

# 7. Hur uppstår smärta

## – ryggsmärtans neurofysiologi

---

*Carl-Axel Carlsson, Alf Nachemson*

Detta kapitel är en delvis subjektiv beskrivning av hur smärta uppstår. Det bygger inte på en systematisk litteraturgranskning utan är en översikt av aktuella kunskaper på området grundade på ett selektivt urval av litteraturen gjord av de två författarna.

### Introduktion

Klinisk erfarenhet och djurexperimentella studier har visat att information om smärta inte når vårt medvetande via något enkelt system eller via lättförklarade neuronkedjor. Eftersom smärta är ett komplext och många gånger dåligt förstått fenomen så har givetvis olika behandlingar en svag bas att stå på. Det har sagts att symtomatisk smärtbehandling innebär att läkaren behandlar ett ouppklarat fenomen med metoder, som är ofullständigt utredda. Vi behöver ett bättre samarbete mellan de experimentella smärtforskarna och klinikerna. För närvarande verkar det som om vardera fälten fostrar sin egen terminologi och för en kliniker blir rapporterna från basalforskarnas laboratorier alltmer svårförståeliga [18,32]. Den huvudsakliga skillnaden mellan den experimentella smärtan och den som patienten känner beror mest på den omständigheten att patientens smärta ofta och till stor del är en emotionell upplevelse, något som tydligt beskrivs i Kapitel 3. Ingen har sagt att alla patienter är lika och att det endast är smärtans grad som varierar. I själva verket är det så att olikheter i den emotionella komponenten gör att smärtan är en privat, personlig erfarenhet som inte kan delas med andra. Av den anledningen uppfattas ett smärtsamt stimuli av samma styrka olika mellan olika personer – men inte bara det, det kan uppfattas olika hos samma person vid olika tidpunkter. Genom att smärtan är av personlig natur så saknas också objektiva metoder för att mäta den. Experimentellt framkallad smärta kan graderas efter retningens intensitet. Sambandet mellan denna och det emotionella svaret kan emellertid ej uttryckas matematiskt.

Vid vissa psykiatriska sjukdomar kan en patient klaga över smärta även om det inte finns någon skadlig signal. För de allra flesta smärttillstånd föreligger emellertid såväl neurofysiologiska som emotionella faktorer. Det är måhända därför mest korrekt att tala om smärta som en patients emotionella processande av en specifik skadlig signal, antingen en nociceptiv sådan eller en central feltydning.

Även psykoneuroimmunologiska korreler kan bidra till dessa, speciellt hos patienter med kronisk ischias [42].

I detta kapitel berörs huvudsakligen de neurofysiologiska koncepten till smärta medan de sociala och psykologiska komponenterna utförligt beskrivs i Kapitel 2 och 3.

### **Olika typer av smärta**

Vanligtvis skiljer man mellan nociceptiv smärta, neurogen smärta och psykogen smärta. Inte sällan förekommer de i olika kombinationer.

Nociceptiv smärta orsakas av aktivering av smärtreceptorer (nociceptorer) som finns i de flesta vävnader, hud, muskler, fascia, leder och blodkärl.

Neurogen smärta uppkommer i perifera och centrala nervsystemet. De två typerna av smärta kan blandas t ex vid mjukdelsskada då inte bara perifera nociceptorer aktiveras utan också perifera nerver blir skadade.

Den psykogena smärtan är ovanlig men kan uppträda i vissa psykotiska tillstånd som schizofreni och djup depression. Denna typ av smärta kan särskiljas från psykogen skada som kan utvecklas sekundärt till kronisk smärta.

### **Nociceptiv smärta**

De flesta undersökare anger att receptorer som förmedlar smärta kan särskiljas som en grupp skild från andra typer av receptorer. Som ovan nämnts kallas dessa fria nervändar, nociceptorer. Dessa informerar centrala nervsystemet om att något skadligt händer eller håller på att hända eller i vissa fall av patienten tros hända. Hur dessa nociceptorer verkligen arbetar är inte helt belyst men Bishop har uppställt hypotesen att de fria nervändarna innehåller flera substanser som förvaras i vesikler såsom substans P (SP), bradykininer (BK) och prostaglandiner (PG) [11].

Dessa frigörs som svar på speciell stimulering. De kombineras med ytan på nervtråden varvid det uppstår en depolarisering och en aktionspotential bildas. Denna verkan kan avslutas med ett speciellt enzym. Nociceptorerna kan också skilja mellan skadlig och oskadlig perifer händelse och utlösa en signal vars intensitet beror på styrkan av den skadliga stimuleringen [10].

Nociceptorer har vanligtvis en ganska hög stimuleringströskel. De svarar inte på vanligt förekommande stimuli såsom ett svagt tryck, muskelsträckning eller kontraktion eller ledrörelser inom normalt rörelseomfång utan fordrar ganska hög intensitet på stimuleringar för att säkert aktiveras [72].

Känsligheten hos smärtreceptorerna är emellertid inte konstant vilket kan illustreras med ett experiment som gjorts på frivilliga försökspersoners brännskador. Under kontrollerade förhållanden ökades temperaturen sakta på försökspersonens hand. Vid 45° rapporterades obehag men inte smärta. Vid 50° angavs smärtsensation och området fick också en rodnad. Temperaturen sänktes sedan till rumstemperatur i en minut varefter den sakta ökades igen. Nu uppträdde smärttröskeln vid 42°. Detta fenomen kallas sensitisering och beror på en ökad känslighet i nociceptorerna [87].

Nociceptorernas smärtekänslighet kan också ökas av endogena substanser såsom prostaglandiner (PG). Vid närvaron av PGE<sub>2</sub>, har bradykinin (BK) en starkare verkan på receptorerna. Å andra sidan kan BK frigöra PGE<sub>2</sub> från vävnadens celler. Genom denna mekanism kan BK potenti- era sin egen effekt. Andra exempel på sådan kaskadliknande frigörelse av endogena substanser är frigörandet av PGE<sub>2</sub> från synoviocyter av substans SP och frigörandet av prostaglandiner från sympatiska nervtrå- dar av noradrenalin [1]. Samtliga dessa processer är troligen involverade i exempelvis smärtan vid artros (ledförslitning).

I inflammatoriskt förändrade vävnader förekommer frigörandet av endogena substanser som BK, PG, 5-HT, histamin och cytokiner (CK). Alla dessa kan öka känsligheten hos nociceptorerna. Cytokinerna inducerar frigörandet av nerve growth factor NGF vilken i sin tur bildar prostaglandiner. Också dessa tillsammans ökar nociceptorernas känslig- het, vilka då uppvisar två förändringar: 1) en ökning av bakgrunds- aktiviteten och 2) en minskning av mekaniska tröskelvärdet. Den ökade

bakgrundsaktiviteten vid inflammation orsakar troligen spontan smärta. En ökad aktivitet i receptorerna, som inte är nociceptiv kan orsaka andra sensationer än smärta som exempelvis dysestesi (en obehaglig, onormal sensation). En sänkning av det mekaniska tröskelvärdet för smärta innebär att fler nociceptorer kan aktiveras av svag mekanisk stimulering som exempelvis ofarligt tryck och ledrörelser inom det fysiologiska omfånget [9]. Detta skulle kunna förklara ömheten i inflammerade muskler och leder och också för smärta vid rörelser.

Data från nociceptorer i experimentella muskel- och nervpreparationer [59] har visat att hypoxemi på omkring 20 mm Hg har en sensitiviserande effekt på nociceptorer. Det är möjligt att vid långvarigt kontraherade muskler sådan hypoxi kan uppstå hos vissa patienter med akut ryggont ("muskelspasm"), vilket då också kan inverka på nociceptorer. Dessutom har det uppmätts ett lågt pH-värde i vissa diskar – även hos patienter – vilket tyder på att hypoxemi förekommer i dessa för ryggradens funktion viktiga strukturer [30,61,74].

Nociceptiva afferenta fibrer slutar i ryggmärgens bakhorn där de via synapser aktiverar neuron av andra ordningen. Ökad känslighet i nociceptorer (sensitivisering) kan bli ytterligare förstärkt genom förändringar på ryggmärgsnivå. Hyperexcitabilitet i spinala neuron har också observerats vid inflammation i perifer vävnad.

Vissa grenar av det sekundära smärtneuronet förbinds med motornerveceller och det sympatiska nervsystemet på samma sida. Förbindelsen med de motoriska neuron förklarar den akuta smärtans avväjningsreflex. Det har också sagts att den kan vara ansvarig för vissa kroniska smärttillstånd. Således kan nociceptiva stimuli från periferin, t ex en led, aktivera muskelneuron och utlösa muskulär aktivitet. Muskulerna ökar då sin tonicitet vilket i sin tur aktiverar deras egna nociceptorer, varpå man får en ond cirkel, som kan leda till kronisk eller kvarstående långvarig smärta. Det kan tänkas att nack- och ryggsmärta delvis kan ha sin bakgrund i en sådan mekanism. Detta skulle i så fall kunna förklara varför denna "circulus vitiosus" kan brytas med en nervblockad eller korttidsverkande analgetikum och att sådan behandling ibland kan ha långtidseffekt med smärtfrihet under flera veckor. Liknande onda cirkel kan byggas upp via det sympatiska nervsystemet och därigenom under-

hålla och även öka den ischemiska och kausala smärtan. En aktuell översiktsartikel [13] har emellertid ifrågasatt förekomsten av dessa mekanismer även om en annan aktuell studie på råttor fann förbindelser mellan nervfibrer runt disken och rami communicantes från det symmatiska nervsystemet till det dorsala rotgangliet [106].

I ett väl fungerande system kan skadliga, mekaniska, kemiska eller termala stimuli aktivera nociceptorer. De temperaturkänsliga och mekaniska nociceptorerna har tunna myeliniserade A-delta fibrer, som snabbt fortplantar signalen och ger upphov till skarp skärande smärta.

De afferenta signalerna som uppkommer vid vävnadsskada eller inflammation fortplantas långsammare via omyeliniserade C-fibrer och ger upphov till dov värk. De fria sensoriska nervändarna depolariseras och genererar en aktionspotential som fortplantas till cellkroppar i dorsalrotsgangliet. Dessa neuron går sedan till ryggmärgens dorsalthorn.

Information från dessa dorsalthornsneuroner fortplantas uppåt via spino-thalamiska, spino-retikulära och spino-mecencefaliska banor med pro-nociceptiva tillägg från sensoriska neuron medierade av excitatoriska aminosyror och glutamat (skarp, snabb signal) och neuropeptid. Dessa banor projiceras till olika delar liknande substanser som SP (långsam, dov signal) av hjärnan eller hjärnstammen.

Det finns också mekanismer som normalt dämpar eller t o m förhindrar den centrala transmissionen av smärta, de så kallade nedåttigande anti-nociceptiva banorna, vilka tar sitt ursprung från olika områden i hjärnstammen. Förhindrandet av smärtans uppstigande transmission sker via synapser i baksträngen.

Ett flertal studier har visat att endogena opiater (endorfiner) är involverade i smärtkontrollen i centrala nervsystemet [127]. Analgesin som ges av endorfiner kan emellertid endast delvis blockeras med nalaxon (en morfinantagonist) vilket tyder på att andra substanser än endorfiner är verksamma. Flera studier tyder på att serotonin och noradrenalin bidrar till analgesin [130]. Även perifera A-beta-fibrer, vilka bilda synapser i dorsalthornen, kan minska smärta vid den så kallade ”gate control theory” [71].

Uttalad stress kan inducera smärtfrihet, både via opioida och icke opioida mekanismer. Ett exempel på detta är den sårade soldaten som springer från slagfältet utan att känna smärta förrän han kommer till sjukhuset. För närvarande sker en explosion av ny kunskap om det molekylära och neurobiologiska samspelet vid smärta, som bl a visar på den så kallade neuroplasticiteten, dvs att förändringar kan uppträda på alla nivåer och även påverka den nociceptiva transmissionen och receptor-regleringen [18].

Såväl sociala som psykologiska faktorer kan även påverka hur impulsen uppfattas i vår hjärna. I Kapitel 2 och 3 förklaras dessa faktorer närmare.

### *Centrala nervsystemets inverkan på smärtröskeln*

Nyligen har flera författare visat att det finns signifikant förhöjda nivåer av två pro-nociceptiva substanser, substans P (SP) och nerve growth factor (NGF) i cerebrospinalvätskan (CSF) hos fibromyalgipatienter [46,96,97].

Dessa tre studier har visat att patienterna med fibromyalgi har cirka tre gånger högre koncentrationer av SP än normala kontroller. SP är en neuropeptid som finns i sekretoriska granulae i sensoriska nerver och som frigörs vid axonal stimulering.

En fyrfaldig ökning av NGF-innehåll i fibromyalgipatienternas cerebrospinalvätska CSF har även konstaterats [46]. Denna neuroropa substans utsöndras när nerver växer ut eller är skadade och kanske även vid andra sjukliga tillstånd och orsakar hyperalgesi (smärtöverkänslighet) och allodyni (smärta exempelvis utlöst av beröring – ingen nociceptiv signal) när det ges till djur eller människor

Dessa förändringar i de pro-nociceptiva ämnena är inte bara en markör för närvaro av smärta. De kan i sig orsaka symtomen som personer med utspridda kroniska smärtsyndrom upplever eller alternativt är de resultaten av smärta. Emellertid har Russell visat att hos fibromyalgipatienter så är deras höga halt av SP i cerebrospinalvätskan stabilt över flera månader trots att smärtnivån fluktuerar [96]. Vidare är SP-nivån inte relaterad till svaret på en akut smärtande stimulus. Dessutom är denna höga halt av SP densamma hos fibromyalgipatienterna vare sig de har psykiatriska sjukdomar eller inte [19].

Sammantaget ger dessa studier vid handen att SP- och NGF-nivåerna i liquor inte är påverkade av akut smärta eller sinnesstämning. Istället är det troligt att det föreligger en abnormitet i dessa personers neurala funktion som är oberoende av deras psykologiska status. Det finns dessutom andra neuro-endokrina abnormaliteter hos fibromyalgipatienterna, och det är idag tämligen god överensstämmelse i att det här är en modell för ett centralt smärtsyndrom [24,25,64,114,123,131,132].

Psykosociala faktorer spelar också en framträdande roll framför allt i övergången från akut till kronisk smärta och funktionshinder. När smärtan fortskrider från den akuta fasen till kronicitet uppstår givetvis problem för personen; man förlorar sitt arbete, ekonomiska svårigheter uppträder, man förlorar sitt normala kontaktnät etc. Om patientens svar på de nykomna problemen inte kan tas om hand utan resulterar i undvikande av arbete, vänner, ekonomiskt ansvar och fysisk aktivitet kan han/hon bli psykologiskt störd. Ökad stress, inlärld hjälplöshet, depression, ökande oro, vrede, mistroende och somatisering bidrar alla till att göra perceptionen av smärta värre [112,113]. Gatchel och medarbetare antyder att individens grundpersonlighet; psykosociala karakteristika såväl som socioekonomiska faktorer spelar en avgörande roll för övergången av akut till kronisk ryggsmärta [39,40]. I en studie förutspåddes smärtintensitet, upplevt handikapp, emotionella faktorer och kompensationsnivån mer än 90 procent av tillståndet efter några månader. Samma forskargrupp påpekade emellertid att förekomsten av en personlighetsstörning måhända inte direkt orsakade kronisk smärta men försvårade anpassningen till kvarstående smärta.

Ett annat förenklat sätt att se på detta problem skulle kunna vara att mekaniska faktorer och global smärtekänslighet samt psykosociala faktorer tillsammans ger den grad av smärta och funktionsnedsättning som patienten uppfattar detta. Den globala smärtekänsligheten å sin sida beror på neurofysiologiska faktorer samt kognitiva beteendefaktorer. Hos patienter med kroniska ländryggsbesvär visar preliminära data samma typ av smärtekänslighet, inklusive ökat innehåll av substans P och NGF i cerebrospinalvätskan, som hos fibromyalgipatienter [26].

Vissa populationsstudier och de nyss nämnda studierna av liquor-innehållet av neuromodulatorerna i CSF hos smärtande patienter leder tan-

ken till att det skulle kunna föreligga fysiologiska skillnader i hur olika individer processar smärtsignalerna [28,29,128,129].

Det finns andra exempel på centrala smärtsyndrom där diffus smärta kan uppkomma trots att det inte finns något perifert nociceptivt inflöde. Det bästa exemplet är det diffusa smärttillstånd som kan uppkomma efter cerebrovaskulär sjukdom (hjärnblödning) som involverar små områden i ryggmärgen eller i hjärnstammen [70,102].

Parallellt med en bättre förståelse av dessa kliniska syndrom har kunskaperna om centrala smärtmekanismer ökat med hjälp av djurmodeller. Dessa har påvisat stora genetiska skillnader i smärtperceptionen mellan djurarter och har kunnat definiera många anti-nociceptiva och pronociceptiva influenser på smärttransmissionen [67,73,79,132]. Dessa experimentella arbeten kastar visst ljus över hur patologiska processer som allodynii kan uppkomma utan någon mekanisk eller inflammatorisk process i periferin som aktiverar nociceptorer.

#### *Psykosociala influenser på smärtekänslighet*

Samtidigt som smärtans fysiologiska mekanismer börjat kartläggas har vi sökt öka vår förståelse om de psykosociala påverkningsmekanismerna. De inkluderar, men är inte begränsade till, etniska och kulturella påverkningsmekanismer, patientens tro eller attityder till smärtan eller emotionell stress som svar på smärta. Dessa psykosociala faktorer kan påverka smärtperceptionen i såväl negativ som positiv riktning. Vid psykiatriska sjukdomar, såsom grav depression och oro eller personlighetsstörning, är det vanligast att de verkar endast mot en ökning av smärtintensiteten.

Individens kulturella bakgrund har, i flera studier, visat sig påverka perceptionen och svaret både vid experimentell och akut smärta [5,68,133]. Viktiga etniska faktorer kan influera på personens svar på smärtimpulsen. Det gäller olika kulturs reaktion till att bli emotionellt expressiv eller stoisk, tro om smärtans mening och dess kontrollerbarhet och inlärd modeller för smärtbeteende samt sjukdomsbeteende [117–119]. En del forskare förmodar att de etniska differenserna minskar vid assimilation eftersom detta ger en blandning av den kulturella influensen men i vissa studier förklarar denna effekt inte mer än 20 procent av variansen i

smärtekänslighet – när man undersökte arv och kontrollerbarhet av smärta i olika etniska grupper [47,104].

Kognitiva faktorer (dvs patientens uppfattning om huruvida ett stimulus är skadligt eller inte och patientens tro om smärtans natur) inverkar på hur personen uppfattar smärta och sedan hur han rapporterar den [126]. Man har vid experiment såsom ”cold pressor test” visat att individens tro om hur länge smärtan kommer att sitta i, också signifikant påverkar hur mycket han rapporterar om smärtan även när smärtstimuli och den aktuella längden av smärta hölls konstant för alla personer. Dessa studier stöder att det är patientens tro om sin smärtekänslighet som avgör graden av rapporterad smärta, även visat i en annan studie där man använt sig av experimentell ischemisk smärtstimulus [107].

Rädsla, oro, ångest är dominanta emotionella faktorer som påverkar hur mycket smärta som uppfattas såväl vid experimentell som akut smärta [41]. Dessa fynd har också stötts av andra arbeten som fann att akut smärtperception påverkades mer av oro än av depression [23,45]. I den akuta smärtfasen blir personens uppfattning, om smärtan representerar något som skadar honom eller inte, avgörande för den emotionella responsen. När väl en emotionell respons, som ångslan och oro, uppträder kan detta göra smärtröskeln lägre och vidare påverka kortikala medierande funktioner som associeras med smärta såsom kardiovaskulära och neuroendokrina funktioner.

## **Neurogen smärta**

Smärta orsakad av skada eller dysfunktion i det perifera eller centrala nervsystemet kallas neurogen eller neuropatisk smärta. Om denna typ av smärta har det forskats mycket; den enklaste metoden är att skära av en perifer nerv, vilket visats leda till kvarstående neurogen smärta. Den avskurna nerven regenererar med fina utskott, så kallade sprouts. Om dessa finner den distala delen av nerven så växer de in i denna och kan nå sin tidigare destination. Om inte så växer de in i annan vävnad och formar smärtsamma neuron. Ett sådant är känsligt för tryck och kan också ge upphov till spontan smärta. Av detta följer att det inte är terapeutiskt effektivt att dela nerver eller nervrötter för att ta bort smärta. Patienten kan förbli smärtfri några veckor eller månader men oftast återkommer denna, ibland mer intensivt än tidigare.

Det finns andra experimentella modeller för att studera neurogen smärta som baseras på ligaturer runt ischiasnerven [8,77,101]. Dessa har sedan använts för att studera neuropeptider i C-fibrer [55]. Förändringar i neuropeptid-nivån är intressant då de är viktiga för försvaret mot smärta. Det är emellertid okänt om sådana förändringar finns hos patienter.

## **Ryggsmärtans fysiologi**

Det har föreslagits att metaboliter som uppstår vid en inflammation eller annan nociceptiv störning, som ovan beskrivits, kan nå cellkropparna i det dorsala gangliet genom axonal transport. Detta kan orsaka hyperaktivitet i dessa celler med påverkan på ryggsmärtan [122].

Vår kunskap om smärtfibrernas organisation i ryggmärgen är fortfarande ofullständig men vissa teoretiska principer har dock klarlagts. Olika skador i den perifera nerven eller nervroten kan leda till degeneration av fibrerna i det primära neuronet och dess terminaler [82]. Detta kan inducera förändringar i det sekundära neuronet som kan leda till förändrade, ibland kanske skadliga, signaler. En tidigare inaktiv eller tyst synaps kan börja fungera och ge nociceptiva signaler. Det finns troligen många sådana inaktiva synapser som sålunda kan påbörja sitt arbete när den normala balansen är störd av någon anledning. En annan möjlighet är att kvarvarande synapser ökar sin aktivitet eller att där sker en inväxt av terminaler från andra lokalisationer. Slutligen ökar känsligheten av sekundära neuroner med ökad känslighet mot sensibilisering från cirkulerande transmittorsubstanser vilket kan leda till ett kontinuerligt avfyrande av signaler från nervcellen. Glutamat har här troligen stor betydelse genom sin påverkan på NMDA-receptorer [27,125].

Detta leder till centralisation av den ursprungliga process som leder till smärta. Av detta följer också att smärtan kan stanna kvar även när den primära ursprungsorsaken har läkt eller är borta. Denna nya, centralt lokaliserade, smärta kan förstärkas av icke skadliga stimuli liksom av viss mental aktivitet eller kanske t o m uppträda helt spontant. Visst kliniskt bevis finns för att medikamentell behandling som inriktas på att ändra dessa händelser kan minska eller få smärtan att helt försvinna [4,31,34].

Tryck på en nerv eller nervrot från ett diskbråck eller en spondylotisk ben-nabb har ansetts vara en vanlig orsak till smärta förorsakad av ischias. Kontinuerligt stabilt tryck på en normal nerv orsakar emellertid bara kortare impulsavfyrningar. Endast när en nerv eller nervrot har blivit skadad och demyliniserad eller retad av inflammation så ger tryck en förlängd signalering [81,82,98]. Nyligen genomförda experimentella studier har påvisat mer än tio olika bioaktiva substanser i disbråcksvävnad [48]. Man har också framhållit att speciella cytokiner kan spela en viktig roll i så kallad degenerativ ryggsjukdom genom att de kan ha en skadande inverkan på nervroten [120], klarlagt av Olmarker 1998 [84] via tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ). Denna verkningsmekanism skulle i så fall förklara varför radikulopati (nervrotssmärta) kan uppkomma utan att man ser något tecken på nervrotskompression.

Neurogen smärta finns också vid en mängd olika sjukdomar såsom vid perifer diabetesneuropati, smärta efter herpes zoster och i sena slutstadiet av cancer. I det senare fallet kan det både röra sig om mekanisk distortion av nerven av tumörmassan, skada av röntgenbehandling eller kemoterapi.

Smärta vid ryggmärgsskador är mycket komplex i och med att den existerar samtidigt med normal smärta från muskler, sen- och benskadorna i ryggen. Dessa smärtor har på sistone blivit vanligare eftersom överlevnadstiden för ryggmärgsskadade personer har ökat väsentligt.

Såsom framgått av flera kapitel i denna rapport är det för närvarande omöjligt att ange exakt orsak till vare sig de nociceptiva eller neurogena smärttillstånden i ryggen hos de allra flesta patienter. Studier under de senaste tio åren har påvisat nervfibrer av C-typ i de flesta strukturer runt om disken, i ändplattorna [20], i kotorna [65], men ännu så länge inte i nucleus pulposus [2]. Små omyeliniserade C-fibrer finns också i stor mängd i muskler, senor, ligament och ledkapsel utom i gula ligamentet [60]. I ett fåtal prov från mycket degenererade diskar har man också nyligen påvisat sådana fria C-fiberändar, tillsammans med inväxt av små kärl in mot diskens centrum [36] men sådana fria nervändar har alltså aldrig demonstrerats i normala eller moderat åldersförändrade diskar. Kronisk inflammation och fibros, beroende på vaskulär skada i diskens omgivning, har också föreslagits som en tänkbar smärtmekanism

vid ryggont [57]. Även mekanoreceptorer har påvisats i disk- och ändplattorna [94,95].

Givetvis finns specifika, patoanatomiskt väl definierade sjukdomar som kan ge inflammation och C-fiberstimulering såsom bakteriella infektioner, tumörer och även sjukdomar som afficerar perifera nervfibrer såsom diabetes. Den mycket stora mängd av specifika sjukdomar som kan orsaka smärta i såväl hals- som ländrygg har utförligt tabellerats av Borenstein och Wiesel [16,17]. Dessa författare har i monografierna om ländryggs- och nackbesvär 1989 och 1996 fört upp de närmare hundra olika specifika orsakerna till ryggont. I den tidigare SBU-rapporten från 1991 finns tabellen för ländryggsbesvär översatt [76]. Även om dessa specifika orsaker är numerärt många så är det ändå så att de endast återfinns i ungefär 1 procent av de patienter som har akuta besvär, kanske något oftare, omkring 15 procent, hos de som har haft ont i flera månader. De utgör emellertid viktiga varningssignaler vid ryggont och dessa patienter bör genomgå en noggrann undersökning. Den möjliga förekomsten av sådana sjukdomar oroar givetvis patienterna, ofta i onödan, därför att många av dessa sjukdomar kan för övrigt behandlas med gott resultat.

I denna rapport behandlas inte smärtor från thorakalryggen, av den orsaken att de är ovanliga. Givetvis kan även här diskbräck förekomma, men man har då ofta symtom från ryggmärgens långa bansystem. Ett undantag utgörs av de reumatiska sjukdomarna där affektioner av costo-vertebrallederna med inflammation kan uppträda, ibland med utstrålning motsvarande inter costal-nerver.

Nästan alla strukturer i ryggen; diskar, fasettleder, muskler, ligament etc kan ge upphov till smärta eftersom de alla har nociceptiva smärtfibrer. Sådan har också visats i pseudoartrosvävnad hos patienter med spondylolisthes (kotförskjutning) [35].

Som nyss nämnts finns det ett antal patoanatomiskt väl definierbara sjukdomar som med nära hundra procentig sannolikhet kan anges vara smärtgivande. Bland dessa nämns ofta diskbräck, men endast i de fall där de verkligen orsakar en svår nervrotssmärta av ischias. Under 1980- och 1990-talet har flera studier visat att diskbräck också förekommer hos många individer utan att det ger några symtom [14,15,124]. Även

spondylolisthes, respektive degenerativa förändringar orsakad av pseduspondylolisthes, osteoporos med frakturer, spinal stenos, bakteriella reumatoida spondyliter och sjukdomar som morbus Bechterew är alla så kallade halvspecifika orsaker till ryggont som oftast, men ej alltid, är förenade med ryggsmärta.

Inga patoanatomiska förändringar i muskler, senor eller ligament och inga MR-undersökningar har visat några signifikanta sjukliga förändringar vid vanligt mekaniskt eller idiopatiskt ryggont.

Enstaka fynd har gjorts med nyare teknik, såsom exempelvis av Hides och medarbetare vid uppmätning av muskelmassereduktion med hjälp av ultraljud eller MR [51,52]. Andra författare har emellertid inte bestyrkt detta [44].

Muskler har förmodats kunna spela roll för ryggont både i de akuta och kroniska stadierna, men hur denna smärta uppkommer är dåligt utforskat [33,50–52]. Med elektronmikroskop har man i vissa studier kunnat visa att vid övertänjning, vid excentrisk belastning, förändras vissa muskelfibrer vilket skulle kunna ge smärta som emellertid går över på ett par veckor [37,38]. Andra teorier är att afferenta impulser skulle kunna ge upphov till ökad tension i de paravertebrala musklerna vilket skulle påverka blodcirkulationen där och ge smärta genom uppkomsten av sura metaboliter [58].

Andra åter har förmodat att detta skulle kunna utgöra den teoretiska bakgrunden för smärta vid så kallade triggerpunkter [43,108,109,110] men förekomsten och möjligheten att verifiera detta har ifrågasatts [24]. Myofasciellt smärtsyndrom är ytterligare ett namn på diffus muskulär smärta där man inte kunnat hitta några patoanatomiska förändringar som förklarar dessa även om vissa författare [58,86] i en ny teoretisk förklaringsmodell har visat att förändringar i muskelspindlarnas gammamotor-system skulle kunna uppkomma vid ökad tension i muskulaturen och ge smärta. Detta är emellertid baserat enbart på djurmodeller och huruvida samma mekanismer finns hos människan är osäkert.

Vid sidan av de många studier och obevisade teorier som föreligger om så kallad ”disksjukdom” har också fasettlederna blivit föremål för många patoanatomiska studier, med hjälp av biopsier, injektioner m m.

Studierna har i allmänhet varit inkonklusiva och som framgår i Kapitel 9 har man inte kunnat korrelera vare sig patientens anamnes eller undersökningen med ett positivt svar på en fasettinjektion [60]. Även den kiropraktiska teorin om att ryggsmärta skulle uppkomma av en fasettleds-subluxation har motbevisats av dem själva [88–90]. I ett par vetenskapligt hållbara studier på patienter med kronisk ryggsmärta efter whiplash-skador, har Lord och medarbetare emellertid kunnat visa att en del av dem möjligen har fasettleden som smärtgenerator [69].

Basalvetenskapliga studier på human vävnad har sålunda hittills misslyckats i att finna någon eller några specifika markörer för sjukliga förändringar i rörelsesegmentet hos patienter med ryggont som kan förklara smärtan. Alla förändringar, såväl mikroskopiska som molekylära respektive anatomiskt synliga vid röntgen har framställts lika ofta hos asymtomatiska personer i samma ålder. Den vanligtvis använda beteckningen ”degenerativ disksjukdom” är i själva verket fel. Eftersom man aldrig har upptäckt något som varit sjukt; enbart förändringar som förklaras av åldern.

Experimentella studier på människor har utförts av Kjellgren som visade att injektioner av irriterande substanser i disken och dess omgivning orsakade en dov smärta från disken liksom från andra områden av rörelsesegmentet [62,63]. Diskografi förmodas av en del vara ett pålitligt diagnostiskt tecken för ryggont när injektionen ger smärta som patienten känner igen. Det har emellertid klart visats att det mer beror på psykologiska faktorer än någonting annat och måste antas vara ett vilseledande diagnostiskt tecken [12,21,75].

I studier på patienter som opererats för ischias, beroende på diskbräck, kunde Smythe och Wright visa att rotsmärta – ischias – endast framkallades från en av diskbräck komprimerad nervrot [105]. Man kunde i allmänhet inte framkalla sådan smärta från några andra strukturer, med undantag för smärta från posteriora långa ligamentet eller bakre delen av annulus fibrosus, hos samma patienter.

Kuslich opererade cirka 200 patienter med diskbräck i lokalanestesi med hjälp av ett operationsmikroskop och under operationen tryckte han med en sond successivt på alla strukturer i vägen in mot den bakre delen av disken och också inuti disken [66]. I huvudsak kunde han

konfirmera Smythe och Wrigths [105] fynd från nervroten men han hade också mer noggrant studerat flera strukturer. Mycket liten smärta eller obehag kunde framkallas från andra strukturer än nervroten utom hos några när han petade på fasettledskapseln och vissa delar av centrala annulus. Dessa smärtor sades av patienten dock icke vara svåra. Ingen smärta framkallades från nucleus pulposus även om en del angav obehag vid palpation av slutplattorna. I sin sammanfattning angav författaren emellertid att den bakre delen av det yttre annulus eller vävnader i det främre epidurala rummet skulle kunna utgöra en lokaliseringen för ryggont.

Den normala ryggens biomekanik har studerats intensivt under de senaste 50 åren utan att dessa många studier resulterat i fynd av avgörande klinisk relevans, eller som förklarar ryggsmärtans uppkomst eller underhållande. Nyligen har ett fåtal biomekaniska studier på djur visat att förlängd kraftig belastning på unga hundars mellankotskivor kan påskynda åldrandet [54].

Trots ökande forskningsinsatser under de senaste årtiondena har vare sig biokemiska eller biomekaniska studier på djur eller människa på något avgörande sätt ökat vår förståelse för vanligt ryggont – med undantag för rotsmärta. Däremot har våra kunskaper om smärta och hur den påverkas av sociala och psykologiska faktorer i högst väsentlig grad förbättrat vår förståelse av ländryggsbesvär och också deras behandling.

## **Halsryggsbesvär**

Vissa studier liknande de för ländryggsbesvär har, fast i mindre omfattning, också gjorts på halsryggen med samma nedslående resultat. Människan har emellertid stort sett samma strukturer där som i nedre delen av ryggen, samma möjlighet till nociception och till neurogen smärta av halsdiskbräck. Dessutom tillkommer i nackregionen de rikt parasympatiskt och sympatiskt innerverade, vertebrala artärerna vilka sålunda indirekt skulle kunna ge vicerogen överförd smärta som är ännu svårare att förklara.

Förutom enstaka biomekaniska studier på kadaver finns endast ett fåtal basalvetenskapliga sådana på vävnader från halsryggraden [17]. Den teknik som användes av Lord och medarbetare pekar dock på att fasettlederna hos vissa personer kan ge kroniskt ryggont [69].

## Spondylolisthes och instabilitet

Om en defekt uppkommer i kotbågens pars interarticularis kallas detta spondylolys. Om den övre kotkroppen sedan glider framåt i relation till den underliggande så kallas detta spondylolisthes. Man har förmodat att denna anatomiska defekt kan orsaka instabilitet och därigenom på något sätt göra ont. Nyligen gjorda epidemiologiska och systematiska studier har emellertid ifrågasatt existensen av en sådan mekanism [78]. Eisenstein och medarbetare fann nakna nervfibrer, i spondylolisthes-defekten, hos vissa men inte alla opererade patienter [35]. Kliniskt har dessutom Axelsson med röntgenstereofotogrammetrisk teknik visat att det inte går att fastsälla om det föreligger instabilitet eller ökad rörlighet mellan de två kotorna i relation till smärttillståndet, dvs hela instabilitetsdiagnostiken är troligen bara en teori [3]. Den neurofysiologiska basen för instabilitetsdiagnosen är helt okänd.

## Spinal stenos

Som klinisk syndromdiagnos har denna sjukdom fått en ökande aktualitet. Den är emellertid patoanatomiskt svårbevisad. Syndromet drabbar huvudsakligen människor över 60 år som klagar över ryggont, i kombination med diffust benont oftast utan speciell nervrotsdistribution. Det huvudsakliga kliniska symtomet är oförmåga att gå längre distanser utan att vila i ett för ryggen böjt läge, dvs att sätta sig ner.

Djurexperiment och observationer på människa stöder antagandet att ryggmärgskanalens tvärsnittsytta, dvs platsen för nerverna i durasäcken, förminskas hos dessa patienter pga diskåldrande och artrosförändringar kring lederna ner till mindre än 70–80 kvadratmillimeter (cirka 50 procent av normalytan) [99,100]. Detta leder till en ökat tryck i cerebrospinalvätskan som kan påverka nervrötternas blodtillflöde och därigenom deras nutrition [91]. Tryckökningen i cerebrospinalvätskan eller i liquor som uppträder vid gång hos dessa patienter har vid direkt myeloscopi på enstaka patienter med detta syndrom visat venös stas [85].

## Fibromyalgi

Frånvaron av perifera patoanatomiskt definierbara förändringar vid detta kliniskt relativt väl definierade vitt spridda smärtsyndrom har redan beskrivits [132]. Det föreligger viss samstämmighet bland forskare om att det här rör sig om ett centralt smärtsyndrom [25,131].

## **RSI (Besvär av upprepad överbelastning)**

RSI är en beteckning för symtom förenade med belastning på arbetsplatsen som oftast uppträder i övre extremiteten [7,53]. RSI används sällan i samband med besvär från halsryggen eller ländryggen. Det föreligger samma osäkerhet om mekanismen för smärta i dessa regioner som för alla andra ryggbesvär [49].

## **Framtida forskning**

Nyligen utförda grundvetenskapliga studier av smärta med molekylärbiologiska och genetiska metoder kan öppna nya möjligheter för vår förståelse av ryggproblemen [4,32]. Det är känt att hereditära drag finns i samband med diskbråck som orsakar ischias och i en case-control studie har man funnit att det föreligger även en familjär predisposition för så kallad ”degenerative disc disease” [103]. Även om detta skulle kunna förklaras av genetiskt inducerad ökad känslighet mot smärta, som tidigare omnämnts i detta kapitel, så skulle det också kunna framkallas av genetiskt inducerat prematurt diskåldrande eller degeneration i halsrygg- och ländryggraden. I studier på enäggstvillingar har man visat att de på MR synliga förändringarna av diskdegenerationskaraktär till 60 procent kan förklaras av tvillingskapet medan mekaniska och livstidsfaktorer bara förklarade ett par procent av diskåldrandet [6,115]. Även muskulaturens tvärsnittsarea runt ryggraden (uppmätt med MR-metodik) visade samma association.

Genen som orsakar familjär osteoartros har lokaliserats COL 2a1 [56] och Videman och hans grupp har också nyligen visat på två intragenetiska polymorfiser av vitamin D receptor genen som skulle vara associerad med diskdegeneration. Genetisk mottaglighet tycks föreligga för progressivt diskåldrande [116]. Wehling och hans grupp [92,121] visade på möjligheten att med gentransferteknik påverka nucleus pulposus' celler hos djur och nyligen har Nishida och medarbetare använt adenovirus – medierad transfer av TGTß-1 kodade gener till celler i diskens kärna (nucleus), vilket fick dem att producera färsk ny proteoglycan grundsubstans [80].

Sammantaget ger alla dessa experimentella studier antydning om att vi så småningom kan upptäcka den exakta lokaliseringen av genen för prematur diskdegeneration och sedan med modern genetisk transferteknik

kunna påverka de i nucleus föreliggande friska cellerna att hålla sig ”unga” längre. Detta behöver dock inte betyda att disken som sådan skulle ge smärta. Men eftersom disken intar en central roll i rörelsesegmentets mekanik finns inom en snar framtid möjlighet att ryggradens normala mekanik skulle kunna bibehållas under längre tid.

## Sammanfattning

*Studieuppläggning.* En genomgång av aktuell kunskap om nociception och neurogena smärtmekanismer inkluderande möjliga centrala modulationsmekanismer.

*Avsikt.* Att nå en bättre förståelse av smärtfysiologi relevant för ont i nacke och ländrygg.

*Resultat.* För närvarande är det inte känt vilken vävnad i ryggen som orsakar ryggsmärta. Nociceptiva fibrer, sådana som kan förmedla smärt-signaler, finns i varierande mängd i all vävnad kring ryggraden utom i diskens mitt, nucleus pulposus. Vissa patienter känner igen sitt rygg-onda när yttre delen av annulus fibrosus eller långa dorsala ligamentet irriteras. Neurogena smärtmekanismer, sådana som orsakas av retning eller skada direkt på nerven, uppträder exempelvis vid diskbråck, men de uppstår inte bara av tryck; neuronala och mekaniska skeenden måste verka tillsammans. Genom olika adaptionsmekanismer på receptornivå kan centrala neuroner i ryggmärgen och hjärnan bli överkänsliga så att, hos patienter med kroniska smärttillstånd, även icke nociceptiva impulser av hjärnan uppfattas som smärta. Den totala smärtupplevelsen påverkas även av psykosociala och personliga subjektiva faktorer.

## Referenser

1. Andres KH, Düring M, Schmidt RF. Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibres. *Anat Embryol* 1985;172:145.
2. Ashton IK, Roberts S, Jaffray DC, Polak JM, Eisenstein M. Neuropeptides in the human intervertebral disc. *J Orthop Res* 1994;12:186–92.
3. Axelsson P. On lumbar spine stabilization. Roentgenstereophotogrammetric analysis of motion. Thesis Lund University, Sweden 1996.
4. Basbaum A. New Techniques, Targets and Treatments for Pain: What Promise Does the Future Hold? *IASP Newsletter* 1999;16–8.
5. Bates MS, Edwards WT, Andersson KO. Ethnocultural influences on variation in chronic pain perception. *Pain* 1993;53:101–12.
6. Battié MC, Videman T, Gibbons LE, Fisher LD, Manninen H, Gill K. 1995 Volvo award in clinical sciences. Determinants of lumbar disc degeneration. A study relating lifetime exposures and magnetic resonance imaging findings in identical twins. *Spine* 1995; 20:2601–12.
7. Bell DS. "Repetition strain injury": an iatrogenic epidemic of simulated injury. *Med J Aust* 1989;151:280–4.
8. Bennett GJ, Xie Y-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
9. Berberich P, Hobeiset U, Mense S. Effects of carrageenan – on the discharge properties of group III and IV muscle receptors in the cat. *J Neurophysiol* 1988;59: 1395–409.
10. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physical Rev* 1987;67:67–186.
11. Bishop B. Pain: Its physiology and rationale for management. Part I. Neuro-anatomical substrate of pain. *J Physiol* 1980;225:589.
12. Block AA, Vanharanta H, Ohnmeiss DD, Guyer RD. Discographic pain report, Influence of psychological factors. *Spine* 1996;21:334–8.
13. Boas RA. Sympathetic nerve blocks: in search of a role. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23;292–305.
14. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg* 1990 (Am); 72:403–8.
15. Boos N, Rieder R, Schade V, Spratt KE, Semmer N, Aebi M. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, work perception and psychosocial factors in identifying symptomatic disc herniation. *Spine* 1995;20:2613–25.
16. Borenstein DG, Wiesel SW. Low back pain. Medical diagnosis and comprehensive management. WB Saunders 1989.

17. Borenstein DG, Wiesel SW, Boden SD. Neck pain. Medical diagnosis and comprehensive management. W B Saunders 1996.
18. Borsook D. Molecular and neurobiology of pain. Progress in pain research and management 1997; Vol 9.
19. Bradley LA, Alberts KR, Alarcon GS, Alexander MT, Mountz JM et al. Abnormal brain regional cerebral blood flow and cerebrospinal fluid levels of substance P in patients and non-patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1996;39:1109.
20. Brown MF, Hukkanen MVJ, McCarthy ID, Redfern DRM, Batten JJ et al. Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease. JBJS 1997; 79-B:147–53.
21. Carragee EJ et al. The rates of false positive lumbar discography in select patients without low back complaints. Spine 1999 in press.
22. Chaplan SR, Pogrel J, Yaksh TL. Pharmacologic modulation of tactile allodynia in a rat neuropathy model. Abstracts 7th World Congress on Pain 1993;37.
23. Chapman CR, Turner JA. Psychologic disorders and chronic pain. In: Bonica JJ, ed. The Management of Pain, 2nd ed. Philadelphia:Lea & Febiger, 1990.
24. Clauw DJ. The pathogenesis of chronic pain and fatigue syndromes, with special reference to fibromyalgia. Medical hypotheses 1995; 44:369–78.
25. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. Neuroimmunomodulation 1997; 4:134–53.
26. Clauw DJ, Williams D, Lauerma W, Dahlman M, Aslami A, Nachemson A et al. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. Spine 1999;24:2035–41.
27. Collingridge GL, Singer W. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. Trends Pharmacol. Sci 1990; 11:290–6.
28. Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman S. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. J Rheumatol 1993; 20:710–3.
29. Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. BMJ 1994; 309:696–9.
30. Diamant B, Karlsson J, Nachemson A. Correlation between lactate levels and pH in discs of patients with lumbar rhizopathies. Experientia 1968; 24:1195–6.
31. Dickenson AH, McQuay HJ. 25 Years of Advances in Pain Research. IASP Newsletter 1999; 14–5.
32. Dubner R. Neural basis of persistent pain: sensory specialization, sensory modulation, and neuronal plasticity. In: Proceedings of the 8th World Congress on Pain. Eds. Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z. Progress in Pain Research and Management. Seattle: IASP Press, 1997; 243–57.
33. Edström L, Conradi S, Henriksson KG et al. Sjukdomar i den motoriska enheten – en översikt. Läkartidningen 1989; 86: 531–4.
34. Eisenberg E et al. Can patients with chronic neuropathic pain be cured by acute administration of the NMDA recep-

- tor antagonist amantadine? *Pain* 1998;74: 337–9.
35. Eisenstein SM, Ashton IK, Roberts S, Darby AJ, Kanse P et al. Innervation of the spondylolysis "ligament". *Spine* 1994;19: 912–6.
36. Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P, Hoyland JA, O'Brien J, Jayson MIV. Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain. *Lancet* 1997;350: 178–81.
37. Fridén J. Changes in human skeletal muscle induced by long term eccentric exercise. *Cell Tissue Res* 1984;236:365–72.
38. Fridén J, Lieber RL. Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24: 521–30.
39. Gatchel RJ, Polatin PB, Kinney RK. Predicting outcome of chronic low back pain using clinical predictors of psychopathology: a prospective analysis. *Health Psychology* 1995;14:415–20.
40. Gatchel RJ, Polatin PB, Mayer TG. The dominant role of psychosocial risk factors in the development of chronic low back pain disability. *Spine* 1995; 20:2702–9.
41. Gatchel RJ. Psychological disorders and chronic pain. Cause-and-effect relationships. In: Gatchel RJ and Turk DC, eds. *Chronic Pain: Psychological perspectives on treatment*. New York: Guilford Publishing Inc. 1996.
42. Geiss A, Varadi E, Steinbach K, Bauer HW, Anton F. Psychoneuroimmunological correlates of persisting sciatic pain in patients who underwent discectomy. *Neurosci Lett* 1997; 237:65–8.
43. Gerwin RD, Shannon S, Hong CZ, Hubbard D, Gevirtz R. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 1997; 69:65–73.
44. Gibbons LE, Videman T, Battié MC, Kaprio J. Determinants of paraspinal muscle cross-sectional area in male monozygotic twins. *Phys Ther* 1998;78: 602–10.
45. Gil KM. Psychological aspects of acute pain. In: Sinatra RS, Ginsberg B, eds. *Acute Pain: Mechanisms and management*. St Louis: Mosby Year Book, 1992.
46. Giovengo SL, Russell IJ, Larsson AA. Increased concentration of nerve growth factor (NGF) in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 1995; 3.
47. Greenwald HP. Interethnic differences in pain perception. *Pain* 1991;44:157–63.
48. Grönblad M. Spinal disorders. Basic science. *Acta Orthop Scand* 1998;69 (Suppl 281):32–7.
49. Hadler NM. *Occupational Musculoskeletal Disorders*. New York: Raven Press, 1993.
50. Hides JA, Stokes MJ, Saide M. Evidence of lumbar multifidus muscle wasting ipsilateral to symptoms in patients with acute/subacute low back pain. *Spine* 1994;19: 165–72.
51. Hides JA, Richardson CA, Jull GA. Magnetic resonance imaging and ultrasonography of the lumbar multifidus muscle. Comparison of two different modalities. *Spine* 1995; 20:54–8.

52. Hides JA, Richardson CA, Jull GA. Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute, first-episode low back pain. *Spine* 1996; 21:2763–9.
53. Hocking B. Epidemiological aspects of "repetition strain injury" in Telecom Australia. *The Medical Journal of Australia* 1987;147:218–22.
54. Hutton WC, Toribatake Y, Elmer WA, Ganey TM, Tomita K. The Effect of Compressive Force Applied to the Intervertebral Disc in Vivo. A Study of Proteoglycans and Collagen. *Spine* 1998;23: 2524–37.
55. Hökfeldt T, Xu Zhang, Zhi-Qing Xu et al. Phenotype regulation in dorsal root ganglion neurons after nerve injury. Focus on peptides and their receptors. *Molecular Neurobiol of Pain* 1997; 9:115.
56. Jaffurs D, Evans CH. The human genome project: implications for the treatment of musculoskeletal disease. *J Am Acad Orthop Surg* 1998; 6:1–14.
57. Jayson MIV, Freemont AJ. Fibrosis, chronic inflammation, and vascular damage in mechanical back pain syndromes. In: Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz H, Dvorak J, Bell G eds. *The Lumbar Spine*. Saunders Vol 2, 2nd Ed. 1996; 812–21.
58. Johansson H, Sjölander P, Djupsjöbacka M. Influences of joint receptors on the fusimotor system – possible implications for proprioception and control of muscle stiffness. Summaries of lecture during the post-graduate course neuro-muscular systems and muscle pain. Sept 29-Dec 12, 1995. *Arbete och Hälsa vetenskaplig skriftserie Solna: Arbetslivsinstitutet*, 1996;4.
59. Kieschke J, Mense S, Prabhakar NR. Influence of adrenaline and hypoxia on rat muscle receptors in vitro. *Progr. Brain Res* 1988; 74:91.
60. King AI, Cavanaugh JM. Diagnosis and neuromechanisms. Neurophysiologic basis of low back pain. In: Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz H, Dvorak J, Bell G eds. *The Lumbar Spine*. Saunders 1996; Vol 1, 2nd Ed; 74–85.
61. Kitano T, Zerwekh JE, Usui Y, Edwards ML, Flicker PL, Mooney V. Biochemical changes associated with the symptomatic human intervertebral disk. *Clin Orthop* 1993; 293:372–7.
62. Kjellgren JH, Lewis T. Observations relating to referred pain, visceromotor reflexes and other associated phenomenon. *Clin Sci* 1939; 4:46–71.
63. Kjellgren JH. The anatomical source of back pain. *Rheumatol Rehabil* 1977; 16:3–12.
64. Kosek E. Somatosensory dysfunction in fibromyalgia. Implications for pathophysiological mechanisms. Thesis Dept of Rehabilitation Medicine, Karolinska Institute/Hospital, Stockholm, Sweden 1998.
65. Kreicbergs A, Ahjmed M. Neuro-peptides in bone. *Current Opinion in Orthopedics* 1997; 8:V:71–9.
66. Kuslich SD, Ulström CL, Michael CJ. The tissue origin of low back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:181–7.

67. Light AR. The initial processing of pain and its descending control: spinal and trigeminal systems. 1992.
68. Lipton JA, Marbach JJ. Ethnicity and the pain experience. *Soc Sci Med* 1984; 19:1279–98.
69. Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N. Chronic cervical zygapophysical joint pain after whiplash. A placebo-controlled prevalence study. *Spine* 1996; 21:1737–44.
70. Markenson JA. Mechanisms of chronic pain. *Am J Med* 1996; 101(1A):6S–18S.
71. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965;150:971–8.
72. Mense S, Meyer H. Different types of slowly conducting afferent units in cat skeletal muscle and tendon. *J Physiol* 1985; 363:403.
73. Mogil JS, Sternberg WF, Marek P, Sadowski B, Belknap JK, Liebeskind JC. The genetics of pain and pain inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:3048–55.
74. Nachemson A. Intradiscal measurements of pH in patients with lumbar rhizopathies. *Acta Orthop Scand* 1969;40: 23–42.
75. Nachemson A. Editorial comment: Lumbar discography. Where are we today. *Spine* 1989;14:555–7.
76. SBU-rapport. Ont i ryggen orsaker, diagnostik och behandling. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Stockholm 1991.
77. Nachemson AK, Bennett GJ. Does pain damage spinal cord neurons? Trans-synaptic degeneration in rat following a surgical incision. *Neurosci Lett* 1993;162: 78–80.
78. Nachemson AL. Scientific Diagnosis or Unproved Label for Back Pain Patients. In: Lumbar Segmental Instability. Szpalski M, Gunzburg R, Pope MH eds. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 1999; 297–301.
79. Ness TJ, Gebhart GF. Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 1990; 41:167–234.
80. Nishida K, Kang JD, Gilbertson LG, Moon S-H, Suk J-K et al. Modulation of the Biological Activity of the Rabbit Intervertebral disc by gene therapy: an in-vivo study of adenovirus-mediated transfer of the human TGF- $\alpha$ -1 encoding gene. Volvo Award winner 1999;24:2419–25
81. Olmarker K, Rydevik B. Single-versus double-level nerve root compression. An experimental study on the porcine cauda equina with analyses of nerve impulse conduction properties. *Clin Orthop* 1992; 279:35–9.
82. Olmarker K. The experimental basis of sciatica. *J Orthop Sci* 1996; 1:230–42.
83. Olmarker K, Myers RR. Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion. *Pain* 1998;78:99–105.
84. Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor alpha and nucleus-pulposus-induced nerve root injury. *Spine* 1998;23: 2538–44.

85. Ooi Y, Mita F, Satoh Y. Myeloscopic study on lumbar spinal canal stenosis with special reference to intermittent claudication. *Spine* 1990; 15:544–9.
86. Pedersen J, Sjölander P, Wenngren BI, Johansson H. Increased intramuscular concentration of bradykinin increases the static fusimotor drive to muscle spindles in neck muscles of the cat. *Pain* 1997; 70:83–91.
87. Perl ER. Sensitisation of nociceptors and its relation to sensation. In: Bonica J J and Albe-Fessard DG, eds. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press 1976;1:17.
88. Phillips RB, Hove JW, Bustin G, Mick TJ, Rosenfeld I, Mills T. Stress x-rays and the low back pain patient. *J Manipulative Physiol Ther* 1990; 13:127–33.
89. Phillips RB. Plain film radiology in chiropractic. *J Manipulative Physiol Ther* 1992; 15:47–50.
90. Plaughner G, Cremata EE, Phillips RB. A retrospective consecutive case analysis of pretreatment and comparative static radiologic parameters following chiropractic adjustments. *J Manipulative Physiol Ther* 1990;13:498–506.
91. Porter RW. Pathophysiology of neurogenic claudication. In: *The Lumbar Spine*. Wiesel SW, Weinstein, JN, Herkowitz H, Dvorak J, Bell G, eds. Saunders 1996: Vol 2, 2nd Ed, 717–23.
92. Reinecke JA, Wehling P, Robbins P, Evans CH, Sager M et al. In vitro transfer von genen in spinale gewebe. *Z. Orthop* 1997;135:412–6.
93. Report of the commission on the evaluation of pain. Department of health & human services, US Government printing office, Washington DC, March 1987.
94. Roberts S, Eisenstein SM, Menage J. Mechanoreceptors in intervertebral discs. Morphology, distribution, and neuropeptides. *Spine* 1995; 20:2645–51.
95. Roberts S, McCall IW, Menage J, Haddaway MJ, Eisenstein SM. Does the thickness of the vertebral subchondral bone reflect the composition of the intervertebral disc? *Eur Spine J* 1997; 6: 385–9.
96. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37: 1593–601.
97. Russell IJ, Vipraio G, Fletcher EM, Lopez YM, Orr MD, Michalek JE. Characteristics of spinal fluid substance P and calcitonin related gene peptide in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1485.
98. Rydevik B, Hasue M, Wehling P. Etiology of sciatic pain and mechanisms of nerve root compression. In: *The Lumbar Spine*. Wiesel SW, Weinstein JN, Herkowitz H, Dvorak J, Bell G, eds. W B Saunders. 1996; Volume 1, ed. comm.
99. Schönström N, Bolender N, Spengler DM. The pathomorphology of spinal stenosis as seen on CT scans of the lumbar spine. *Spine* 1986;10:806–11.

100. Schönström N. The narrow lumbar spinal canal and the size of the cauda equina in man. Thesis Gothenburg University, Sweden 1988.
101. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioural model of neuropathic pain disorders produced in rat by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205.
102. Siddall PJ, Taylor D, Cousins MJ. Pain associated with spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 1995;8:447–50.
103. Simmons ED Jr, Guntupalli M, Kowalski JM, Braun F, Seidel T. Familial predisposition for degenerative disc disease. A case-control study. *Spine* 1996;21:1527–9.
104. Slattery ML, Jacobs DR, Jr. The interrelationships of physical activity, physical fitness and body measurements. *Med Sci Sports Exerc* 1987;19:564–9.
105. Smythe MJ, Wright V. Sciatica and the intervertebral disc. An experimental study. *J Bone Joint Surg* 1967; 49-B:502–19.
106. Suseki K, Takahashi Y, Takahashi K, Chiba T, Yamagata M, Moriya H. Sensory nerve fibres from lumbar intervertebral discs pass through rami communicantes. A possible pathway for discogenic low back pain. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 737–42.
107. Thorn BE, Williams DA. Goal specification alters perceived pain intensity and tolerance latency. *Cognitive Therapy and Research* 1989;13:171–83.
108. Travell JG, Simmons DG. Myofascial pain and dysfunction. The Trigger point manual. Vol I. Baltimore: Williams & Wilkins; 1983.
109. Travell JG, Simmons DG. Myofascial pain and dysfunction. The Trigger Point Manual. The Lower Extremities. Vol 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992.
110. Tunks E, McCain GA, Hart LE, Teasell RW, Goldsmith CH et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol* 1995; 22: 944–52.
111. Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. Pain and behavioural medicine. A cognitive-behavioural perspective. New York: The Guilford Press, 1983.
112. Turk DC. The role of demographic and psychosocial factors in transition from acute to chronic pain. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. Proceedings of the 8th World Congress on Pain. Progress in Pain and Management. Seattle: IASP Press, 1997;8:101–12.
113. Turner JA, Romano JM. Psychological and psychosocial evaluation. In: Bonica JJ, ed. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.
114. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32:21–6.
115. Videman T, Battié MC, Gibbons LE, Manninen H, Gill K et al. Lifetime exercise and disk degeneration: an MRI study of monozygotic twins. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:1350–6.

116. Videman T, Leppävuori J, Kaprio J, Battié MC, Gibbons LE et al. Intra-genic Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene Associated With Intervertebral Disc Degeneration. *Spine* 1998; 23:2477–85.
117. Waddell G. Biopsychosocial analysis of low back pain. *Clin Rheumatol* 1992; 6:523–57.
118. Waddell G, Somerville D, Henderson I et al. A fear-avoidance beliefs questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain* 1993; 52:157–68.
119. Waddell G. Low Back Pain: A twentieth-century health care enigma. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain. Progress in pain research and management.* Seattle: IASP Press, 1997; 8 (8): 101–12.
120. Wehling P, Evans CH, Schulitz KP. The interaction between synovial cytokines and peripheral nerve function: a potential element in the development of radicular syndrome. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* 1990; 128:442.
121. Wehling P, Schultz KP, Robbins PD, Evans CH, Reinecke JA. Transfer of genes to chondrocytic cells of the lumbar spine. Proposal for a treatment strategy of spinal disorders by local gene therapy. *Spine* 1997; 22:1092–7.
122. Weinstein J. Mechanisms of spinal pain: The dorsal root ganglion and its role as a mediator of low back pain. *Spine* 1986; 11:999–1001.
123. Welin M, Bragee B, Nyberg F, Kristiansson M. Elevated substance p levels are contrasted by a decrease in met-enkephalin-arg-phe levels in CSF from fibromyalgia patients. *J Musculoskel Pain* 1995;3:4, Abstract.
124. Wiesel SW, Tsourmas N, Feffer HL, Citrin CM, Patronas N. A study of computer-assisted tomography. I. The incidence of positive CAT scans in an asymptomatic group of patients. *Spine* 1984; 9:549–51.
125. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonist therapies. What advantages do they offer for the control of pain syndromes? *Drugs* 1998; 55:1–4.
126. Williams DA, Thorn BE. Can research methodology affect treatment outcome? A comparison of two cold test paradigms. *Cognitive Therapy and Research* 1986; 10:539–46.
127. Willis WD. Anatomy and physiology of descending control of nociceptive responses of dorsal horn neurons: comprehensive review. *Progr. Brain Res* 1988; 77:1–39.
128. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1993; 22:151–6.
129. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Herbert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38:19–28.
130. Yaksh TJ. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 22:845–58.
131. Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation (editorial). *J Rheumatol* 1992; 19:846–50.