghet.

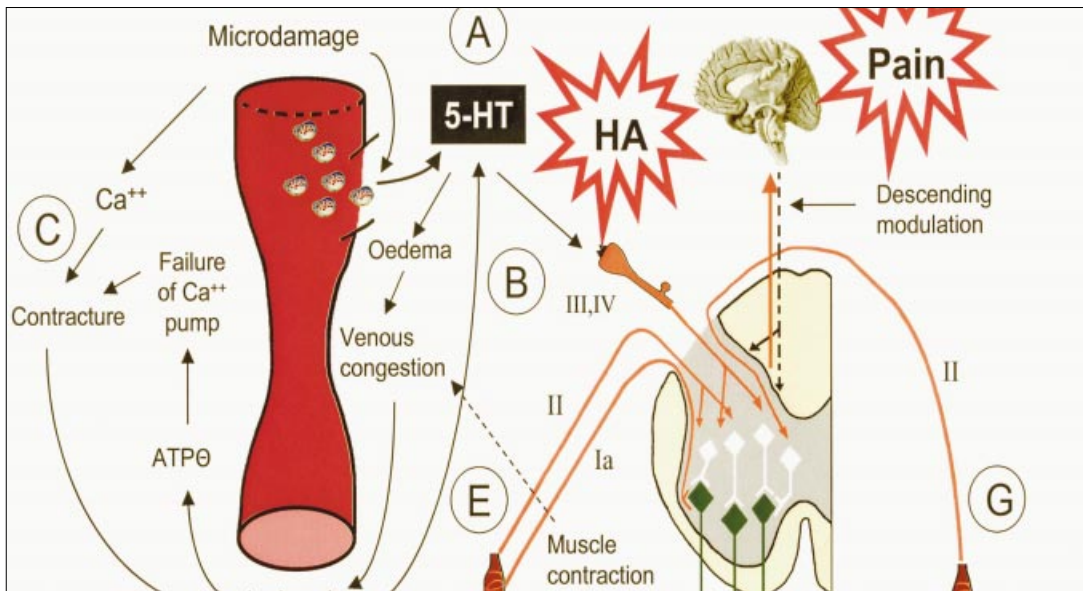
Mål

Avhandlingen består av en klinisk del och en experimentell del. Målet med den kliniska delen var att undersöka nivåerna av serotonin i massetermuskeln och blodet samt att se om det finns något samband mellan dessa och lokal smärta och ömhet. Målet för den experimentella delen var att undersöka om injektion av serotonin i massetermuskeln orsakar smärta och ömhet och i så fall om dessa kan påverkas av serotoninantagonister.

Klinisk del

Den kliniska delen omfattade patienter med fibromyalgi och lokal myalgi samt friska försökspersoner. De undersöktes med avseende på lokal och generell smärta och ångestnivå. En undersökning av tuggsystemet utfördes och smärtröskel (PPT) samt smärttolerans (PPTL) för tryck över massetermuskeln registrerades med en så kallad algometer (fig 1). Vidare togs ett venöst blodprov för analys av serum- (totalmängd) och plasmanivå (fri fraktion) av serotonin. För att kunna mäta serotonininivån i muskeln *in vivo* användes mikrodialys, en relativt ny teknik som jämfört med muskelbiopsier är vävnadsbesparande och i det närmaste smärtfri. Tekniken går ut på att man placerar en mikrodialyskateter inne i muskeln (fig 2). Denna består av ett mycket tunt rör med ett membran i toppen. Proben kopplas till en pump som mycket sakt genomspolar den med till exempel fysiologisk koksaltlösning. När vätskan når membranet sker ett utbyte med substanser i extracellulärrummet genom passiv diffusion. Vätskan leds sedan tillbaka upp genom proben och samlas i små provrör för senare analys. Från patienterna samlades 2 prov under 55 minuter. Hos de friska försökspersonerna samlades ytterligare 3 prov under 20 minuter vardera.

Resultaten visade att patienterna med fibromyalgi hade fler palpationsömma käkmuskler än patienterna med lokal myalgi. Vidare fann vi att PPT och PPTL var lägre hos patienter med fibromyalgi än hos patienterna med lokal myalgi samt att båda patientgrupperna hade lägre värden än de friska försökspersonerna. Resultaten stöder tidigare studier som visat att smärta i käkmuskulerna är vanligt



Figur 3. Hypotetiska mekanismer till hur serotonin i muskeln kan orsaka och underhålla muskelsmärta. Se artikeltexten för förklaring.

förekommande hos patienter med fibromyalgi och att de uppvisar en högre grad av allodyni och hyperalgesi än patienter med lokal myalgi.

Serotonin förekom normalt i massetermuskeln. Nivån i det första provet var högre än i de andra proven, men det var däremot ingen skillnad mellan nivån i de senare. Detta kan förklaras med att insättandet av mikrodialyskatetern leder till en vävnadsskada i muskeln varvid serotonin frisätts. Det tyder på att en stabiliseringsperiod om minst 20 minuter är nödvändig för att få en stabil vävnadsnivå (steady state). Serotoninnivån i det första provet var högre hos patienterna med fibromyalgi än hos försökspersonerna, vilket innebär att patienter med fibromyalgi vid en vävnadsskada frisätter mer serotonin än friska försökspersoner. Vi fann dessutom ett samband mellan hög serotoninnivå i muskeln och såväl smärta som palpationsömheter, PPT och PPTL, vilket antyder att perifera mekanismer kan påverka kronisk muskelsmärta.

Serumnivån av serotonin var lägre hos båda patientgrupperna än hos de friska försökspersonerna, men till skillnad från tidigare studier var skillnaden inte statistiskt säkerställd. Däremot fann vi ett samband mellan låg serumnivå av serotonin och smärta och ömhet i tuggmusklerna. Eftersom smärta och ömhet samtidigt var associerat till en hög serotoninnivå i muskeln som till en låg serumnivå, funderade vi över möjligheten att balansen mellan fritt och bundet serotonin i blodet kunde vara förändrad, det vill säga att trombocytterna aktiverats till att frisätta serotonin i en ökad mängd som skulle kunna aktivera smärtr-

ceptorer. Hög plasmanivå i förhållande till serumnivå av serotonin var korrelerat till smärta men också till hög ångestnivå. Patienter med fibromyalgi hade en högre ångestnivå än försökspersonerna. Den höga ångestnivån var i sin tur korrelerad till smärta och ömhet. Sambandet mellan smärta, ångest och serotoninnivåer hos patienter med fibromyalgi är långtifrån klarlagt och sannolikt mycket komplext. Resultaten pekar dock på en gemensam etiologi för smärta och ångest hos dessa patienter.

Experimentell del

Det första experimentella arbetet omfattade patienter med fibromyalgi samt ålders- och könsmatchade friska försökspersoner. Serotonin injicerades slumpmässigt och dubbelblint i den ena massetermuskeln, i avsikt att vare sig undersökaren eller försökspersonen skulle kunna påverka försöksutgången. Fysiologisk koksaltlösning injicerades i massetermuskeln på den andra sidan. Förändringen av smärta och PPT registrerades under 30 minuters tid. Resultaten visade att injektion av serotonin orsakade smärta och sänkte PPT hos de friska individerna. Hos patienterna med fibromyalgi ökade smärtan efter injektion av serotonin samtidigt som PPT sänktes, men förändringen var inte större än efter injektion med koksaltlösning. Däremot upplevde patienterna en längre smärtduration än de friska försökspersonerna, vilket kan orsakas av en central sensitisering. En förklaring till att patienterna med fibromyalgi inte svarade på serotonininjektionerna skulle kunna vara att deras serotoninreceptorer

för smärta och ömhet redan är blockerade av kroppseget serotonin och därmed inte tillgängliga för det serotonin som injicerades.

Det andra experimentella arbetet omfattade friska försökspersoner, lika många av vardera könet. Serotonin i kombination med en serotonin-antagonist (granisetron eller propranolol) injicerades randomiserat och dubbelblint i den ena massetermuskeln medan serotonin i kombination med fysiologisk koksaltlösning injicerades i den andra. Förändringen av smärta och PPT registrerades under 30 minuters tid. Resultaten visade att granisetron minskade smärtan och helt upphävde den sänkning av PPT som serotonin orsakade, medan propranolol endast hade en svag effekt på smärtintensiteten. Detta visar att 5-HT₃-receptorer finns i massetermuskeln och stöder våra tidigare fynd; det vill säga att serotonin kan medverka till den lokala sjukdomsutvecklingen vid muskelsmärta. Intressant var också att effekten av antagonisterna var mer uttalad hos kvinnorna än hos männen. Det antyder att kvinnor och män bör analyseras separat i smärtexperimentella studier.

Hypotetiska mekanismer

Sammanfattningsvis visar resultaten av denna avhandling att intramuskulärt serotonin medverkar i den lokala sjukdomsutvecklingen vid kronisk muskelsmärta genom aktivering av 5-HT₃-receptorn. Ett hypotetiskt scenario (fig 3) är att mikrotrauma eller ischemi orsakat av till exempel överbelastning leder till frisättning av serotonin från trombocyter (A) som exciterar och sensitiserar perifera smärtafferenter (grupp III och IV; B) och därmed orsakar smärta och ömhet (hyperalgesi, HA). Mikrotraumat leder vidare till frisättning av intracellulärt kalcium (C), vilket orsakar en lokal kontraktur (muskelkontraktion utan elektrisk aktivitet). Denna leder till ischemi (D) och energibrist vilket i sin tur gör att kalciumpumpen slutar fungera. Därmed permanentas kontrakturen och ischemin. Serotoninfrisättningen kan också leda till ischemi genom ödembildning och medföljande venkompression. Smärtan kan vidare aktivera g-motorreflexer, vilket i sin tur leder till aktivering av afferenter från muskelspolarna (grupp Ia och II). Dessutom ökar aktiviteten i efferenta a-motorneuron då muskeln sträcks, vilket upplevs som muskelstelhet av individen (F). Att smärtan hos patienter med fibromyalgi ofta uppges starta som en lokal myalgi och senare sprider sig i kroppen kan förklaras med att en del smärtafferenter också har synapser med g-motorneuron i andra muskler, vilket ökar aktiviteten i dessa muskelspolars afferenter (G). Smärtan och ömheten underhålls sedan via en kombination av perifert inflöde och centrala mekanismer.

Även om denna avhandling har fokuserat på den roll serotonin har för uppkomst och underhåll av kronisk muskelsmärta måste det poängteras att andra substanser sannolikt också medverkar till detta och att de interagerar på ett mycket komplicerat sätt. På sikt kan den ökade kunskapen om smärtans mekanismer leda till bättre diagnostik och därmed mer effektiva behandlingsmetoder.

Referenser

1. Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M, Kopp S. Symptoms and signs of temporomandibular disorder in patients with fibromyalgia and local myalgia of the temporomandibular system. A comparative study. *Acta Odontol Scand* 1997; 6: 344–9.
2. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Kopp S. The level of serotonin in the superficial masseter muscle in relation to local pain and allodynia. *Life Sci* 1999; 65: 313–25.
3. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Lundeberg T, Kopp S. Pain, hyperalgesia and serum serotonin level in orofacial pain of muscular origin. *J Orofac Pain* 1999; 13: 56–62.
4. Ernberg M, Voog Ü, Alstergren P, Lundeberg T, Kopp S. Plasma and serum serotonin levels and their relation to orofacial pain and anxiety in fibromyalgia. *J Orofac Pain* 2000; 14: 37–46.
5. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Pain and allodynia/hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin into the masseter muscle in patients with fibromyalgia and healthy individuals. *Pain* 2000; 85: 31–9.
6. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Effect of granisetron and propranolol on experimentally induced pain and allodynia/hyperalgesia by intramuscular injection of serotonin into the human masseter muscle. *Pain* 2000; 84: 339–46.

Adress:

Malin Ernberg

Klinisk oral fysiologi, Odontologiska institutionen,
Karolinska institutet, Box 4064, 141 04 Huddinge
E-post: malin.ernberg@ofa.ki.se