

---

# Kronisk smärta i ansiktsmuskulaturen

– samband mellan smärta, stress och serotonin

MALIN ERNBERG

Kronisk muskelsmärta drabbar ca 15% av befolkningen och är en av de vanligaste orsakerna till långtidssjukskrivning. Dessa tillstånd orsakar stort lidande för de som drabbas och kostar samhället betydande summor varje år. Kronisk smärta från ansiktsmuskler utgör en stor del av dessa smärttillstånd. Oftast är ansiktssmärtan begränsad till käkmusklerna och ett delsymptom i temporomandibulär dysfunktion (TMD), s.k. lokal myalgi. Det är vanligt att patienter med ansiktssmärta har smärta även i andra regioner av kroppen, t.ex. nacke och skuldror och ibland är smärtan del i en generell myalgi, t.ex. fibromyalgi (se Tabell 1).

Denna artikel beskriver kortfattat den kliniska bilden vid kronisk ansiktssmärta i käkmusklerna och etiologin bakom den. Artikeln kommer dock att fokusera på de patofysiologiska mekanismer som anses ligga bakom de olika symptomen vid lokal myalgi och fibromyalgi i käksystemet. Sannolikt skiljer sig patofysiologin åt mellan dessa tillstånd, men till viss del kan liknande mekanismer vara inblandade. Serotonin är en smärtmediator, som tycks vara inblandad i patofysiologin vid båda tillstånden. Serotoninfrisättningen påverkas dessutom av stress – en av de viktigaste faktorerna i etiologin bakom kronisk käkmuskelsmärta.

## Klinik

Kronisk smärta i käkmusklerna upplevs som diffus och svårlokaliserad och beskrivs som molande eller tryckande. Smärtan förvärras ofta vid underkäkrörelser och tuggning. Andra vanliga symptom är ömhet, stelhet, trötthet och inskränkt gapförmåga. Ibland refereras smärtan till andra regioner, t.ex. käkbenet, käkleden eller tänderna. Det är vanligt att käkmuskelsmärta är förenad med otologiska symptom (t.ex. öronvärk, lock för örat och tinnitus), neurologiska symptom (t.ex. yrsel och parestesier) och psykologiska symptom (t.ex. ångest och depression). Även sömnstörningar är vanligt förekommande. Käkmuskelsmärta är ovanligt hos små barn men ökar från prepubertet och når sin topp i yngre medelåldern. Liksom vid andra kroniska myalgier drabbas kvinnor oftare än män.

Muskelömhet är ett av de vanligaste symptomen vid kronisk muskelsmärta och en viktig del i diagnostiken. I smärtsammanhang brukar man skilja på allodyni, dvs. smärta orsakad av stimulus som normalt inte är smärtsamt (t.ex. beröring) och hyperalgesi som är ett ökat svar på en smärtsam stimulering. Flera studier har visat lägre smärtrösklar för tryck (allodyni) både i käkmusklerna och i extrakraniella muskler hos patienter med käkmuskelsmärta jämfört med friska individer<sup>1</sup>. Även smärttoleransen för tryck är lägre (hyperalgesi) än hos friska. Dessutom finns det visst stöd för att patienter med lokal myalgi i käkmusklerna har sänkt smärtröskel för tryck även i andra delar av kroppen. Liknande fynd har gjorts även för ytliga sensoriska stimuli, bl.a. termiska och vibrotaktila stimuli. Detta antyder att åtminstone vissa patienter med lokal myalgi i käksystemet har en generell ökad känslighet för sensoriska stimuli. Patienter med fibromyalgi har fler palpationsömma käkmuskler och lägre smärtröskel och smärttolerans för tryck över käkmusklerna än patienter med lokal myalgi, dvs. en högre grad av allodyni och hyperalgesi.

**Tabell 1. Möjliga orsaker till kronisk käkmuskelsmärta. Systemsjukdomar som kan orsaka generell myalgi och lokala orsaker till myalgi i käksystemet.**

Generell myalgi	Lokal myalgi
Fibromyalgi	Orofaciala parafunktioner
Polymyosit / Dermatomyosit	„Splinting“ / „Co-contraction“
Polymyalgia reumatica	Ischemi
Inflammatoriska ledsjukdomar	Vävnadsskada
Myastenia gravis	Metaboliska förändringar
Hypothyroidism	DOMS
Depression	Inflammation
Virala / bakteriella infektioner	Spasm

Splinting / Co-contraction = samtidig kontraktion av agonist och antagonist;  
DOMS = delayed onset muscle soreness, „träningvärk“.

## Etiologi

Liksom vid andra kroniska smärttillstånd är de flesta idag överens om att orsaken till käkmuskelsmärta är multifaktoriell och innefattar faktorer som predisponerar, initierar och aggraverar smärtan<sup>2</sup>. Dessa faktorer kan vara anatomiska, neuromuskulära eller psykosociala. De anatomiska faktorerna omfattar bl.a. ledöverrörlighet, bettavvikelser och ocklusala interferenser. Dock har den betydelse man tidigare trodde att ocklusala interferenser hade för uppkomsten av muskelsmärta omvärderats. Epidemiologiskt finns i vissa studier ett vagt samband mellan ocklusala interferenser och käkmuskelsmärta, men graden av bettstörning har inte kunnat relateras till graden av smärta. Ocklusala interferenser är dessutom mycket vanligt förekommande hos symptomfria individer. Till de neuromuskulära orsakerna hör mikro- och makrotrauma samt överbelastning orsakad av orofaciala parafunktioner, t.ex. tandpressning och tandgnissling (Tabell 1). Andra vanliga parafunktioner som kan orsaka käkmuskelsmärta är tuggummituggande och nagelbitning. Orofaciala parafunktioner är starkt relaterade till stress, som anses vara en av de viktigaste

psykosociala faktorerna och som sannolikt både kan predisponera, initiera och underhålla käkmuskelsmärta.

## Patofysiologi

Den kunskap vi har om mekanismerna bakom muskelsmärta kommer främst från djurexperimentella studier och resultaten är därför inte helt jämförbara med klinisk muskelsmärta. På senare tid har dock humanexperimentella studier avsevärt ökat kunskapen om de patofysiologiska mekanismerna bakom kronisk muskelsmärta. Man har t.ex. länge ansett att kronisk muskelsmärta främst beror på centrala mekanismer. Nyare studier tyder dock på att perifera mekanismer kan initiera och sannolikt också modulera kronisk muskelsmärta. Många patienter med fibromyalgi uppger att deras sjukdom började som ett lokalt smärttillstånd, t.ex. TMD, som senare spred sig i kroppen. Det antyder att liknande mekanismer kan initiera muskelsmärtan vid fibromyalgi och lokal myalgi.

### Perifera mekanismer

Vävnadsskada beroende på t.ex. överbelastning har föreslagits kunna bidra till utvecklingen av kronisk muskelsmärta. Det är välkänt att upprepad excentrisk aktivitet, dvs. kontraktion av en sträckt muskel, kan orsaka vävnadsskada. Experimentellt har både tandgnissling och tandpressning visats kunna orsaka käkmuskelsmärta. Statisk aktivitet (tandpressning) anses mer skadligt än dynamisk aktivitet (tandgnissling) eftersom muskeln inte får samma chans till relaxation. Man har också visat att musklerna hos patienter med kronisk muskelsmärta har en försämrad förmåga till återhämtning mellan perioder av aktivitet. Vävnadsskadan kan vara en direkt följd av överbelastning men också indirekt orsakad av ischemi pga. kärlkompression. Flera studier har visat att mikrocirkulationen är försämrad vid kronisk lokal myal-

gi och att detta är förenat med hög grad av smärta. Experimentellt har det visats att det vid vävnadsskada och ischemi frisätts substanser, vilka påverkar mikrocirkulationen och kan ge upphov till smärta. Detta kan ske direkt genom att aktivera och indirekt genom att sensitisera nociceptiva afferenter i musklerna. Till dessa ämnen hör bl.a. neuropeptider, prostaglandin E<sub>2</sub>, bradykinin och serotonin.

Serotonin (5-HT) bildas från den essentiella aminosyran tryptofan. Banan, choklad, nötter, torkad frukt, tomater och musslor är exempel på tryptofanrika livsmedel. Cirka 90% av kroppens serotonin finns i tarmslemhinnan där det reglerar tarmmobilitet. Serotonin finns också i det centrala nervsystemet (CNS), framför allt i mellanhjärna och i hjärnstam/ryggmärg och fungerar som transmittorsubstans, bl.a. i de efferenta smärthämmande banorna. Dessutom finns stora mängder serotonin i blodet där det medverkar i regleringen av mikrocirkulationen och i hemostasen. Den övervägande delen av blodets serotonin tas upp och lagras i trombocytorna men en liten fraktion finns fritt cirkulerande i blodplasman.

Hittills har åtminstone sju klasser av serotoninreceptorer och en mängd underklasser till dessa identifierats. Några av dessa är intressanta ur smärtsynpunkt<sup>3</sup>. 5-HT<sub>1</sub>-receptorerna finns främst på presynaptiska nervterminaler inom CNS och i kärlväggarnas endotel. De orsakar vasodilatation av arterioler och ödem genom att öka kärlpermeabiliteten. Aktivering av 5-HT<sub>1A</sub>-receptorn har djurexperimentellt visats orsaka hyperalgesi. 5-HT<sub>2</sub>-receptorerna är potenta vasokonstriktorer och finns i kärlväggen på större artärer samt på trombocytorna. 5-HT<sub>3</sub>-receptorer finns bl.a. på perifera sensoriska och sympatiska nervändslut och medierar smärta.

Serotonin tycks vara normalt förekommande i massetermuskeln men patienter med kronisk muskelsmärta frisätter mer serotonin än friska individer i samband med vävnadsskada. Dessutom är hög serotoninivå i muskeln associerad med såväl smärta som palpationsömhets samt smärttröskel och smärttolerans för

tryck, vilket antyder att perifera mekanismer kan påverka kronisk muskelsmärta<sup>4</sup>.

Experimentellt har flera studier visat att intramuskulär injektion av serotonin ger upphov till lågintensiv muskelsmärta. Injektion av serotonin i massetermuskeln hos patienter med fibromyalgi och friska försökspersoner inducerade smärta och sänkte smärtröskeln för tryck hos de friska individerna<sup>4</sup>. Hos patienterna med fibromyalgi ökade smärtan samtidigt som smärtröskeln för tryck sänktes efter injektion av serotonin, men förändringen var inte större än efter injektion av fysiologisk koksaltlösning. När serotonin i kombination med granisetron (selektiv 5-HT<sub>3</sub>-antagonist) injicerades i massetermuskeln hos friska försökspersoner minskade smärtan och smärtröskeln för tryck ökade. Injektion av serotonin i kombination med  $\beta$ -blockeren propranolol (5-HT<sub>1A</sub>-antagonist) hade ingen effekt på smärtröskeln för tryck men en liten effekt på smärtintensiteten. Sammantaget tyder det på att 5-HT<sub>3</sub> receptorer finns i massetermuskeln och att dessa receptorer är ansvariga för serotoninmedierad smärta och ömhet.

### **Centrala mekanismer**

Vid kroniska smärttillstånd spelar centrala mekanismer sannolikt en stor roll genom att underhålla smärtan. Detta kan ske genom sensitisering av sekundära neuron i hjärnstammen och CNS och är en viktig mekanism för uppkomsten av allodyni och hyperalgesi. Man har visat att upprepad stimulering av perifera nociceptiva afferenter leder till en förstärkning av smärtupplevelsen genom temporal summation, s.k. wind-up. Den bakomliggande mekanismen anses vara att N-metyl-D-aspartat (NMDA) receptorer på sekundära neuron aktiveras vilket vid långvarig stimulering leder till morfologiska förändringar i dessa. Detta ökar känsligheten hos de sekundära neuronerna och medför en förstärkt smärtupplevelse (hyperalgesi). Eftersom även mekanosensitiva afferenter kopplar om på samma sekundära neuron medför aktivering av dessa, genom t.ex. beröring, att smärtimpulser genere-

ras (allodyni). Patienter med fibromyalgi reagerar med större grad av wind-up efter temporal summation än friska och NMDA-antagonister har rapporterats minska smärta och allodyni hos dessa patienter<sup>1</sup>.

Den vanligaste förklaringen till refererad smärta är central konvergens, dvs. att perifera nociceptiva afferenter från olika regioner kopplar om på samma sekundära neuron i ryggmärg eller hjärnstam. Det kan t.ex. vara en nociceptiv afferent från massetermuskeln som kopplar om på samma sekundära neuron som en nociceptiv afferent från en molar. När smärtimpulsen når sensoriska hjärnbarken tolkar denna det som att den nociceptiva signalen kommer från tanden och individen uppfattar muskelsmärtan som tandvärk. Även aktivering av latent synapser pga. central sensitisering kan medverka till refererad smärta.

### **Motorreflexer**

Den muskelstelhet som många patienter med käkmuskelsmärtan upplever har föreslagits bero på att aktivering av nociceptiva afferenter leder till aktivering av  $\gamma$ -motorreflexer<sup>5</sup>. Detta medför i sin tur att muskelspoleafferenter aktiveras. Då muskeln sträcks ökar även aktiviteten i efferenta  $\alpha$ -motorneuron, vilket individen upplever som muskelstelhet. En förklaring till smärtspridning kan vara att en del nociceptiva muskelafferenter har synapser med  $\gamma$ -motorneuron i andra muskler. Vid aktivering av dessa afferenter ökar också aktiviteten i de andra musklernas muskelspoleafferenter vilket skulle kunna leda till att smärtan sprider sig. Detta skulle kunna förklara varför patienter med lokal myalgi i käksystemet ofta också är ömma i nackmusklerna och kan vara mekanismen bakom smärtspridning hos patienter med fibromyalgi.

Några tidiga studier visade en svagt ökat EMG-aktivitet i smärtande käkmuskler. Man ansåg därför länge att en ökad postural aktivitet kunde leda till smärta. Nyare studier har inte kunnat verifiera detta. Tvärtom har man visat att aktivering av nociceptiva muskelafferenter leder till en minskad EMG-aktivitet i agonister

genom aktivering av hämmande interneuron samt en ökning av EMG-aktiviteten i antagonister<sup>6</sup>. Detta kan förklara den inskränkta gapförmågan (minskad aktivitet i munöppnarna och ökad i munslutarna vid gapning) som ofta förekommer vid käkmuskel-smärta och är sannolikt en skyddsmekanism för att underlätta läkning i en skadad muskel.

### **Bristande smärthämning**

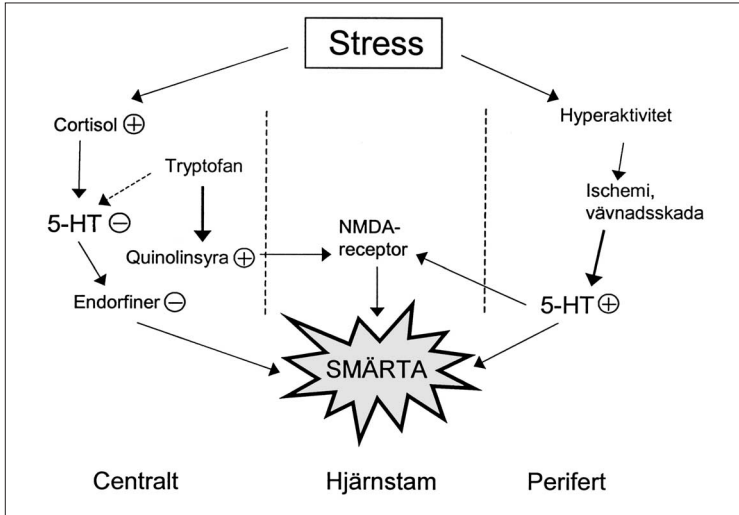
Kronisk smärta kan också uppstå om kroppens egna smärthämmande mekanismer sätts ur spel. Flera studier har visat att patienter med kroniska myalgier har en serotoninbrist i CNS och många behandlas med antidepressiva läkemedel eftersom dessa hämmar återupptaget av serotonin i hjärnans synapser och därmed dämpar smärtan. En möjlig mekanism till de lägre serotonin-nivåerna kan vara att tryptofanmetabolismen är förändrad så att mer quinolinsyra bildas<sup>7</sup>. Eftersom quinolinsyra är en NMDA-agonist skulle det samtidigt kunna leda till ökad smärta.

Ett samband mellan låg serumnivå av serotonin och smärta och ömhet i käkmuskulerna har rapporterats hos såväl patienter med lokal myalgi, som hos patienter med fibromyalgi<sup>4</sup>. Eftersom smärta och ömhet är associerat med hög serotonin-nivå i muskeln (se ovan) men med låg serumnivå, skulle balansen mellan fritt och bundet serotonin i blodet kunna vara förändrad, dvs. att trombocytorna aktiverats till att frisätta serotonin i ökad mängd, som skulle kunna aktivera 5-HT<sub>3</sub>-receptorer. Hos patienter med fibromyalgi finns ett samband mellan hög plasmanivå av serotonin i förhållande till serumnivå och käkmuskelsmärta samt hög ångestnivå. Det finns dessutom ett samband mellan hög ångestnivå och käkmuskelsmärta<sup>4</sup>.

### **Stress**

Stress är som tidigare nämnts en viktig etiologisk faktor vid kronisk muskelsmärta. Många patienter med käkmuskelsmärta upp-





**Figur 1.** Samband mellan stress, serotonin (5-HT) och kronisk käkmuskelsmärt. NMDA = N-metyl-D-aspartat. Plustecken betyder ökad frisättning och minustecken betyder minskad frisättning av respektive substans. Se texten för närmare förklaring.

lever att deras besvär debuterade eller förstärks vid stress, och stress har visats vara en prediktor för uppkomst av käkmuskelsmärt. Det mesta tyder på att patienter med käkmuskelsmärt har en personlighet som är mer sårbar för stress. Sannolikt är också det omvända giltigt, nämligen att kronisk muskelsmärt leder till stress och därmed ångest och depression. Detta stöds av att utsöndringen av katecholaminer (adrenalin och noradrenalin) ökar vid smärta och ångest. Intressant är att utsöndringen av cortisol till följd av experimentellt framkallad stress varierar mellan patienter med käkmuskelsmärt. I en studie av TMD-patienter fann man en grupp med ökad sekretion av cortisol, vilket skulle kunna tyda på en predisposition till TMD<sup>8</sup>. En annan grupp patienter hade en minskad utsöndring och man fann ett samband hos dessa mellan låga cortisolnivåer och ångest samt depression. De hade dessutom en sämre förmåga att anpassa sin livssituation

till smärta. Också patienter med fibromyalgi har en minskad cortisolutsöndring till följd av experimentell stress, men förhöjda basalnivåer jämfört med friska försökspersoner. Cortisolutsöndringen styrs via en komplicerad kedja av frisättning av olika substanser genom den s.k. HPA-axeln (hypotalamus-hypofysbinjurar), vilken interagerar med serotonin-systemet<sup>9</sup>. Normalt leder ökade cortisolnivåer till att cortisolutsöndringen minskar via negativ feedback. Vid psykisk stress ökar cortisolutsöndringen vilket leder till nedsatt serotoninfrisättning. Dessutom hämmas feedback mekanismerna vilket medför kroniskt förhöjda cortisolnivåer. Intressant är också att HPA-axeln och serotoninssystemet är kopplade till frisättningen av tillväxthormon, vilken framför allt sker under sömn. Hos vuxna individer deltar tillväxthormon i återuppbyggnaden av skadad muskelvävnad. Det är därför tänkbart att patienter med kronisk muskelsmärta, som ju ofta har en sömnstörning, har en försämrad förmåga till reparation av skadad muskelvävnad pga. mindre utsöndring av tillväxthormon. Patienter med fibromyalgi har rapporterats ha sänkta nivåer av tillväxthormon, vilket stödjer detta.

### **Avslutning**

Sammanfattningsvis tycks serotonin medverka i patofysiologin vid kronisk käkmuskelsmärta både på perifer och på central nivå (Fig. 1). Det måste dock poängteras att många andra substanser sannolikt också medverkar till detta och att de interagerar på ett mycket komplicerat sätt. På sikt kan den ökade kunskapen om den kroniska käkmuskelsmärtans mekanismer leda till bättre diagnostik och därmed mer effektiva behandlingsmetoder.

**LITTERATUR**

- 1 Svensson P, Graven-Nielsen T. Craniofacial muscle pain: review of mechanisms and clinical manifestations. *J Orofac Pain* 2001;15:117-45.
- 2 DeBoever JA, Carlsson GE. Etiology and differential diagnosis. In: Zarb GA, Carlsson GE, Sessle BJ, Mohl ND, eds. *Temporomandibular joint and masticatory muscle disorders*. 2nd ed. Copenhagen: Munksgaard, 1993: 171-87.
- 3 Hindle AT. Recent developments in the physiology and pharmacology of 5-hydroxytryptamine. *Br J Anaesth*, 1994;73:395-407.
- 4 Ernberg M. Significance of serotonin for pain, allodynia, and hyperalgesia in the human masseter muscle [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institutet, 1999.
- 5 Johansson H, Sojka P. Pathophysiological mechanisms involved in genesis and spread of muscular tension in occupational muscle pain and in chronic musculoskeletal pain syndromes: a hypothesis. *Med Hypotheses* 1991;35:196-203
- 6 Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:683-94.
- 7 Russell IJ. A metabolic basis for fibromyalgia syndrome. In: Værøy H, Merskey H, eds. *Progress in fibromyalgia and myofascial pain*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 283-309.
- 8 Jones DA, Rollman GB, Brooke RI. The cortisol response to psychological stress in temporomandibular dysfunction. *Pain* 1997;72: 171-82.
- 9 Praag HM. Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new, hypothetical depression subtype (SeCA depression). *Pshych Res* 1996;65:143-57.

