

Ritva Markkula, Teemu Zetterman ja Markku Mali

Fibromyalgian monisyinen patofysiologia

Osa fibromyalgian patofysiologisista mekanismeista on yhteisiä muiden pitkäaikaisten kipusairauksien kanssa. Näitä ovat keskushermoston herkistymiseen liittyvät kivunmuuntelujärjestelmän vaimentavan osan toiminnan heikkeneminen ja aivojen kipuvasteiden voimistuminen. Keskushermoston herkistymisen ilmentymiä ovat myös allodynia ja temporaalinen summaatio. Myös unihäiriö ja psykososiaaliset tekijät vaikuttavat kuten muidenkin pitkäaikaisten kiputilojen yhteydessä. Tutkimusnäyttö siitä, että paikalliset kivut ovat fibromyalgian tärkeitä ennustetekijöitä, on lisääntynyt, ja päänsäryn sekä fibromyalgiariskin välillä on todettu jopa annos-vastesuhde. Lihaskivut voivat liipaisinmekanismin kautta aiheuttaa laaja-alaisempaa kipua, ja fibromyalgiapotilaiden aktivoituneiden liipaisin pisteiden kipusäteily muistuttaa hämmästyttävästi potilaiden spontaania kipua. Paikallisten sisäelin- ja myofaskiaalisten kipujen hoidon on havaittu vähentävän fibromyalgiakipuja. Fibromyalgiakoilla on todettu myös pinnallisten ohutsäikeisten kipuhermojen spontaania toimintaa ja hävikkiä kuten ohutsäieneuropatiapotilailla.

Fibromyalgian olemassaoloa on kyseenalaistettu, ja diagnoosin voidaan pelätä leimaavan potilasta. Yhtenä syynä tähän on se, etteivät löydökset ole yksinkertaisesti mitattavissa verenpaineen tapaan. Kohonneen verenpaineen tavoin fibromyalgiankin vaikeus voi vaihdella paljon. Se voi olla ohimenevä tai muuttua elinmuutoksia aiheuttavaksi sairaudeksi. Kummassakin tilanteessa patofysiologia on monitekijäinen. Elintavat, geenit, mieliala, ympäristön kuormitustekijät sekä muut sairaudet vaikuttavat niin fibromyalgian kuin kohonneen verenpaineenkin ilmiösuun.

Fibromyalgian diagnostiset luokittelukriteerit on tehty tutkimustyötä varten, jotta eri tutkimusten potilasaineistot olisivat riittävän samankaltaisia ja tulokset vertailukelpoisia. Vuonna 1990 Yhdysvaltain reumatologiyhdistys (The American College of Rheumatology, ACR) julkaisi laajan tutkimuksen tuloksena fibromyalgian luokittelukriteerit (1). Tutkimuksessa todettiin, että oirekuva on täysin samankaltainen riippumatta siitä, kyetäänkö taustalla osoittamaan laukaiseva tekijä. Nämä niin sanotut ACR 1990 -kriteerit määrittävät fibromyalgian pitkäaikaiseksi laaja-alaiseksi

(esiintyy aksiaalisesti ja kehon molemmin puolin sekä ylä- ja alaosassa) kipusairaudeksi, jossa todetaan kipua vähintään yhdessätoista sovitusta 18 testipisteestä. Unihäiriöiden, uupumuksen (fatigue), yli 15 minuutin aamukankeuden ja lämpötilan ja sään vaihtelujen vaikutuksen todettiin olevan tyypillisiä piirteitä, mutta ei välttämättömiä kriteerejä. ACR 1990 -luokittelukriteereitä on kritisoitu muun muassa liiallisesta arkuuspisteiden korostamisesta ja fibromyalgian tyyppioireiden vähäisestä huomioimisesta.

Kaksikymmentä vuotta myöhemmin julkaistiin ACR 2010 -ehdotus vaihtoehtoisiksi fibromyalgian diagnostisiksi kriteereiksi (2). Siinä määritellään kivun laaja-alaisuusindeksi (0–19) ja oireisuusindeksi (0–12), joita yhdistelemällä asetetaan diagnoosi. ACR 2010 -kriteerejä on jo pariin otteeseen päivitetty, ja niistä on kehitetty potilaskyselykaavake (3,4). Viimeisimmässä ACR 2016 -päivityksessä kipuindeksin alarajaa sekä kipualueiden laaja-alaisuusvaatimusta tiukennettiin, jotta alueelliset kipuoireyhtymät eroteltaisiin paremmin. Uudessa päivityksessä korostetaan, että fibromyalgia on olemassa muista samanaikaisista diagnooseista

huolimatta eikä se sulje pois mitään muuta kliinisesti merkittävää sairautta.

Fibromyalgian ja muiden kroonisten kipuoireyhtymien patofysiologiaa on tutkittu viime vuosikymmeninä runsaasti. ACR 1990 -kriteereitä on käytetty potilaiden mukaanottoperusteena valtaosassa tutkimuksista, joihin tässä katsauksessa viittaamme.

Löytyykö vika lihaksista, ”stressi-akselista” vai kuitenkin keskushermostosta?

Valtaosa fibromyalgian oireista, kuten kipu, jäykkyys ja voimattomuus, paikantuu lihaksistoon, joten lihakset ovat olleet patofysiologisen tutkimuksen lähtökohta. Kudostutkimuksissa on todettu lihassäie- ja mitokondriopoiikkeavuuksia (5). Myös lihasaineenvaihdunnan häiriöitä, kuten pienentyneitä adenosiinitrifosfaatti (ATP)- tai suurentuneita maitohappo- ja palorypälehappopitoisuuksia, on raportoitu (6,7). Nämä löydökset saattaisivat selittää lihasten hypoksialla tai aineenvaihduntatuotteiden muodostuksen häiriöllä. Uuden teknologian mahdollistamia laajoja metabolomiikkapaneelitutkimuksia on tehty vasta muutamia, mutta ne saattavat tulevaisuudessa valaista fibromyalgian aineenvaihdunnan kuvaa.

Neurofysiologisissa mittauksissa on havaittu fibromyalgiaan liittyvän autonomisen hermoston toiminnan ja lihasaktivaation poikkeavuuksia. Fibromyalgiaa potevan lihasjännitys saattaa lihassähkötutkimuksella (EMG) mitattuna olla lepotilassa samantasoista tai jopa heikompaakin kuin verrokkien mutta lisääntynyt voimakkaammin vasteena henkiseen stressiin tai sympaattisen hermoston aktiivisuuteen (8). Mielenkiintoinen on havainto hermo-lihaskontrollin poikkeavuudesta, jossa työnjako lihaksen osien ja motoristen yksikköjen välillä olisi häiriintynyt ja johtaisi yksittäisten lihassäikeiden liikkautumiseen ja kivun lisääntymiseen (9). Jatkotutkimuksia tältä osa-alueelta kaivataan kuitenkin vielä.

Tutkimustulokset lihasten suorituskyvystä eivät ole yhteneväisiä. Viitteitä on sekä lihasvoiman että kestävyuden heikentymisestä, mutta tutkimusten potilasryhmät ovat olleet pieniä ja

on mahdollista, että toiminnan heikentyminen liittyy kipuun (5). Lisäksi fibromyalgiikkojen lihasten harjoitusvasteet on todettu normaaleiksi, minkä perusteella kyse ei olisi palautumattomasta lihassairaudesta (10).

Autonomisen hermoston säätelyn ongelmat voisivat selittää osan fibromyalgian oireista, esimerkiksi univaikeudet ja ruoansulatuskanavan oireet tai suomalaisväestössä esiin tulevan saunaintoleranssin. Fibromyalgian yhteydessä onkin havaittu sykevaihdelun vaimentumista ja ihon sähköjohtavuuden korostumista, mikä viittaa sympaattisen hermoston yliaktiivisuuteen (8,11). Nämä tosin ovat pieniä poikittaistutkimuksia samoin kuin tutkimukset fibromyalgiikkojen hypotalamus-aivolisäkelisämunuaisakselin (HPA-akseli, ”stressiakseli”) toiminnasta. Vaikka viitettä fibromyalgiaan liittyvästä kortisolinerityksen vähentymisestä on, erot eivät ole olleet tilastollisesti merkitseviä (12). Stressi eri muodoissaan voi vaikuttaa epäedullisesti lukuisiin sairauksiin ja oireisiin, eikä fibromyalgiaan liittyvä stressi ole poikkeus (13,14). Nykynäytön perusteella ei tiedetä, pystyykö pitkittynyt stressi tai poikkeava HPA-akselin toiminta yksinään laukaisemaan fibromyalgian tai ylläpitämään sitä.

Keskushermoston kivun käsittelyn poikkeavuutta fibromyalgiassa on tutkittu runsaasti, ja siitä on nykyisin paljon tietoa (15). Kipujärjestelmän kiihottavien välittäjäaineiden, kuten P-aineen ja glutamaatin, pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat fibromyalgiikoilla suuremmat kuin terveillä verrokeilla, mikä heijastaa kipuärsytyksen lisääntymistä. Aivojen kivun käsittelyalueiden glutamaattipitoisuuden on myös havaittu muuttuvan sekä kokeellisen kivun että fibromyalgian yhteydessä, kun kipua on hoidettu tuloksellisesti (15).

Toiminnallisissa magneettikuvauksissa fibromyalgiikkojen aktivaatiovaste samaan ääreisosiin annettuun kipuärsykkeeseen keskeisillä kipua käsittelevillä aivoalueilla on ollut toistuvasti suurempi kuin terveiden verrokkien. Nämä mitatut aivovasteet korreloivat hyvin myös koetun kivun määrään (16). Keskushermoston kipuvaste on fibromyalgiassa siis herkistynyt. Samantapaista herkistymistä on kuitenkin havaittu myös muiden pitkäaikaisten

kiputilojen kuten nivelreuman ja nivelrikon yhteydessä (17,18).

Useiden fibromyalgikkojen keskushermoston kivun muuntelujärjestelmän vaimentavan osan on myös todettu toimivan huonosti. Tähän sopii sekin, että kivun muuntelujärjestelmän keskeisten välittäjäaineiden, noradreneriiniin ja serotoniiniin, hajoamistuotteiden pitoisuuksien on havaittu pienentyneen fibromyalgikkojen aivo-selkäydinnesteessä (17). Kivun muuntelujärjestelmän vaimentavan osan toiminnan on myös kuvattu heikentyneen monissa muissakin pitkäaikaisissa kipusairauksissa tai -tiloissa, esimerkiksi ärtyvän paksumuolen oireyhtymässä, päänsärystä, pitkäaikaisessa alaselkävauriossa, nivelrikossa, Parkinsonin taudissa ja pitkäaikaisessa haimatulehduksessa (5). Näyttää jopa siltä, että mitä enemmän kivuliaita alueita on, sitä huonommin kivun vaimennusjärjestelmä toimii (19). Tämän tyyppiset tutkimukset ovat poikittaistutkimuksia, emmekä siis tiedä, mikä on muutosten ja oireiston syy-seuraussuhde. Nämä keskushermoston kipujärjestelmän muutokset voivat myötävaikuttaa kivun leviämiseen, pitkittymiseen ja voimistumiseen mutta eivät ole vain fibromyalgialle erityisiä.

Psykososiaalisten tekijöiden ja unen rooli

Keskushermoston prosesseihin vaikuttavat saapuvien aistiärsykeviestien lisäksi ne neuraaliset ja neurobiologiset prosessit, joiden taustalla ovat psykososiaaliset tekijät. Näitä ei voida ohittaa, kun puhutaan pitkäaikaisesta kivusta. Onhan kipu itsessään jo määritelmän mukaan muun muassa ”epämiellyttävä aistimus ja tunnepohjainen elämys”. Katastrofointi ja välttämiskäyttäytyminen ovat kivun tunnettuja psykososiaalisia tekijöitä. Edellisen on arveltu johtavan jälkimmäiseen, mutta tätä ei ole etenevissä tutkimuksissa kyetty todistamaan. Yhteys välttämiskäyttäytymisen ja suuremman kivun sekä huonomman toimintakyvyn välillä on laajan tutkimusaineiston perusteella kuitenkin vahva.

Voimakkaan katastrofointitai pumuksen on havaittu korreloivan heikompaan sitoutumiseen hoitokäynteihin ja lääkehoitoon sekä vähempään liikuntaan. Katastrofoijat jäävät myös kiin-

TIETOLAATIKKO. Artikkelin termistöä.

Temporaalinen summaatio. Hermosolu A saa toiselta hermosolulta B toistuvia ärsykeitä, jotka yksinään eivät ylittäisi hermosolun A ärsytyskynnystä mutta summautuessaan johtavat aktiopotentiaaliin kyseisessä hermosolussa A. Hermosolun B antaman samantasoisien ärsykkeiden toistaminen voi saada aikaan voimistuvan vasteen hermosolussa A. Kivun osalta esimerkiksi identtisten kokeellisten kipuärsykkeiden C-hermosyitä pitkin välittyvä toisto ääreiskudoksessa saa selkäytimen takasarven hermosoluissa ja muualla keskushermostossa aikaan voimistuvan kipusignaalin. Tämä ilmiö vaihtelee yksilöllisesti, mutta keskimääräistä voimakkaampana sitä on todettu useissa pitkäaikaisissa kipusairauksissa, mitä pidetään keskushermoston herkistymisen merkinä.

Kivun muuntelujärjestelmä. Aivoissa ja aivorungon ja selkäytimen alueella sijaitsevat laskevat järjestelmät, jotka joko vaimentavat tulevia kipusignaaleja tai vahvistavat niitä. Järjestelmässä keskeiset välittäjäaineet ovat dopamiini, noradreneriini ja serotoniini.

Allodynia. Tila, jossa normaalisti kivuttomat ärsykkeet (kuten hipaisu, lämpö, viileys) aiheuttavat kipua.

Katekolamiinit. Adrenaliini, noradreneriini ja dopamiini. Näistä noradreneriini ja dopamiini ovat keskeisiä välittäjäaineita kivun muuntelujärjestelmässä yhdessä serotoniinin kanssa. Katekolioksimeytyli transferaasi (COMT) -entsyymi hajottaa katekoliamiineja.

Liipaisinpiste (trigger point). Lihaksissa esiintyviin kireisiin juosteisiin (taut band) liittyviä herkistyneitä pisteitä, joiden painelu aiheuttaa kipua. Myofaskiaaliseen (Costenin) kipuoireyhtymään liittyy näiden liipaisinpisteiden aktivoituminen. Aktivoituneiden liipaisinpisteiden kipu säteilee tietyille alueille (suunnilleen samat alueet eri henkilöillä) ja painaminen tuottaa saman tutun kivun. Myofaskiaalinen kipu voi puolestaan aktivoitua muun muassa lihasvamman, lihasiskemian, lihaksen toistuvan yli- tai toistokuormituksen ja hermojuurikiputilan yhteydessä (39).

Oma pystyvyyden tunne (self-efficacy). Henkilön usko omaan kykyynsä hallita ajatuksiaan, motivaatioitaan ja tekojaan selviytyäkseen tilanteessa.

Resilienssi. Psykkinen palautumis- ja selviytymiskyky, jonka rakennusaineina toimivat muun muassa jous-tavuus, optimismi, kyky ratkaista ongelmia, omien voimavarojen tunnistaminen sekä kyky pyytää ja vastaanottaa tukea tarvittaessa.

ni kipuun liittyviin ajatuksiinsa, ja heidän kipuvasteidensa on toiminnallisissa aivokuvauksissa havaittu korostuneen (20). Myös läheisten, kuten vanhempien ja puolison, vastaavat reaktiot kipuun vaikuttavat samansuuntaisesti kipuoireisiin ja kivun ennusteeseen, samoin vastaavasti koko sosiaalisen ympäristön tuki tai tuen puute.

Vahvan tutkimusnäytön perusteella ahdistus ja masennus ovat kivun pitkittymisen ennustetekijöitä esimerkiksi leikkauksen jälkeen (20). Etenevissä epidemiologisissa tutkimuksissa on todettu psyykkisten tekijöiden, kuten ahdistuksen, traumaperäisen stressireaktion, masennuksen ja psyykkisen kuormittuneisuuden, yhteys myös tuleviin kroonisiin kiputiloihin. Niiden nousu merkitseviksi fibromyalgian tai laaja-alaisen kivun ennustetekijöiksi näyttäisi riippuvan paljon analysoitujen muuttujien kokonaisuudesta, esimerkiksi siitä, miten kiputekijöitä on otettu huomioon (21). Psyykkisten tekijöiden ja psykofysiologisten reaktioiden suhdetta analysoineessa poikittaistutkimuksessa ahdistus ja voimakas lihasjännitys näyttivät korreloivan kivun voimakkuuteen, mutta vain pienellä osalla tutkituista fibromyalgikoista reagointitapa oli tämäntyyppinen (22).

Potilaan resilienssi, oma pystyvyyden tunne ja aktiiviset selviytymiskeinot ovat useiden kiputilojen yhteydessä osoittautuneet suojaaviksi eli ennustaneet pienempää kivun intensiteettiä ja parempaa toimintakykyä, mikä on havaittu fibromyalgiankin yhteydessä (20).

Fibromyalgiaan tavanomaisesti liitetty uupumus näyttää myös yleisesti liittyvän pitkäaikaiseen kipuun ja on todennäköisesti kivun seuraus (23). On esitetty, että pitkäaikaisesta kivusta kärsivät suhtautuvat kipuun korostuneen kielteisesti ja myös olettavat tulevan kivun kovaksi. Tämä voisi johtaa niin käyttäytymisen kuin neurobiologisiinkin epäedullisiin muutoksiin, minkä seurauksena nämä henkilöt eivät enää jaksaisi esimerkiksi harrastaa liikuntaa, joka voisi helpottaa heidän kipuaan (23). Näin uupumus voisi olla oireistoa ylläpitävä tekijä.

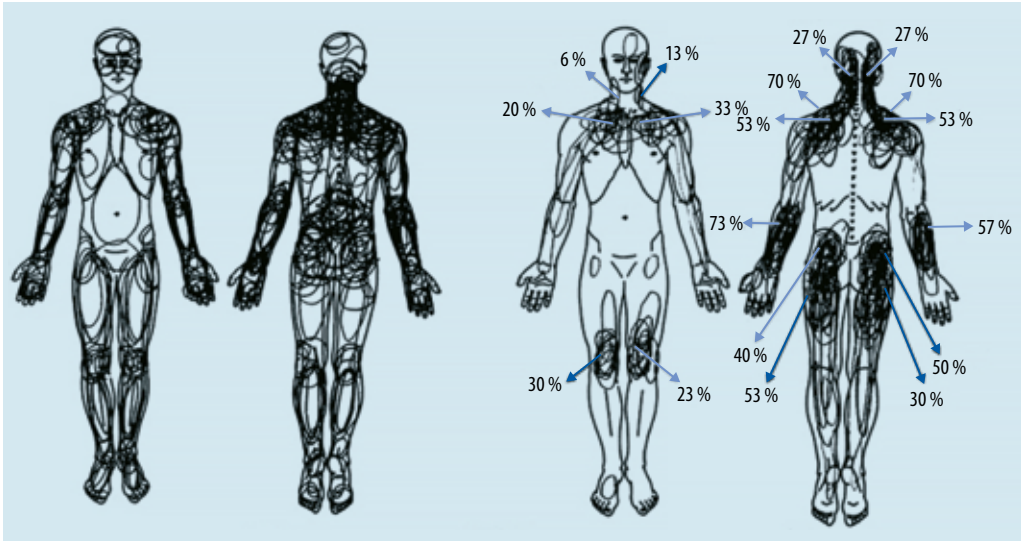
Uni liittyy vahvasti niin fyysisiin, psyykkisiin kuin sosiaaliinkin prosesseihin. Useiden tutkimusten perusteella huonolaatuinen uni johtaa kivun voimistumiseen seuraavana päivänä. Etenevistä tutkimuksista valtaosa tukee unihäiriön edeltävän niin uutta kipua kuin kivun pitkittymistäkin. Sitä vastoin on vain vähän näyttöä siitä, että kipu edeltää unihäiriötä (24). Edeltävän unihäiriön taas on osoitettu liittyvän monen muun pitkäaikaisen kiputilan lisäksi fibromyalgiaankin (21). Viidessä kahdeksasta terveille henkilöille tehdystä unideprivaatiotut-

kimuksesta todettiin herkistymistä kokeelliselle kivulle kylmä-, kuuma- ja mekaanisten kipukynnysten sekä kiputoleranssin perusteella. Osittaisen unirajoituksen seuraukset ovat olleet useissa tutkimuksissa samantapaisia, tuore tutkimus totesi myös temporaalisen summaation lisääntyneen (25). Erityisesti unen keskeytyminen tiheästi näyttäisi johtavan uuteen kipuun. Unen jatkuvuuden häiriön on useissa tutkimuksissa havaittu liittyvän kivun muuntelujärjestelmän vaimentavan osan toiminnan heikentymiseen (24). Väestötutkimuksen perusteella unen heikko laatu korreloi myös arkuuspisteiden määrään samoin kuin psyykkinen stressikin (26).

Onko syy sittenkin ääreishermoissa?

Fibromyalgiapotilaat tuovat itse usein esille syvien kipujen lisäksi hankaluuden, joka koituu siitä, että kevyt ja helläkin kosketus usein aiheuttaa kipua. Tämä kosketusalldyniaksi kutsuttu ilmiö tunnetaan hermovauriokipujen yhteydestä. Yhteistä näille kliinisille kokonaisuuksille ovat myös erilaiset paresteettiset eli normaalista poikkeavat tuntemukset, tuntoharhat. Fibromyalgiapotilaiden tuntohermoston toiminnassa onkin havaittu muutoksia: yleisesti madaltuneet painekipukynnykset ja madaltuneet kylmä- ja kuumakipukynnykset. Viimeksi mainittu ilmiö on todettu myös nivelrikko- ja reumapotilailla paikallisena kivuliaiden nivelten ympäristössä, mutta se voi palautua (27). Painekipukynnykset eivät muutu koetun stressin mukaan kuten arkuuspisteiden määrä (15). Arkuuspisteiden lukumäärä onkin huono kipusairauden diagnostinen mittari, mutta kliinisessä diagnostisessa käytännössä kipukynnyksmitausten teko ei ainakaan vielä ole mahdollista.

Fibromyalgioireet ovat samankaltaisia kuin ohutsäieneuropatian, mutta kun verrataan fibromyalgikkoja esimerkiksi diabeettista polyneuropatiaa sairastaviin, oireisto täsmää hyvin vain alaryhmissä (28). Tämä yhdenkaltaisuus on kuitenkin herättänyt epäilyä ohutsäievaurioista yhtenä mekanismina fibromyalgioireistossa. Tukea oletukselle saatiin, kun noin 40 %:lla fibromyalgikoista havaittiin ihokudoksenäytteissä toistetusti ohutsäikeisten hermojen



KUVA 1. Fibromyalgiapotilaiden spontaanin kivun alueet ja arkuuspistekohtien aktiivista myofaskiaalisista liipaisinpisteistä provosoidut kivut. Aktiivisten liipaisinpisteiden esiintyvyys prosentteina 30 tutkitun fibromyalgiapotilaan joukosta. Julkaistu aiemmin (34) ja julkaistaan uudelleen The Journal of Painin luvalla.

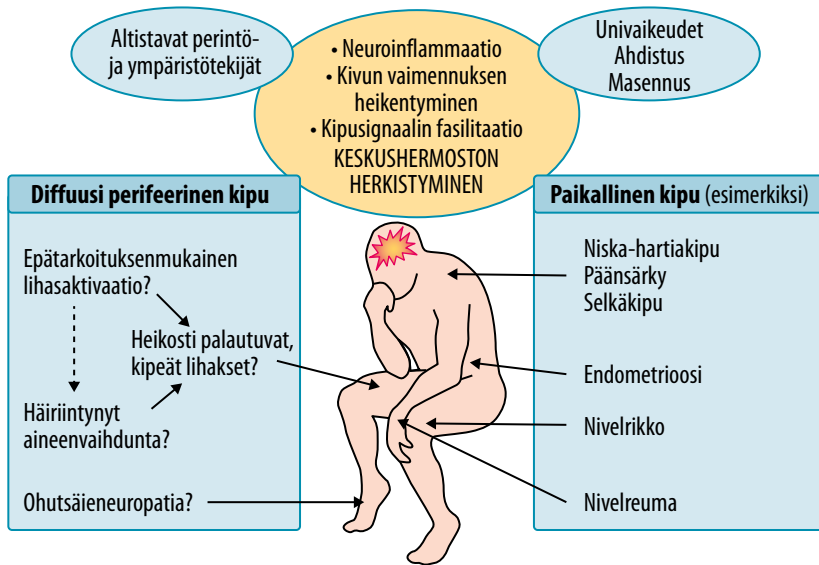
päätteiden hävikkiä samaan tapaan kuin ohutsäineuropatioissa (29,30).

Lisätukea antoi mikroneurografialla tehty tutkimus, jossa havaittiin poikkeavaa toimintaa kaikkiaan 77 %:ssa osallistuneiden 30 fibromyalgiapotilaan, 65 %:ssa 17 ohutsäineuropatiapotilaan ja vain 2 %:ssa yhdeksän oireetoman verrokin ohuista C-hermosyistä. Spontaania aktiivisuutta esiintyi 31 %:ssa fibromyalgikkojen ja 33 %:ssa ohutsäineuropatiapotilaiden tyyppin 1 B C-hermosyistä (mekanoinensitiiviset ”hiljaiset” nosiseptorit). Nämä tyyppin 1 B syyt eivät normaalisti reagoi kosketukseen, mutta 23 % fibromyalgiapotilaiden ja 24 % ohutsäineuropatiapotilaiden tutkituista säikeistä reagoi. Mekanosensitiivisten tyyppin 1 A syiden toimintojen osalta ryhmät sen sijaan eivät eronneet (30). Tämä spontaani aktiivisuus korreloi nimenomaan (ohutsäievauroon liittyvään) kipuun, ja on siksi tärkeä havainto.

Myös ääreishermoston herkistymisestä ja sen toiminnan muutoksista fibromyalgian yhteydessä on runsaasti viitteitä, jotka selittävät osaltaan niin spontaania kipua kuin joitakin ääreisosien normaalin ärsytyksen aiheuttamia kipureaktioita. Tämäkin mekanismi näyttää myötävaikuttavalta, mutta sen taustat vaativat vielä tutkimustyötä.

Perimän osuus

Geneettisepidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet perimän suuren merkityksen, 50 %:n selitysoosuuden niin fibromyalgiaoireisiin kuin moniin muihinkin pitkäaikaisiin kiputiloihin (31). Fibromyalgiassa vaikutus on additiivinen eli useamman väistyvän geenin vaikutuksen summa (5). Tähän mennessä kolme geeniä on vahvasti yhdistynyt fibromyalgiaan. Stressijärjestelmäämme liittyvien hermovälittäjäaineiden, katekoliamiinien, aineenvaihduntaa säätelevää katekolioksimetyyylitransferaasi (COMT) -entsyymiä koodaavan geenin polymorfismi näyttää liittyvän niin fibromyalgiaan kuin purentaelimistön kivuliaaseen toimintahäiriöönkin niin, että huonommin toimivaa entsyymiä koodaavat muodot lisäävät näiden kipusairauksien riskiä. Myös beeta₂-adrenergisen reseptorin geenin ja serotoniinireseptori 2 A:n geenin polymorfismi liittyy fibromyalgiariskin suurentumiseen (31). Geneettinen alttius voi muunnella kipusairausriskiä myös esimerkiksi psyykkisen stressin ja geenien yhteisvaikutuksen kautta (32). Geenitutkimus lisänee edelleen ymmärrystämme fibromyalgian ilmeisen monitekijäisestä patofysiologiasta.



KUVA 2. Hypoteesi fibromyalgian patologiasta.

Paluu lihaksiin ja ääreisosiin

Kokeelliset kipututkimukset lihaskivusta ja sen heijastumisesta ovat johdattaneet ajattelemaan mahdollisuutta, että laaja-alainen fibromyalgiakipu syntyi yksinkertaisesti paikallisen lihaskivun levitessä. Tätä teoriaa ovat esittäneet tanskalaiset lihaskipututkijat, jotka ovat myös havainneet fibromyalgikoilla kokeellisessa kipuärsytyksessä suuremmat heijastekipualueet kuin terveillä (33). Itse asiassa fibromyalgiapotilaiden lihasten liipaisinpisteiden ärsytyksellä saatiin aikaan heijastekipukuvio, joka muistutti potilaiden spontaania kipua hyvin paljon (KUVA 1) (34). Hoitamalla fibromyalgikkoja käsittelemällä heidän liipaisinpisteitään on myös onnistuttu lievittämään laaja-alaista kipua (35).

Teoria paikallisen kivun leviämiseksi laaja-alaiseksi saa tukea etenevistä epidemiologisista tutkimuksista, joissa paikalliset kivut, kuten päänsärky, alaselkäkipu ja niskakipu ovat osoittautuneet vahvimmiten yksittäisiksi laaja-alaisen kivun ja fibromyalgiaoireiston ennustetekijöiksi. Päänsärlyn ja fibromyalgiaoireiden välillä on todettu jopa annos-vastesuhde (36,37). Kaksoskohortissa tehdyssä tutkimuksessa kiputekijät osoittautuivat myös itsenäisiksi, perimästä riippumattomiksi ennustetekijöiksi (37).

Fibromyalgiaa esiintyy huomattavan usein päällekkäin muiden kipusairauksien kanssa. Paikallisten kipujen ja perifeerisen kipuärsytyksen merkitystä fibromyalgiaoireistossa tukee myös tuore tutkimus samanaikaisten sisäelinkipujen hoidon vaikutuksesta fibromyalgiaoireisiin. Erilaisista sisäelinkivuista (kivuliaat kuukautiset ilman endometriosisia, endometriosisi, divertikuloosi, ärtyvän paksusuolen oireyhtymä) samanaikaisesti kärsivillä potilailla oli lähtötilanteessa enemmän fibromyalgian pahenemisvaiheita, matalammat paineikipukynnykset sekä ihon ja lihasten sähkökipukynnykset kuin pelkkää fibromyalgiaa sairastavilla. Kun kussakin (neljässä) ryhmässä sisäelinkivut hoidettiin puolelta potilaista (hormonihoidolla, leikkauksella, ruokavaliolla), hoidettujen fibromyalgia-kivut ja pahenemisvaiheet vähenivät ja kipukynnys nousi (38).

Lopuksi

Fibromyalgian oirekuva vaikuttaa siis voivan kehittyä eri reittejä, mutta keskeisiä riskitekijöitä näyttäisivät olevan erilaiset paikalliset kivut, joihin liittyy usein paikallista lihaksiston jännityksen lisääntymistä. Patogeneettiset mekanismit ovat kuitenkin toistaiseksi vasta hy-

poteesien varassa. Liipaisinpisteiden aktivaatio johtaa kivun leviämiseen. Jos tähän liittyy vielä yksilöllisiä altisteita, joko perinnöllisiä tai hankinnaisia, kuten epäedullinen neurobiologinen viritys kivunhallintajärjestelmässä tai taipumus ahdistua ja pelätä kipua, nämä altisteet saattavat johtaa lihasjännityksen ja kivun pitkittymiseen ja kivun laajenemiseen ja voimistumiseen edelleen. Todennäköisesti erilaiset kasaantuvat epäedulliset noidankehät johtavat tähän kipusairauteen (KUVA 2).

Onko fibromyalgia toiminnallinen häiriö? Mikäli toiminnallinen häiriö määritellään tilaksi, jossa huolellisten tutkimusten myötä ei voida todeta anatomisia muutoksia elimissä, vastaus on useimmiten kyllä. Jos harmaan aineen katoa aivoista tai ohutsäiekatoa ääreiskudoksista on päässyt syntymään, vastaus on ei. Saman määritelmän mukaisestihan myös esimerkiksi migreeni, aikuisiän diabetes ennen elinmuutosten syntyä sekä kohonnut verenpaine ennen suonten seinämien muutoksia ja sydämen

Ydinasiat

- ▶ Fibromyalgiassa kivun aistiminen on usein voimistunut, mikä johtuu muutoksista keskushermostossa ja kivun muuntelujärjestelmässä.
- ▶ Pitkittänyt tai toistuva paikalliskipu saattaa olla fibromyalgian laukaiseva tekijä yhdessä perintötekijöiden, univaikeuksien ja muiden altisteiden kanssa.
- ▶ Fibromyalgian perifeerinen kipuärsyke saattaa johtua lihastoiminnan häiriöstä tai ohuhermosäiemuutoksista.
- ▶ Muut kiputilat pahentavat fibromyalgian oireita, joten niitä kannattaa hoitaa tehokkaasti

laajenemista ovat toiminnallisia häiriöitä. Ja tässähän piilee lohdullisuus: toiminnallisessa vaiheessa fibromyalgiasta voi parantua. ■

* * *

Kiitämme professori Eija Kalsoa tekstin arvioinnista ja erityisesti kiputerminologian tarkastamisesta sekä PsT Reetta Sipilää tietolaatikon psykologisten termien selitysten tarkastamisesta.

RITVA MARKKULA, LT, fysiatrian erikoislääkäri
Kipuklinikka, Leikkaussalit, teho- ja kivunhoito, HUS ja Helsingin yliopisto

TEEMU ZETTERMAN, LL, erikoistuva lääkäri
Yleislääketiede, Vantaan kaupunki

MARKKU MALI, LT, reumatologian erikoislääkäri
Reumatologian ja kliinisen immunologian keskus, Medisiininen toimialue, Turun yliopistollinen keskussairaala ja Turun yliopisto

SIDONNAISUUDET

Ritva Markkula: Luento-/asiantuntijapalkkio (Reumaliitto)

Teemu Zetterman: Ei sidonnaisuuksia

Markku Mali: Luento-/asiantuntijapalkkio (Abbvie, Biogen, BMS, MSD, Orion, Pfizer, Roche, UCB), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Abbvie, BMS, Janssen-Gilg, MSD, Pfizer, Roche, UCB)

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SUMMARY

Multifaceted pathophysiology of fibromyalgia

Fibromyalgia shares a part of its pathophysiological mechanisms with other chronic pain diseases: e.g. central sensitization, expressed as allodynia, temporal summation, augmentation of pain responses in the brain, and impairment of the inhibitory pain modulation. Sleeping problems and psychosocial factors affect pain modulation and experience, as in other pain conditions. Emerging evidence presents local pain problems as predictors of fibromyalgia, headache even with a dose-response-pattern. Referred pain from activated myofascial trigger points in fibromyalgia patients resembles their spontaneous pain pattern. Treatment of trigger points or visceral pain reduces fibromyalgia pain levels. In many patients, spontaneous activation of mechanosensitive nociceptors occurs.

KIRJALLISUUTTA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, ym. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, ym. The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600–10.
3. Clauw DJ. Fibromyalgia. *JAMA* 2014;311:1547–55.
4. Wolfe MD, Clauw DJ, Fitzcharles MA, ym. 2016 revision to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319–29.
5. Markkula R. Fibromyalgia: background factors and impact on mortality and ability to work. Väitöskirja. Helsingin Yliopisto 2014.
6. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:817–21.
7. Gerdl B, Söderberg K, Salvador Puigvert L, ym. Increased interstitial concentrations of pyruvate and lactate in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia: a microdialysis study. *J Rehabil Med* 2010;42:679–87.
8. Westgaard RH, Mork PJ, Loras HW, ym. Trapezius activity of fibromyalgia patients is enhanced in stressful situations, but is similar to healthy controls in a quiet naturalistic setting: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:97.
9. Holtermann A, Grönlund C, Roeleveld K, ym. The relation between neuromuscular control and pain intensity in fibromyalgia. *J Electromyogr Kinesiol* 2011;21:519–24.
10. Valkeinen H, Alen M, Hannonen P, ym. Changes in knee extension and flexion force, EMG and functional capacity during strength training in older females with fibromyalgia and healthy controls. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:225–8.
11. Thieme K, Rose U, Pinkpank T, ym. Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res* 2006;61:671–9.
12. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, ym. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol* 2011;87:183–94.
13. Wei J, Rooks C, Ramadan R, ym. Meta-analysis of mental stress – induced myocardial ischemia and subsequent cardiac events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2014;114:187–92.
14. Hall J, Cruser A, Podawiltz A, ym. Psychological stress and the cutaneous immune response: roles of the HPA axis and the sympathetic nervous system in atopic dermatitis and psoriasis. *Dermatol Res Pract* 2012. DOI: 10.1155/2012/403908.
15. Sluka KA, Clauw D. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016;338:114–29.
16. Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8:224.
17. Lee Y, Nassikas N, Clauw D. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2011;13:211.
18. Jones AK, Huneke NT, Lloyd DM, ym. Role of functional brain imaging in understanding rheumatic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:557–67.
19. Gerhardt A, Eich W, Treede RD, ym. Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic back pain with chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia. *Pain* 2017;158:430–9.
20. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, ym. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. *J Pain* 2016;17(Suppl 2):T70–92.
21. Markkula R, Zetterman T. Mistä fibromyalgia syntyy? *Best Pract Reumasairaudet* 2017. <https://bestprac.fi/2017/05/19/mista-fibromyalgia-syntyy/>.
22. Thieme K, Turk D, Gracely R, ym. The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. *J Pain* 2015;16:186–96.
23. Van Damme S, Becker S, Van der Linder D. Tired of pain? Toward a better understanding of fatigue in chronic pain. *Pain* 2018;159:7–10.
24. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain* 2013;14:1539–52.
25. Simpson NS, Scott-Sutherland J, Gautam S, ym. Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization. *Pain* 2018;159:33–40.
26. Brown D, Mulvey M, Cordingley L, ym. The relationship between psychological distress and multiple tender points across the adult lifespan. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;63:102–7.
27. Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain* 2000;4:229–38.
28. Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, ym. Fibromyalgia and neuropathic pain – differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. *BMC Neurol* 2011;11:55.
29. Kosmidis ML, Koutsogeorgopoulou L, Alexopoulos H, ym. Reduction of intraepidermal nerve fiber density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study. *J Neurol Sci* 2014;347:143–7.
30. Serra J, Collado A, Sola R, ym. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol* 2014;75:196–208.
31. Diatchenko L, Fillingim R, Smith S, ym. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:340–50.
32. Slade GD, Sanders AE, Ohrbach R, ym. COMT diplotype amplifies effect of stress on risk of temporomandibular pain. *J Dental Res* 2015;94:1187–95.
33. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Central sensitisation in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7:355–61.
34. Ge HY, Wang Y, Dannekiold-Samsøe B, ym. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain* 2010;11:644–51.
35. Giamberardino MA, Affaita G, Fabrizio A, ym. Effects of treatment of myofascial trigger points on the pain of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:393–9.
36. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, ym. The bidirectional relationship between headache and chronic musculoskeletal complaints: an 11-year follow-up in the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Eur J Neurol* 2012;19:1447–54.
37. Markkula RA, Kalso EA, Kaprio JA. Predictors of fibromyalgia: a population-based twin cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:29.
38. Costantini R, Affaita G, Wesselmann U, ym. Visceral pain as a triggering factor for fibromyalgia symptoms in comorbid patients. *Pain* 2017;158:1925–37.
39. Partanen J, Ojala T, Arokoski JPA. Myofasikaalinen kipuoireyhtymä – lihasjuoste-kipu. *Duodecim* 2010;126:1921–9.