

Burning mouth syndrome

Ætiopatogenetiske mekanismer, symptomatologi, diagnostik og behandling

Anne Marie Lyng Pedersen, Dorte Smidt, Birgitte Nauntofte, Camilla Jerlang Christiani og Birtna Bjørnsson Jerlang

Burning mouth syndrome (BMS) er karakteriseret ved en brændende smerte i mundslimhinden, der persisterer over længere tid uden påviselig lokal eller systemisk årsag. Patienter med BMS udgør ofte et diagnostisk og behandlingsmæssigt problem i den odontologiske klinik. Ætiologien er endnu uafklaret, men såvel somatiske som psykologiske komponenter indgår i sygdomsbilledet. Flere studier indikerer at BMS er en neuropatisk smertetilstand, men det er ikke klarlagt om det drejer sig om en perifer og/eller central neurogen forstyrrelse. I den psykologiske klinik frembyder BMS-patienterne et relativt entydigt billede mht. deres reaktion på smerten. Reaktionen reflekterer vanskeligheder ved at skelne mellem somatisk smerte og psykologiske fænomener. BMS-patienternes mentale bemestring af følelsesmæssigt ubehag synes forringet. Det vil således ofte være relevant at afdække psykiske forhold, eksempelvis sorgreaktioner og/eller depression, ved en parallel psykologisk udredning i tilslutning til den somatiske. BMS er et eksempel på en kronisk orofacial smertetilstand som kræver et tværfagligt samarbejde i relation til diagnostik og behandling. En tværfaglig/transvidenskabelig smerteklinik synes at være et relevant forum for udredning og behandling af disse patienter. Forskningsmæssigt vil dette give mulighed for at opnå større forståelse af de grundlæggende ætiologiske mekanismer ved BMS og ultimativt en evidensbaseret behandling.

Artiklen er baseret på et en oversigtsartikel som tidligere er publiceret i *Oral Biosciences & Medicine* 2004; 1: 3-19.

Patienter med vedvarende brændende smerter i mundslimhinden udgør et velkendt problem i den odontologiske klinik og en særlig udfordring hvad angår diagnostik og behandling. Såfremt de brændende symptomer har persisteret i mere end seks mdr., og der ikke kan påvises objektive kliniske fund på hverken lokal eller systemisk sygdom, betegnes tilstanden kronisk mundbrandssyndrom eller *burning mouth syndrome* (BMS) (1-3). Betegnelsen syndrom indikerer at der optræder flere symptomer af varierende intensitet samtidigt, hvoraf mundtørhed og smagsforstyrrelser udgør de væsentligste (4,5). BMS kan optræde hos såvel naturligt betandede som protesebærende personer. Den kroniske tilstand med oplevelse af orale smerter og ubehag har en betydelig negativ indflydelse på patientens almene helbredsopfattelse og medfører ofte reduceret livskvalitet (6,7).

Der foreligger kun få epidemiologiske undersøgelser som belyser forekomsten af BMS. En væsentlig svaghed ved flere af disse undersøgelser er at de er foretaget på udvalgte kohorter af patienter. Ydermere skelner kun få mellem symptomet brændende mund og det egentlige kroniske mundbrandssyndrom. I visse studier angives ikke inklusionskriterier, herunder anvendte kliniske, somatiske undersøgelser for at udelukke lokale og/eller systemiske årsager til patienternes mundbrandssymptomer. Desuden kan patientmaterialet være mangelfuldt karakteriseret mht. symptomvarighed og medicinforbrug.

Ætologi og patogenese er endnu ukendt, og der findes ingen kausal behandling. Den psykiske komponent udgør en væsentlig del af sygdomsbilledet. Det er imidlertid uafklaret hvorvidt BMS kan antages at repræsentere en psykosomatisk lidelse, eller om tilstanden i sig selv med persisterende orale smerter udløser ændret psykosocial adfærd.

I nærværende oversigtsartikel gøres status over eksisterende viden om forekomst, symptomatologi, ætiopatogenetiske mekanismer, diagnostik samt behandlingsmuligheder af BMS. Grundet den usikre afgrænsning af syndromdiagnosen BMS tages der løbende forbehold for at de undersøgelsesresultater og -konklusioner der refereres til i det nedenstående, ikke nødvendigvis beror på egentlige BMS-patienter.

Demografiske aspekter

Den egentlige prævalens af BMS i Danmark kendes ikke. Internationale estimater af hyppigheden varierer fra 0,7 til 15% (8-11). Den betydelige spredning i prævalensen undersøgelserne imellem kan tilskrives forskelle i definitioner af BMS og dermed forskelle i udvælgelsen af populationer (Tabel 1). If. en nyere svensk epidemiologisk undersøgelse forekom BMS hos 3,7% ud af 1427 tilfældigt udvalgte personer

Tabel 1. Definition af kronisk mundbrandssyndrom eller burning mouth syndrome (BMS).

Brændende smerte i en klinisk normalt udseende mundslimhinde. Den brændende smerte betegnes som værende kronisk, såfremt den har persisteret i mere end seks mdr. uden påviselig lokal eller systemisk årsag (1,2,3).

Betegnelserne glossodynia, glossopyrosis, stomatodynia, stomatopyrosis og kronisk oral dysæstesi blev tidligere anvendt om den tilstand der i dag benævnes BMS (2).

(669 mænd og 758 kvinder) i alderen 20-69 år, med en prævalens hos mænd på 1,6% og hos kvinder på 5,5% (12). Forekomsten af BMS øges med stigende alder for både mænd og kvinder (12). Syndromet rammer hovedsageligt postmenopausale kvinder i alderen 50-60 år, hvor prævalensen stiger til 12-14% (12,13). BMS debuterer typisk 3-12 år

efter menopause (4) og sjældent før 30-årsalderen (12). Kønsratioen (kvinder:mænd) varierer fra 3:1 til 16:1 (4,5,8,14). Prævalensen af symptomet brændende mund er rapporteret at være mellem 2,6 og 18% (8,13,15). Forekomsten af mundbrandssymptomer er særlig høj hos menopausale kvinder, uanset om menopause er opstået som følge af en naturlig fysiologisk aldersbetinget udvikling eller kirurgisk fremkaldt ved ooforektomi (13,16). Forekomst af BMS i relation til etnicitet er endnu ikke belyst.

Kvinder med BMS har signifikant flere børn (73% har to eller flere børn) end raske kontrolpersoner (44% har to eller flere børn) (4). Omkring to tredjedele af BMS-patienterne er hjemmegående husmødre (17), og omsorgsarbejdet synes at være en dominerende beskæftigelse (18). Den vigtigste tilknytningsperson for kvinder med BMS er oftest ét barn, omend der er flere børn i familien (18). Mulighed for personlig selvstændiggørelse synes for de fleste kvindelige BMS-patienter at have været begrænset (18). Mulige sammenhænge mellem uddannelse, socialklasse, civilstand eller genotype og BMS er endnu ikke belyst.

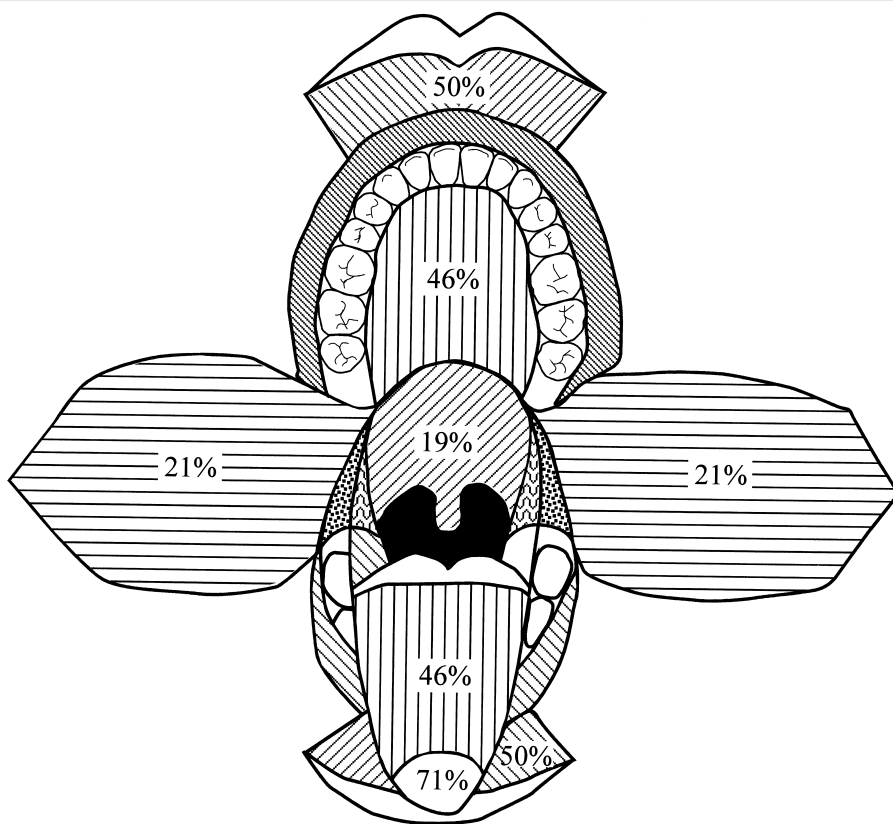


Fig. 1. Lokalisation af den brændende smerte i mundslimhinden hos patienter med BMS (4,14,17,19).

Fig. 1. Localisation in the oral mucosa of the burning pain in patients with BMS (4,14,17,19).

Symptomatologi

Kardinalsymptomet ved BMS er en sviende, stikkende, brændende fornemmelse i mundslimhinden. Smerten er hovedsagelig lokaliseret til de forreste to tredjedele af tungen (71-78%), dernæst til tungeryggen, tungen siderande, den forreste del af den hårde gane samt læberne (Fig. 1) (4,14,17,19). Rapporteringen af den brændende smertes lokalisation er uhyre konsistent patienterne imellem. Andre lokalisationer i mundslimhinden og svælget kan være involveret (9). Den brændende smerte optræder sædvanligvis på mere end ét sted i mundslimhinden og oftest bilateralt (4). Ved den kliniske undersøgelse fremtræder mundslimhinden normal (4).

Hos mere end halvdelen af BMS-patienterne debuterer symptomerne spontant uden påviselig udløsende faktor (20). Omkring en tredjedel af BMS-patienterne kan derimod relatere symptomdebut til tandlægelig behandling, herun-

der antibiotisk behandling (20,21). Andre patienter angiver symptomdebut relateret til traumatiske livsbegivenheder som dødsfald i familien eller bekendtskabskredsen (14,20). Det er karakteristisk at symptomerne optræder kontinuerligt over en periode på måneder eller år, uden tydelige perioder med pause eller bedring (18,20). Der er set delvis spontan bedring af symptomerne hos 1/2 til 2/3 patienter efter 6-7 år, karakteriseret ved en ændring i smertemønstret fra konstante til episodiske brændende symptomer (20). Patienter som er blevet helt eller delvist symptomfri adskiller sig ikke fra patienter med kontinuerlige brændende symptomer mht. alder, køn, sygdomsvarighed eller lokalisation af symptomer (20).

Lamey & Lamb (22) foreslog at BMS klassificeres i tre subtyper i henhold til døgnvariation i smerteintensiteten. Type 1 defineres som dagligt tilstedeværende brændende symptomer der forværres i løbet af dagen, men som ikke er til stede ved opvågningen, og type 2 som konstant tilstedeværende brændende symptomer både dag og nat. Endelig defineres type 3 som ikke dagligt tilstedeværende symptomer der varierer mht. lokalisation (22). Type 3 har dog i nogle tilfælde vist sig at rumme patienter hvis symptomer kunne relateres til allergi (23).

Det daglige symptom mønster synes ret konstant for den enkelte patient (14). Omkring en tredjedel af patienterne har eksempelvis symptomer både dag og nat (4,12,14). De fleste patienter har dog ubetydelige symptomer ved opvågningen, hvorefter symptomerne gradvist forværres i løbet af dagen, for at kulminere om aftenen (4). Omkring to tredjedele af patienterne har vanskeligt ved at falde i søvn og vågner om natten pga. gener fra mundslimhinden (3,14). Søvnforstyrrelser og tilstedeværelsen af konstante smerter kan bidrage til at forklare den øgede forekomst af humørsvingninger, irritabilitet og depression, som er rapporteret blandt BMS-patienter (24). Atter andre patienter har symptomfrie dage og kategoriseres som BMS type 3.

Intensiteten af den brændende fornemmelse i mundhulen ved BMS er beskrevet som værende moderat til hård og i nogle tilfælde kvantitativt, men ikke kvalitativt svarende til smerteintensiteten ved tandpine (24). Resultatet er imidlertid baseret på en sammenligning mellem smerteoplevelsen ved en kronisk smertetilstand (BMS) og en akut smertetilstand (tandpine). Et mere repræsentativt billede vil antageligt kunne opnås ved at sammenligne smerter ved BMS med en anden kronisk smertetilstand. På en visuel analog skala fra 0 (ingen smerte) til 10 (uudholdelig smerte) er smerteintensiteten vist at være gennemsnitlig 8 (22), men i en nyere undersøgelse dog væsentlig lavere, dvs. 4,6 (12).

Tabel 2. Hyppigt forekommende symptomer og tilstande hos patienter med BMS (4,12,17).

Orofaciale symptomer

- Brændende, sviende og stikkende smerter i mundslimhinden
- Mundtørhed
- Persisterende eller ændret smagsoplevelse
- Nedsat lugtesans
- Brændende fornemmelse i næseslimhinden
- Synkebesvær
- Muskelømhed/-smerter

Almene symptomer og tilstande

- Hovedpine
- Migræne
- Svimmelhed
- Led- og muskelsmerter, især nakke og ryg
- Uterine blødningsforstyrrelser
- Kvalme
- Gastrointestinal reflux
- Flatulens
- Ændrede spisevaner

Psykologiske konsekvenser

- Angst
- Depression
- Søvnforstyrrelser
- Fortvivlelse
- Håbløshed
- Tristhed

Hos majoriteten af patienterne forværres den brændende fornemmelse ved anspændthed, træthed, tale og fødeindtagelse (4). Hos ca. 50 % af patienterne lindres symptomerne ved fødeindtagelse, indtagelse af kolde drikke, opslugthed af arbejde eller lignende afledning (4). Det er uklart hvorledes tobaksrygning, alkohol og medicin influerer på symptombilledet ved BMS. En stor del af BMS-patienterne har et dagligt lægemiddelforbrug på 1-3 præparater (21), fortrinsvis antidepressiva og antihypertensiva. Omkring en tredjedel af patienterne har et dagligt forbrug af sedativa og/eller hypnotica (7,14). Omfanget af selv-medicinering, men ikke af lægeordineret medicin, er signifikant højere hos BMS-patienter, og især hos mandlige patienter, end hos patienter med mundbrandssymptomer af varierende, men kendt ætiologi (25).

Andre orale symptomer

Tabel 2 viser en oversigt over hyppigt rapporterede symptomer og symptomgivende tilstande ved BMS. Patienter med BMS har en signifikant højere forekomst af xerostomi (subjektiv fornemmelse af mundtørhed), tørst og smagsforstyrrelser end raske kontrolpersoner, men der er ingen forskelle mht. mundslimhindeforandringer eller dentale problemer (4,26). Mere end to tredjedele af patienterne klager over xerostomi (4,5,12,17). Smagsforstyrrelser optræder hos to tredjedele af patienterne og kan ytre sig som en persisterende smag (primært bittert og/eller metallisk) eller ændret smagsintensitet (26). En kombination af de nævnte smagsforandringer kan forekomme.

Andre somatiske symptomer

BMS-patienter har flere uspecifikke helbredsgener og svære menopausale problemer end raske køns- og aldersmatchede kontrolpersoner (4). Hovedpine, migræne, svimmelhed, nakke- og rygsmerter, hudsygdomme, irritable tyktarm og uterine blødningsforstyrrelser samt søvnforstyrrelser udgør de væsentligste symptomgivende tilstande (Tabel 2) (7,17,21,27).

Ætiopatogenetiske mekanismer

Ætiologien bag BMS er endnu ikke klarlagt, men antages at være multifaktoriel og at involvere et samspil mellem biologiske (neurofysiologiske) og psykologiske faktorer (28). Tabel 3 viser en oversigt over foreslåede ætiopatogenetiske mekanismer ved BMS. Flere af de i tabellen anførte faktorer må imidlertid snarere betragtes som tilstande af differentialdiagnostisk betydning ved sviende og brændende smerter i mundslimhinden end som egentlige ætiopatogenetiske faktorer.

Tabel 3. Tilstande af differentialdiagnostisk betydning ved sviende, brændende smerter i mundhulen, hvoraf flere er nævnt i litteraturen som mulige ætiopatogenetiske mekanismer ved BMS.

Lokale faktorer

- Tandlægelig behandling, herunder proteser
- Mundslimhindeforandringer/-sygdomme: lichen planus, lingua geographica
- Allergiske reaktioner
- Oral candidiasis
- Orale dys- og parafunktioner, mandibulær dysfunktion, tungepres
- Temporomandibulære funktionsforstyrrelser
- Xerostomi og hyposalivation, ændret spytsammensætning
- Neurogene traumer, herunder neuronom

Systemiske faktorer

- Ernæringsforstyrrelser, vitamin-og mineralmangeltilstande: anæmi, vitamin B1-, B2-, og B6-vitaminmangel, zinkmangel
- Iatrogene: lægemiddelbivirkninger: bl.a. *angiotensin-converting enzyme* (ACE) hæmmere og levothyroxin; neurogene traumer
- Hormonale forstyrrelser: menopause, østrogenmangel, diabetes mellitus
- Immunologiske forstyrrelser: autoimmune sygdomme, hiv og aids
- Hæmatologiske forstyrrelser

Psykogene og psykiatriske faktorer

- Angst og depression
- Somatisering og kankrofobi

I det følgende gennemgås en række lokale og systemiske faktorer samt psykologiske fænomener som er foreslået involveret i BMS.

Xerostomi og nedsat spyttsekretion

Xerostomi er som tidligere nævnt en hyppigt forekommende klage hos BMS-patienter (4,8,17), og det er derfor blevet foreslået at nedsat spyttsekretion (hyposalivation målt ved sialometri) spiller en rolle i udviklingen af syndromet (5,29). Såvel helspyt- som parotis-spyttsekretionen har imidlertid vist sig at være normal sammenlignet med raske kontrolpersoners (30-34). Disse resultater er i overensstemmelse med observationer fra andre undersøgelser, der viser at spyttsekretionen ikke er reduceret hos postmenopausale kvinder eller ældre raske umedicinerede personer (35-37). Et nyere

studie har ikke overraskende vist at den stimulerede parotis-spytsekretion er reduceret hos BMS-patienter der indtager antidepressiv medicin, men i øvrigt normal hos umedicinerede BMS-patienter (34). Relationen mellem angst og depression, som er hyppigt rapporterede psykiske tilstande hos BMS-patienter, og mundtørhed/nedsat spytsekretion er endnu uafklaret. Sandsynligvis vil patienter med betydelig angst og depressive symptomer ofte være i behandling med anxiolytica og/eller antidepressiva, der vides at forårsage mundtørhed og nedsat spytsekretion.

Afvigelser i spyttets sammensætning

Hos patienter der klager over mundtørhed, men som ikke har nedsat spytsekretion, kan symptomet undertiden tilskrives ændringer i spyttets sammensætning og viskositet (38). Der foreligger et begrænset antal sialokemiske undersøgelser foretaget på BMS-patienter. Disse har ikke vist afvigelse i hel- og parotis-spyttets proteinsammensætning, herunder i indholdet af glykoproteiner, sammenholdt med raske alders- og kønsmatchedede kontrolpersoners (32,33). En undersøgelse af postmenopausale kvinder med idiopatisk glossodynii viste højere koncentration af totalprotein, kalium og fosfat i ustimuleret helspyt end hos raske kontrolpersoner (30). Det høje fosfatindhold i helspyt blev tolket som markør for hormonal forstyrrelse.

Hos patienter der havde orale symptomer analoge til dem der er beskrevet ved såkaldt »oral galvanisme«, fandtes højere koncentrationer af totalprotein, natrium, klorid og fosfat, men lavere IgA, calcium og magnesium, i tyggestimuleret helspyt end hos alders- og kønsmatchedede asymptomatiske patienter (31). Det kan tænkes at den orale smerte påvirker smagsopfattelsen og derved spyttets sammensætning. Der synes ikke at foreligge undersøgelser af sekretionshastigheden og sammensætningen af spyt opsamlet selektivt fra gl. submandibularis og gl. sublingualis og fra gll. labiales og palatinae hos patienter med BMS, omend de områder i mundhulen som hyppigst er afficeret af brændende smerter, konstant eksponeres for sekreter fra disse spytkirtler.

Forstyrrelser af smerteperception

Hos patienter med BMS er den brændende smerte typisk lokaliseret til den forreste del af mundhulen og optræder på såvel ukeratiniserede som keratiniserede områder af mundslimhinden. Smertesansningen er knyttet til de frie nerveender i mundslimhinden, der fungerer som nociceptorer. Disse nociceptive nervefibre, der udgøres af myeliniserede C-fibre og myeliniserede A-delta fibre, ligger hovedsagelig i bindevævet og omkring det subepiteliale nerve-kar-plexus og aktiveres af inflammationsmediatorer samt mekaniske og

termiske stimuli (39). Det er karakteristisk at den del af mundhulen der hyppigst er afficeret ved BMS samtidig repræsenterer en region der har stor densitet af nerveender (små receptive felter). Dertil kommer at mundhulen og især den anteriore del af mundhulen er næsten konstant eksponeret for såvel eksogene som endogene stimuli omfattende bl.a. berøring, tryk, varme, kulde og smag. Smagsløg, tungepapiller, spytkirtler og deres sekretion, blodkar samt nociceptorer udgør således et kompliceret samspil, der vanskeliggør klarlæggelsen af de patofysiologiske mekanismer ved BMS. Resultaterne af flere psyko- og neurofysiologiske undersøgelser sandsynliggør en neurogen patofysiologi ved BMS.

Det er hævdet at BMS er en neuropatisk smertetilstand, hvor smerterne kan tilskrives en dysfunktion af såvel det perifere som det centrale nervesystem (41). Neuropatiske smerter, der er kendetegnet ved at være af sviende, brændende karakter, optræder hyppigt i forbindelse med adskillige kroniske smertetilstande. De neuropatiske smerter opstår som følge af beskadigelse af neurogene strukturer perifert og/eller centralt i nervesystemet (41). Efter beskadigelsen, som fx kan omfatte direkte nerveskade eller vævsinflammation, vil perifere afferente nervefibre reagere med øget excitabilitet og spontan tonisk aktivitet. Der kan udløses permanente, neuroplastiske forandringer i de centrale neuroner, som bidrager til at vedligeholde den nociceptive aktivitet. Den neuropatiske smertetilstand er ofte ledsaget af somatosensoriske forstyrrelser, idet non-nociceptive A-beta nervefibres aktivitet vil være forøget. *Grushka et al.* (42) fandt imidlertid ingen signifikante somatosensoriske afvigelse i relation til taktil sansning, topunktsdiskrimination og temperaturopfattelse i den orofaciale region hos patienter med BMS sammenlignet med alders- og kønsmatchedede kontrolpersoner.

Der blev dog i samme undersøgelse påvist signifikant lavere smertetolerance hos BMS-patienterne end hos kontrolpersonerne ved termisk (varme) stimulation af tungespidsen. *Lamey et al.* (43) fandt i lighed med *Grushka et al.* (42) ingen somatosensoriske afvigelse i forhold til perception af størrelsen på forskellige stimuli. Disse resultater antyder at funktionen af A-beta fibre, der primært formidler sanse-kvaliteter som berøring, er intakt.

Andre sansefysiologiske undersøgelser finder imidlertid tegn på somatosensoriske forstyrrelser i form af signifikant øgede sensoriske tærskler og smertetærskler hos BMS-patienter sammenholdt med alders- og kønsmatchedede kontrolpersoner ved stimulation med argonlaserlys (44). Desuden er der fundet en kvalitativ og kvantitativ forstyrrelse i forholdet mellem ikke-nociceptive og nociceptive påvirkninger (44).

Et nyere eksperimentelt smertestudie har demonstreret øgede smertetærskler på tungen hos kvindelige patienter med BMS efter såvel termiske som mekaniske smertestimuli sammenholdt med aldersmatchede raske kvindelige kontrolpersoner (45). Endvidere er der fundet øget kuldeudløst vasokonstriktion i mundslimhinden sv.t. områder med brændende symptomer og især i ganen (46). Ydermere er der påvist øget excitabilitet af blinkerefleksen (en hjerne-stammerefleks, som står under dopaminerg inhibitorisk kontrol) samt tegn på allodyni og hypæstesi hos en gruppe patienter med BMS (47,48), hvilket støtter antagelsen om at BMS repræsenterer en neuropatisk smertetilstand.

Et nyere studie har undersøgt den dopaminerge funktion i corpus striatum (indeholdende kerneområderne putamen og nucleus caudatus), som er en del af basalganglierne i midthjernen (49). Basalganglierne antages at være involveret i vores smerteoplevelse og -erfaring. Resultaterne af studiet indikerer at inhiberingen af det dopaminerge nigrostriatale system er reduceret hos BMS-patienter i forhold til raske kontrolpersoner. Disse observationer sammenholdt med fundet af blinkerefleksanomalitet tyder på at en lav dopaminerg aktivitet i corpus striatum kan være associeret til kliniske smertetilstande som BMS. De undersøgte BMS-patienter viste ingen tegn på motoriske dysfunktioner eller psykiatriske lidelser, hvilket underbygger antagelsen om at smerteoplevelsen ved BMS udelukkende repræsenterer nociceptiv projektion (49).

Forstyrrelser af smagsperception

Som tidligere anført er den orale brændende smerte ved BMS ofte ledsaget af smagsforstyrrelser (26). Kemosensoriske undersøgelser har vist at smagsperceptionen af såvel salt, sødt, surt som bittert kan være ændret hos patienter med BMS (26,50). Oplevelsen af persisterende smag omfatter hyppigst bittert og/eller metallisk smag. Smagen af bittert og surt er ofte forstærket, mens smagsintensiteten af sødt og salt er nedsat (26,50).

Kvindelige BMS-patienter har desuden større vanskeligheder med at identificere forskellige smagsstimuli end aldersmatchede kvindelige kontrolpersoner (50). Den kroniske smertepåvirkning (den orale brændende fornemmelse) ændrer således smagsperceptionen (50). En mulig forklaring herpå kan være at tungen afferente sensoriske nervefibre fra nervus trigeminus og afferente gustatoriske nervefibre fra chorda tympani (fra n. facialis) har overlappende receptive felter på den forreste del af tungen, som netop er det karakteristiske sæde for den brændende smerte (4). Chorda tympani bidrager med 25% af innervationen til de fungiforme papiller og n.s trigeminus med 75%. Smagstråde fra chor-

da tympani danner synapse med celler i smagsløget, mens sensoriske fibre fra n. trigeminus omgiver hvert smagsløg og ender i det område af den fungiforme papil hvor der er mindst keratinisering (51). Dette kan indebære øget sårbarhed over for termisk og mekanisk påvirkning og dermed have betydning for udvikling af smerter i denne del af mundhulen.

Den anførte lokalisation af sensoriske nervefibre fra n. trigeminus, der tillige indeholder substans P og *calcitonin gene-related peptide* (neuropeptider med henholdsvis forstærkende virkning på den nociceptive transmission og den spinale nociceptive transmission) understøtter antagelsen om en interaktion mellem smagssystemet og det somatosensoriske system (51). Det er således hævdet at beskadigelse af smagssystemet kan udløse central inhibering af afferente smertefibre fra n. trigeminus resulterende i intensiverede orale brændende smerter, herunder fantomsmerter (51).

Det er vist at visse BMS-patienter udviser tegn på beskadigelse af chorda tympani, og at intensiteten af smerteoplevelsen hos disse patienter er proportional med antallet af fungiforme papiller på tungen. Resultaterne indikerer således at BMS-patienter med den mest intense smerteoplevelse også er såkaldte »supertasters« (52). »Supertasters« er personer, fortrinsvis kvinder, som er i stand til smage en særlig bitter smagssubstans kaldet PROP (6-n-propyl-thiouracil), men som samtidig pga. smagssystemets morfologi oplever en mere intens brændende fornemmelse i mundhulen, især ved indtagelse af fx chilipeber (51). I den forbindelse er det interessant at nævne at et tidligere eksperimentelt smertestudie viste at BMS-patienter oplevede en signifikant mere intens sviende og brændende smerte i mundslimhinden efter påvirkning med capsaicin (kemisk irritant der findes i chilipeber med selektiv effekt på smertemedierende C-fibre) end matchede kontrolpersoner (53).

Ved applikation af et lokalanalgeticum (dyclonine hydroklorid) er der observeret reduktion i den ændrede/persisterende smag hos patienter med BMS, hvorimod den orale brændende smerte forværredes eller forblev uændret hos to tredjedele af patienterne (54). Flere fund antyder således at den neurogene interaktion mellem smagssystemet og det somatosensoriske system har en væsentlig central komponent.

Et stadigt voksende antal neurofysiologiske undersøgelser tyder på at BMS repræsenterer en smertetilstand hvori indgår neuropatologiske mekanismer som involverer det perifer og/eller centrale nervesystem. Hvorvidt der foreligger en perifer receptordysfunktion, en central dysfunktion eller afvigelser i bearbejdningen af sensoriske impulser fra det trigemino-faciale-system er endnu uafklaret. Desuden er der behov for flere undersøgelser der kan belyse interaktionen

mellem såvel centrale som perifere nociceptive neuroner og det gustatoriske system.

Temporomandibulære dysfunktioner, parafunktioner og proteserelaterede problemer

Kliniske undersøgelser af protesebærende patienter med BMS tyder på at bidfysiologiske mekanismer spiller en patogenetisk rolle (22,44,55). Hos majoriteten af denne patientkategori er der således observeret morfologiske forandringer af tungemuskulaturen i form af makroglossi og uhensigtsmæssige stillingsændringer med kroniske muskelspændinger samt brændende fornemmelse i tungespids, tungeryg, den hårde ganes slimhinde og læbernes inderside (44). Utilstrækkeligt udformede proteser mht. bl.a. bidhøjde og sekundære støtteflader er ofte rapporteret som værende årsag til bidfysiologiske problemer og efterfølgende mundbrandsgener (22).

Det er endvidere antydnet at kronisk tungepres, udløst af psykosociale eller psykosomatiske årsager, kan resultere i en traumatisk påvirkning af nociceptorerne i tungespids, den hårde ganes slimhinde og læbernes inderside (44). Vedligeholdelse af en sådan tilstand vil kunne medføre beskadigelse af den perifere og centrale impulstransmission, kaldet sensibilisering, og tidligere non-nociceptive impulser vil kunne fejltolkes som sviende, brændende smerter (44). Det er ligeledes foreslået at finde sted ved gentagne uhensigtsmæssige tryk fra proteser på den underliggende slimhinde (8). Parafunktionelle aktiviteter resulterende i udtalt okklusalt tand- eller proteseslid er vist hos 61% af patienter med BMS (55).

Andre studier har imidlertid ikke kunnet påvise en forbindelse mellem protese-funktion og udvikling af BMS (17). I et klinisk studie af 533 tilfældigt udvalgte personer rapporterede 3,4% prikkende og brændende fornemmelse i mundhulen og dette fænomen fandtes korreleret til mandibulær dysfunktion (56).

Orale infektioner og mundslimhindeforandringer

Oral candidiasis er hyppigt blevet anført som ætiologisk faktor ved BMS (5,17,57). Prævalensen af *Candida* species i mundhulen er fundet højere hos BMS-patienter med subklinisk *Candida*-infektion end hos personer uden mundbrands-symptomer (57). Et nyere studie viste signifikant større vækst *in vitro* af *Candida glabrata*, men ikke af *Candida albicans* og *tropicalis*, i parotis-spyt fra 20 BMS-patienter sammenlignet med 13 aldersmatchede kontrolpersoner (58). Den kliniske og patogenetiske betydning af dette fund er endnu uklar. *Candida*-infektioner er sædvanligvis ledsaget af synlige mundslimhindeforandringer og må betragtes som en dif-

ferentialdiagnostisk tilstand. Andre mundslimhindeforandringer som lingua geographica er observeret hos 15% af BMS-patienter (17). Patienter med lingua geographica kan imidlertid have mundbrandssymptomer hvis lokalisation sædvanligvis vil være i overensstemmelse med de klinisk synlige forandringer, dvs. områder med depapillering af de filiforme papiller. Bakteriel kolonisering på tungen med *Helicobacter pylori* har vist sig at være større hos patienter med BMS end hos patienter med glossitis migrans (59). Der gives imidlertid ingen oplysninger om eventuelle tilstedeværende systemiske sygdomme og/eller medicinforbrug hos patientgrupperne, hvilket kunne bidrage til at forklare denne forskel.

Allergiske reaktioner

Flere allergener som methylmethacrylatmonomer, nikkel-sulfat, kobolt og kviksølv er blevet nævnt i relation til udvikling af BMS (23,60,61). Det er en udbredt opfattelse at smerter i mundslimhinden hos protesebærere ofte skyldes en sensibilisering af den protesebærende slimhinde over for allergene komponenter i protese-materialet. I en dermatologisk undersøgelse omfattende epikutantestning på 53 protesebærende BMS-patienter udviste 23% af patienterne positive kutane reaktioner over for kendte allergene komponenter i proteseakrylat (60). Flere af patienterne havde tilsyneladende en diffus eller symptomgivende protese-stomatitis og efterfølgende fremstilling af nye proteser i alternativt materiale medførte hel eller delvis symptomlindring. Kontaktallergi over for kemiske komponenter i protesebasismateriale er tillige observeret hos 27% patienter med BMS (61), hvormod et lignende studie ikke fandt kutane reaktioner hos BMS-patienter (62). Allergisk betinget mundbrand synes at ramme patienter der allerede har en type I eller type IV verifiseret allergi (63).

Andre undersøgelser antyder at haptener i proteseakrylat næppe er årsag til BMS hos protesebærere, og at de brændende symptomer snarere skal tilskrives mekanisk irritation betinget af uhensigtsmæssigt udformede proteser i kombination med tungepres, tænderskæren og andre orale parafunktioner (22,55).

Fødevareoverfølsomhed er også blevet nævnt som en mulig ætiologisk faktor ved BMS (23,64). Der er rapporteret om mundbrandssymptomer i relation til eksposition for konserveringsmidler, smagsstoffer og andre tilsætningsstoffer i fødevarer og kosmetiske produkter som tandpasta bl.a. sorbinsyre (konserveringsmiddel), kanelaldehyd (smagsstof tilsat fødevarer og tandpasta) og nikotinsyre (23). Symptomer på fødevareallergi er dog sædvanligvis af fluktuerende karakter, og allergologisk udredning vil i givet fald være indiceret.

Vitaminmangeltilstande

Jernmangelanæmi og vitamin B12-mangel har hyppigst været anført som ætiopatogenetiske faktorer ved BMS, men der er ikke fundet nogen kausal relation, og der findes ingen kontrollerede kliniske studier der viser effekt af behandling med jern og vitamin B12 på mundbrand (8,22,65). I en klinisk ikke-kontrolleret undersøgelse rapporteredes om bedring hos 88% af BMS-patienter efter behandling med vitamin B1, B2 og B6, men andre studier har ikke kunnet bekræfte denne effekt (65). Et nyere studie viste normale serumniveauer af jern, folinsyre, calcium og magnesium, men signifikant lavere vitamin B12-niveau hos patienter med BMS i forhold til aldersmatchede kontrolpersoner (66). Flere undersøgelser viser normal hæmatologi og mundslimhinder uden synlige forandringer der indikerer vitaminmangel (3).

Immunologiske forstyrrelser

Der er påvist forhøjet sænkingsreaktion, forhøjede serologiske reumafaktorer og antinukleære faktorer hos ca. 60% af en gruppe BMS-patienter, hvilket tyder på øget immunologisk aktivitet og eventuel tilstedeværende autoimmune sygdomme (4). Sammenhængen mellem immunologiske forstyrrelser, herunder bindevævssygdomme, og BMS er endnu uafklaret.

Hormonale forstyrrelser

Hypotesen om kønshormonale forstyrrelser som ætiopatogenetisk faktor ved BMS tager udgangspunkt i syndromets prædilektion for menopausale og postmenopausale kvinder. Substitutionsterapi med østrogen, såvel alene som i kombination med progesteron, har imidlertid været uden effekt på de brændende symptomer (8,13,67). Menopausale gener og BMS-symptomer er vist korrelerede hos kvinder med østrogenmangel (8), og BMS-patienter har sværere menopausale symptomer end kontrolgruppen (4). I denne forbindelse er det værd at nævne at flere eksperimentelle studier antyder at niveauet af østrogen har betydning for smerteperceptionen. Det er således vist at menopausale kvinder der får hormonsubstitutionsterapi, responderer mindre på termiske smertestimuli end kvinder som ikke får hormonsubstitution (68). De kønshormonale faktorerers indflydelse på initiering og vedligeholdelse af BMS er imidlertid fortsat uafklarede.

Flere studier af ældre dato har foreslået en mulig kausal sammenhæng mellem diabetes mellitus og BMS, men en sådan er ikke blevet bekræftet (3,8,28). Diabetikere har øget disposition til oral candidiasis, der kan give symptomer i form af mundbrand, som dog også kan forekomme sekundært til diabetisk autonom neuropati (69).

Psykogene faktorer

Psykogene faktorer ved BMS blev første gang beskrevet i 1946 (70), og siden da er det forsøgt afklaret hvorvidt disse faktorer og/eller psykiatriske forstyrrelser er en del af ætiopatogenesen eller om de skal betragtes som sekundære følger af at være kronisk smertepatient. Evidens for en kausal association mellem BMS og psykogene faktorer er endnu ikke klarlagt.

Psykiatriske forstyrrelser

Psykiatriske forstyrrelser er ofte beskrevet hos patienter med BMS, hvoraf angst, depression, hypokondri og kankrofobi udgør de væsentligste (14,21-23,55,71-77). Desuden viser enkelte studier forekomst af personlighedsforstyrrelser (18,78).

Der foreligger ingen egentlige epidemiologiske studier som belyser prævalensen af psykiatriske forstyrrelser ved BMS, og estimater af hyppigheden er varierende. I klinisk kontrollerede undersøgelser som har anvendt kliniske semi-strukturerede diagnostiske interview, er forekomsten af komorbide psykiatriske forstyrrelser rapporteret til at være mellem 44 og 59,8% hos patienter med BMS og 16 og 23,5% hos alders- og kønsmatchedede kontrolgrupper (36,77). I overensstemmelse hermed fandt *Rojo et al.* (75) en forekomst på 51,3%. Flertallet af BMS patienter oplever en depressiv episode eller en generaliseret angstreaktion efter at diagnosen BMS er stillet, og ca. 70% af patienterne har haft en psykiatrisk forstyrrelse på et tidspunkt i livet (77).

Psykometriske undersøgelser har vist at BMS-patienter har sværere psykiatriske symptomer end normalpopulationer og andre kroniske smertepatienter, men lettere symptomer end psykiatriske populationer (14,75). Andre undersøgelser finder imidlertid ingen signifikant forekomst af psykiatriske symptomer (79,80). *Carlson et al.* (80) fremhæver dog at flere individuelle profiler indikerer potentiel psykiatrisk symptomatologi, omend gruppeprofilen ikke er signifikant i forhold til en normal population og andre kroniske smertepatienter.

Ovennævnte variation i forekomsten af psykiatriske forstyrrelser kan afspejle forskelligt grundlag for patientselektion og/eller brug af metodologi til måling af psykiatriske forstyrrelser. De psykometriske test kan have forskellige scorings- og *cut-off*-værdier, ligesom variationen i undersøgelsesresultater kan være afhængig af om *ratings* er foretaget af patienten selv eller af professionelle (80).

Psykologisk profil

Flere psykometriske undersøgelser viser at BMS-patienter overvejende har en neurotisk personlighedsprofil (14,24,72). Kliniske undersøgelser antyder en variation fra neurotiske

tilstande til en personlighedspsykologisk organisation på *borderline*-niveau (18,77). Desuden er der rapporteret om andre psykologiske karakteristika som kontaktproblemer, herunder isolationstendens, somatisering, dysfori og angst hos BMS-patienter (18,81). Metodologiske forskelle kan sandsynligvis forklare nogle af de observerede variationer i personlighedsprofil hos BMS-patienter. De kliniske interview muliggør således, i modsætning til psykometriske test, en vurdering af personlighedsstruktur (aktuelle tilstand og personlighedstræk) og -dynamik (egenskaber som behov, holdninger, relationer) samt differentialdiagnostiske overvejelser (82).

Andre personlighedsmæssige karakteristika associeret til BMS er aleksitymi. Begrebet aleksitymi henfører til det fænomen at patienten har vanskeligheder med at identificere og bearbejde psykisk ubehag gennem den form for mentalisering som sædvanligvis bearbejder og derved neutraliserer mentalt ubehag. To undersøgelser viser at en stor del af BMS-patienter har enten latente eller manifesterede tegn på aleksitymi (7,18,21). Andre studier har ligeledes fundet en øget, men ikke statistisk signifikant, forekomst af aleksitymi hos BMS-patienter i forhold til raske kontrolpersoner (79,83). Tilstedeværelsen af aleksityme træk har sandsynligvis betydning for BMS-patientens vanskeligheder ved at differentiere mellem mentale og fysiske stimuli (7).

Der er ydermere fremsat antagelser om at BMS-patienter har forskellig typologisk profil. Det er således vist at type 2 BMS-patienter udviser mere alvorlige psykologiske karakteristika, herunder somatisk angst, triste tanker og initiativløshed, end type 1 og type 3 BMS-patienter og raske kontrolpersoner (73,81). En enkelt undersøgelse fandt dog ingen sammenhæng mellem type 1-3 BMS og psykiatrisk komorbiditet, livsbegivenheder og BMS symptomatologi (77). Sondring mellem de tre BMS-subtyper kan være vanskelig, hvilket de ovenstående divergerende undersøgelsesresultater da også afspejler.

Inden for forskningsområdet psykoneuroimmunologi har man længe interesseret sig for mulige associationer mellem stress og sygdomsudbrud (84). Svære livsbegivenheder og/eller anden form for psykosocial belastning antages at udgøre stressorer som kan føre til nedsat immunforsvar og øget somatisk sårbarhed. Et stort antal af BMS-patienter rapporterer om smertefulde livsbegivenheder. Det synes imidlertid ikke at være antallet af svære livsbegivenheder, men sværhedsgraden af livsbegivenheden, der synes at være initierende for udviklingen af BMS (77). Udbruddet af BMS opstår ofte efter en svær livsbegivenhed som skilsmisse eller tab af en tilknytningsperson. Det antages dog at det er BMS-patientens måde at opleve og bear-

bejde tabet på, dvs. den personlighedsmæssige organisation såvel som forekomsten af aleksityme træk som er den udslagsgivende faktor, og ikke den svære livsbegivenhed i sig selv (18).

Smerte og psykogene faktorer

Studier af BMS-patienters smertetærskel og -tolerance har tillige været anvendt i forbindelse med afklaring af hvorvidt psykogene faktorer er en del af ætiologien ved BMS. *Svensson & Kaaber* (19) konkluderede i deres klinisk eksperimentelle undersøgelse at BMS-patienter ikke overdriver deres smerteklage, og at den affektive komponent ved smerteoplevelsen målt ved selvadministrerbare psykometriske test svarer til normalpopulationen og er lavere end hos andre kroniske smertepatienter med velkendt somatisk årsag. I en anden eksperimentel undersøgelse fandt *Grushka et al.* (42) at BMS-patienter har en lavere smertetolerance på tungespidsen end raske kontrolpersoner, hvorimod smertetærsklen er ens for BMS-patienter og kontrolpersoner. I modsætning hertil fandt *Ito et al.* (45) at smertetærsklen på tungen er højere hos BMS-patienter end hos raske kontrolpersoner, hvilket if. forfatteren indikerer en neurogen dysfunktion.

I en anden eksperimentel undersøgelse konkluderedes det at BMS-patienters smerteoplevelser ikke er overdrevne, idet smerteoplevelsen i intensitet svarer til den der forekommer ved tandpine, omend de sensoriske kvaliteter er forskellige (24). *Zilli et al.* (74) har mod dette indvendt at smertetærsklen er et mere stabilt fænomen end smertetolerancen. Ved smertetærsklen forstås således de rene sansedata, hvorimod smertetolerancen tillige indeholder de tanker og følelser der indgår i smerteoplevelsen. *Grushka et al.* (24) rapporterede endvidere at BMS-patienters smerteoplevelser relaterer sig til deres psykiatriske forstyrrelse målt ved psykometrisk test, og hun konkluderede at BMS ikke er af psykogen oprindelse, og at de observerede psykiske forstyrrelser må anses for at være reaktive. I lighed hermed fandt *Carlson et al.* (80) at BMS-patienters sensoriske smerte ikke kan associeres til psykologiske dysfunktioner, omend den affektive komponent i smerteoplevelsen faktisk korrelerer signifikant med somatisering og fjendtlighed samt graden af medtaget almen tilstand.

Der kan stilles spørgsmål ved det hensigtsmæssige i at der i disse undersøgelser ikke differentieres mellem eksperimentelt induceret smerte, hvor rene sansedata måles, og den oplevede smerte (klinisk smerte), hvor de rene sansedata sammen med patientens kognitive og affektive bearbejdning af smerten tillige indgår. Desuden er den eksperimentelle smerte en akut smertepåvirkning, hvorimod smerte i BMS er kronisk. Psykologisk set er disse to tilstande usammenlig-

nelige. Den afgørende psykologiske faktor ved den kroniske smerte er at den har et uforudsigeligt tidsperspektiv. Dette kan påvirke BMS-patientens psykiske tilstand og initiere reaktioner der er karakteriseret ved kontroltab, meningsløshed, håbløshed, angst og depressive reaktioner. Set i det lys synes det ikke umiddelbart hensigtsmæssigt at sammenligne resultater af eksperimentelt induceret smerte med oplevet/klinisk smerte, der omfatter en række komponenter ud over sansedata, såsom før-forventning og kognitiv såvel som affektiv bearbejdning af smertestimuli.

Psykogene faktorer og BMS

Kompleksiteten ved BMS understreger de vanskeligheder der er forbundet med først at indkredse psykogene faktorer og dernæst at afdække et muligt årsagsforhold mellem disse og BMS. Flertydigheden undersøgelserne imellem kan være et udtryk for dels metodologiske forskelle, dels personlighedsmæssige dispositioner hos den enkelte BMS-patient, såsom forsvarsorganisation og/eller *coping*-profil. Sidstnævnte har betydning for hvorledes sygdomstilstanden håndteres og derved for evt. øget sårbarhed mht. at udvikle depression og/eller angst komorbidity til BMS.

Der foreligger endnu ingen undersøgelser af forsvarsorganisation og/eller *coping*-profil hos BMS-patienter, og måling af nævnte begreber rummer da også en metodologisk udfordring bl.a. pga. vanskeligheder med at indfange begreberne empirisk. Det er sandsynligt at langvarige belastninger som kroniske smertetilstande som BMS kan påvirke og ændre patientens psykologiske funktionsniveau. Det er således vist at BMS-patienter kan have gavn af psykodynamisk orienteret terapi i gruppe (18) eller kognitiv psykoterapi (81).

Diagnostik

BMS må anses som en eksklusionsdiagnose, idet odontologisk og medicinsk sygdomsætiologi skal udelukkes. Den klinisk normalt udseende mundslimhinde, som kontrasterer patientens udtalte gener, samt det tidsmæssige kriterium udgør væsentlige differentialdiagnostiske faktorer (2).

Udredning af en patient med brændende smerter i mundslimhinden indledes med en grundig anamnese vedr. aktuelle symptomer (smerter, mundtørhed, smag mv.) mht. intensitet, karakter, lokalisation, debut og forløb. Det vil være hensigtsmæssigt at anvende en visuel analog skala, evt. kombineret med standardiserede spørgsmål til måling af patientens smerteintensitet og grad af mundtørhed. Der indhentes oplysninger om patientens aktuelle og tidligere helbredstilstand, herunder specielt kroniske systemiske sygdomme, allergi og immunologiske forstyrrelser samt tidligere og aktuelt medicinforbrug.

Anamnesen bør tillige omfatte spørgsmål vedr. tidligere eller aktuelt psykosocialt stress og den mulige årsag hertil.

Den efterfølgende ekstra- og intraorale undersøgelse omfatter kæbeledsfunktion, inspektion og palpation af tyggemusklerne, inspektion af mundslimhinden, tungens mobilitet og udseende, tænder og parodontium samt undersøgelse af eventuelle protesers udformning og funktion. Ofte suppleres med røntgenundersøgelse (panorama og intraorale røntgenoptagelser), sialometri og evt. undersøgelser af tungens kemosensoriske funktion og taktile sansning i orale slimhinde (3,28).

Såfremt de indledende undersøgelser har vist behov for supplerende hæmatologisk, allergologisk, neurofysiologisk og/eller psykologisk udredning foretages denne i samarbejde med patientens læge, specialtandlæge og/eller psykolog. Det er selvsagt afgørende at der forud for en medicinsk og/eller psykologisk intervention er stillet en korrekt diagnose, og at odontologiske og almene medicinske sygdomme er udelukket.

Behandlingsmuligheder

Der findes i dag ingen kausal behandling, da syndromets ætiologi og patogenese endnu er uafklaret. Behandling af BMS er derfor primært rettet mod symptomlindring, hvilket i sig selv kan være vanskeligt og i nogle tilfælde umuligt. Tidlig intervention i form af information og/eller psykologisk udredning synes imidlertid afgørende for at styrke patientens psykosociale funktionsniveau og forhindre somatisk overbehandling (7,14,28). En psykologisk udredning er en vurdering af en række psykologiske variable og deres dynamiske interaktion med hinanden og adskiller sig fra psykoterapi, der har ændringer som genstandsområde.

En væsentlig tandlægelig opgave ved BMS er samarbejde med patientens læge, psykolog eller en tværfaglig smerteklinik. De vedvarende og uforklarlige brændende smerter i mundhulen kan udløse katastrofetænkning hos patienten, og nogle udvikler kankrofobi (71). Det er således vigtigt at patienterne informeres omhyggeligt om syndromets karakter og symptomatologi. Det er ligeledes afgørende at tandlægen viser respekt for patientens situation. Det er vist at 88% af BMS-patienterne føler sig utilstrækkeligt informerede om BMS (14). Patientens ønske om eliminering af den kroniske orale smerte kan være meget stort, og odontologisk overbehandling, herunder rodbehandlinger og tandekstraktioner, ses desværre ofte (18,78). Den tandlægelige behandling bør derfor være så tandbevarende som muligt. I de tilfælde hvor patienten ikke kan beroliges af information på baggrund af den udførte udredning, og hvor det psykosociale funktionsniveau er påvirket af symptomerne, bør henvises til psykolog.

Systemisk medicinsk behandling med central virkning

Antidepressiva – Såvel tri- som tetracykliske antidepressiva er blevet anvendt i en lang årrække til behandling af BMS. Oprindeligt blev behandlingen iværksat på baggrund af antagelsen af BMS som en primær psykogen forstyrrelse af depressiv karakter (27). Det har imidlertid senere vist sig at cykliske antidepressiva, ud over at have en blokerende virkning på genoptagsmekanismerne for serotonin og noradrenalin, tillige har en selvstændig analgetisk effekt (via monoaminafhængige smertemoduleringsystemer) (72). Det hævdes at tricykliske antidepressiva i lave doser har effekt på de orale brændende smerter hos BMS-patienter (3). Antagelsen er imidlertid baseret på kasuistikker eller ikke-klinisk kontrollerede studier. Der foreligger to klinisk kontrollerede studier der belyser effekten af behandling med antidepressiva hos patienter med BMS, og disse er inkluderet i en nyere Cochrane-undersøgelse (2). Det ene studie inkluderede 253 patienter med forskellige idiopatiske smertesyndromer der i et dobbeltblindt regi blev behandlet med clomipramin (tricyklisk antidepressivum) og mianserin (tetracyklisk antidepressivum). Der observeredes ingen forskel på smertelindring ved brug af disse to forskellige antidepressiva og placebo (72).

Det andet placebokontrollerede studie viste at trazodon (en svag serotonin *reuptake* inhibitor med effekt på flere neurotransmittere) var uden effekt på orale brændende symptomer hos BMS-patienter (85). Et nyere åbent, ikke-randomiseret studie sammenlignede effekten af selektive serotonin-genoptagshæmmere (SSRI-præparater) med amisulprid (selektiv dopamin D2/D3 antagonist) og fandt at begge præparatyper har ligeværdig effekt på BMS (86). SSRI-præparater har færre antikolinerge bivirkninger end de traditionelle cykliske antidepressiva og resultatet af undersøgelsen afventes nu testet i et større klinisk placebokontrolleret studie.

Benzodiazepiner – I et klinisk, ikke-kontrolleret studie har clonazepam i lave doser vist reduktion af de orale brændende smerter hos 20% af 30 BMS-patienter, hvilket svarer til en placeboassocieret effekt (87). I et tilsvarende studie blev effekten af lokalbehandling med clonazepam (sugetablet) undersøgt, og der rapporteredes om symptomlindring hos 52% af patienterne (88). Clonazepam er et derivat af benzodiazepiner og har således også denne gruppes karakteristiske egenskaber, herunder risiko for tolerans og afhængighed samt bivirkninger som sedation, depression og nedsat koncentrationsevne. Den eksakte virkningsmekanisme af clonazepam er ukendt, men antages at være knyttet til dets evne til at binde sig til GABA_A (γ -aminosmørsyre) receptor-komplekset og derved forøge receptorens følsomhed for

GABA, som er centralnervesystemets mest udbredte, hæmmende neurotransmitter. Clonazepam giver således en indirekte forøgelse af GABA_A-erg-hæmmende neurotransmission og kan derigennem muligvis påvirke smags-smertesignalvejene (3). Præparatet, der har længere halveringstid end andre benzodiazepiner, havde overraskende tillige en positiv effekt på visse BMS-patienters smagsforstyrrelser og følelse af mundtørhed (88). Kombinationsbehandling med clonazepam og gabapentin i lave doser er forsøgt, men effekten er ikke blevet bekræftet i et kontrolleret dobbeltblindt studie (3). Gabapentin er et antikonvulsivum, der i stigende grad anvendes i behandlingen af neuropatiske smerter af varierende oprindelse, men det er stadig et åbent spørgsmål om det er anvendeligt i behandlingen af BMS-patienter.

Lokal medicinsk behandling

Lokalanalgetica har som tidligere nævnt vist sig at have effekt på BMS-patienter med blinkerefleksanomalitet (47). Mundskylning med en blanding af capsaicin fra stærk peber (chili) og vand i blandingsforholdet 1:2 er desuden forsøgt som symptomlindring ved orale neuropatiske smerter, men resultatet heraf er usikkert (89). Rationalet bag brug af capsaicin, der angiveligt kun tolereres af få patienter (3), er at frembringe desensibilisering af de polymodale type C-nociceptorer ved først at nedsætte frigørelsen af og derefter hæmme genoptagelsen af substans P (fra sensoriske nerveender). Længerevarende behandling tænkes at resultere i udtømmning af substans P ved at fremkalde degeneration af C-fibre (89). Der foreligger ingen kontrollerede kliniske studier vedr. brugen af capsaicin lokalt i mundhulen hos BMS-patienter.

Mundskylning med benzydaminhydroklorid (Andolex®) 0,15% tre gange dagligt i fire uger har i et dobbeltblindt randomiseret studie vist sig at være uden effekt på de orale brændende symptomer hos BMS-patienter (90). I et nyere klinisk kontrolleret studie viste behandling med antioxidant α -liponsyre, et mitokondrie co-enzym, sig at mindske de brændende symptomer hos to tredjedele af BMS-patienterne (91). If. forfatterne understøtter resultaterne af dette studie hypotesen om at BMS er en form for neuropati.

Psykologisk klinik

Nærværende afsnit er baseret på en af forfatterne (BBJ) mangeårige erfaring med BMS-patienter i den psykologiske klinik. Det er kendetegnende for BMS at uanset smerteoplevelsens varierende karakteristika, da er patientens reaktion påfaldende ens ud fra et psykologisk perspektiv, idet patienten har svært ved at skelne mellem psykisk og somatisk ubehag. Det viser sig bl.a. ved at selvom psykologen kan identi-

ficere psykosociale stressorer i patientens liv, traumebetingede reaktioner, angst og/eller depressive fænomener, som synes at hidrøre fra andre livsområder, da genkender patienten ikke de psykiske fænomener i anden kontekst end den somatiske (fysiske) smerteoplevelse.

Dette udelukker ikke en eller flere somatiske ætiopatogenetiske forhold, men fænomenet fortæller at patienten sandsynligvis afkoder somatiske og psykologiske stimuli på samme måde. Hos BMS-patienter vil den kroniske smertetilstand medføre angst for fremtiden. Denne angst kan være svær at skelne fra eksempelvis en eksistentielt betinget angst for at blive gammel og for at dø, hvor angsten går forud for eller forstærker smerten. En sådan oplevelsesmåde har således den konsekvens at der kan forekomme »forstærkere«, som fx konflikter, sorgreaktioner eller behandlingskrævende depression i relation til den somatiske smerteoplevelse. Det er sådanne potentielle tildækkede psykiske forhold som hyppigt aktualiserer en psykologisk udredning i tilslutning til den somatiske. Fænomenet forklarer muligvis den store funktionsindskrænkning og fortvivlelse, som ofte forekommer hos BMS-patienter, og som kan forekomme uforholdsmæssig set i lyset af at det drejer sig om en somatisk benign tilstand med orale brændende symptomer.

Denne kliniske erfaring kan tillige forstås ud fra tilstedeværelsen af aleksityme træk hos BMS-patienter (7). I den psykologiske praksis medfører fænomenet aleksitymi at BMS-patienter ikke er tilgængelige for en individuel eksplorativ psykoterapi. Denne terapiform er sædvanligvis for angstvækkende, fordi der hos mange BMS-patienter synes at forekomme en førbevidst angst for mentalt sammenbrud i kontakt med psykisk set »svært materiale« (18). Den fysiske oplevelsesmåde kan således fungere som et relevant forsvar mod et sammenbrud i den indre verden.

Samtalegruppen som psykoterapeutisk medium synes til gengæld at rumme et potentiale (18,81), omend denne terapiform ikke er afprøvet i tilstrækkelig udstrækning på BMS-patienter. Rationalet bag denne erfaring er formodentlig at i en gruppe med andre BMS-patienter bliver den angst som vækkes ved konfrontation ved psykisk ubehag/smerte, kompenseret eller mildnet gennem den følelse af fællesskab som opstår blandt gruppens deltagere. Gennem gruppens proces kan den enkelte blive i stand til at fungere trods smerte.

En psykologisk udredning, som typisk strækker sig over 3-5 møder med en psykolog, viser sig ofte i sig selv at have en gunstig effekt, især i form af at minimere sygdomsadfærd som hyppigt manifesterer sig i en gentagen behandlingsønske uden somatisk grundlag, med risiko for overbehandling. BMS-patienter er ofte karakteriseret ved at de knytter store og ofte urealistiske forventninger til den somatiske behand-

ler. Dette er endnu en afspejling af den fysiske oplevelsesmåde. Denne positive overføring kan i praksis bruges hensigtsmæssigt såfremt behandleren forstår at være overordnet instans for at de relevante somatiske såvel som den psykologiske undersøgelse/udredning foretages. Det er beskrevet på et lille materiale at de bedst fungerende af en gruppe BMS-patienter er dem som har en god relation til en tandlæge eller læge (7, 18).

Det optimale management af BMS-patienter synes på nuværende tidspunkt således at være et regi af smerteklinik, hvor det tværfaglige samarbejde er struktureret i klare procedurer med en overordnet somatisk instans, som først har gennemført det relevante somatiske behandlingstilbud. Dernæst bør der foreligge en mulighed for i samme regi at tilbyde deltagelse i en gruppe fokuseret på psykologisk smertebehandling, såfremt BMS-patientens smertebillede på det tidspunkt stadig indebærer væsentlig hæmning af almindelig livsudfoldelse. Andre typer af smertepatienter kunne meget vel indgå i en sådan smertegruppe. Det overordnede budskab er at gøre det legitimt og relevant for patienten at indgå i en undersøgelse af de psykologiske aspekter og vilkår ved at være kronisk smertepatient.

Konklusion

Der er gennemført adskillige undersøgelser af potentielle ætiopatogenetiske mekanismer uden at der tegner sig et entydigt billede af somatiske og/eller psykologiske årsagsforhold som kan forklare de brændende smerter samt deres lokalisation ved den kroniske orofaciale smertetilstand BMS. En tværfaglig smerteklinik vil være et oplagt forum ikke blot for udredning og behandling af BMS-patienter, men tillige for udforskning af syndromet. Et fremadrettet og tværdisciplinært forskningssamarbejde vil utvivlsomt øge indsigten i de grundlæggende ætiopatogenetiske mekanismer ved BMS og på sigt øge mulighederne for iværksættelse af evidensbaseret behandling.

English summary

Burning mouth syndrome: Aetiopathogenic mechanisms, symptomatology, diagnosis and therapeutic approaches

Burning Mouth Syndrome (BMS) is characterised by a painful burning sensation in the oral mucosa of long-term duration without any detectable local or systemic causes. Several studies of potential aetiological and pathogenic factors, including somatic and/or psychological factors, have been carried out without providing an unambiguous picture of this chronic orofacial pain condition. Several recent studies indicate that BMS is a neuropathic pain condition, but it is still uncertain whether it is a peripheral and/or a central

neurogenic dysfunction. In the psychology clinic, BMS patients exhibit unambiguous patterns regarding their reactions to the perception of pain. The reaction is reflected in difficulties in distinguishing between the somatic pain and potential psychological phenomena originating from other life events. These difficulties make it pertinent to identify psychological aspects by a parallel psychological assessment in addition to the somatic one. BMS is an example of a chronic orofacial pain condition that creates major diagnostic and therapeutic problems in the dental clinic. Today we know that multidisciplinary co-operation is required in this field. An interdisciplinary pain clinic would be a suitable forum, not just for unifying the diagnostic and therapeutic approaches, but also for further research in the syndrome. There is no doubt that innovative and interdisciplinary research would expand the knowledge of the basic aetiological and pathogenic factors involved in BMS. In the long term it should also enhance the number of evidence-based treatment options.

Litteratur

Listen omfatter 40 udvalgte referencer. Den fuldstændige litteraturliste kan rekvireres hos førsteforfatteren.

- Zakrzewska JM, Glenny AM, Forssell H. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD002779.
- Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 30-6.
- Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. An open study of 130 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 192-5.
- Jerlang B. Burning mouth syndrome (BMS) and the concept of alexithymia – a preliminary study. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 249-53.
- Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 350-4.
- Van der Ploeg HM. Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 664-8.
- Jerlang BB. En klinisk-psykologisk undersøgelse af 20 patienter med kroniske orale dysæstesier også kaldet burning mouth syndrome. (Ph.d.-afhandling). Eget forlag, August 1993: 1-56.
- Svensson P, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Kaaber S. Sensory and pain thresholds to orofacial argon laser stimulation in patients with chronic burning mouth syndrome. *Clin J Pain* 1993; 9: 207-15.
- Hammaren M, Hugoson A. Clinical psychiatric assessment of patients with burning mouth syndrome resisting oral treatment. *Swed Dent J* 1989; 13: 77-88.
- Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J* 1988; 296: 1243-6.
- Lamey PJ, Lamb AB, Hughes A, Milligan KA, Forsyth A. Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 216-9.
- Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. *Pain* 1987; 28: 155-67.
- Zakrzewska JM. The burning mouth syndrome remains an enigma. *Pain* 1995; 62: 253-7.
- Tammiala-Salonen T, Söderling E. Protein composition, adhesion, and agglutination properties of saliva in burning mouth syndrome. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 215-8.
- Lamey PJ, Murray BM, Eddie SA, Freeman RE. The secretion of parotid saliva as stimulated by 10% citric acid is not related to precipitating factors in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 121-4.
- Grushka M, Sessle BJ, Howley TP. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain* 1987; 28: 169-84.
- Svensson P, Kaaber S. General health factors and denture function in patients with burning mouth syndrome and matched control subjects. *J Oral Rehab* 1995; 22: 887-95.
- Ito M, Kurita K, Ito T, Arao M. Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. *Psychol Clin Neurosci* 2002; 56: 161-8.
- Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain* 1997; 73: 455-60.
- Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002; 99: 41-7.
- Jääskeläinen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovuo O, Kaasinen V, Sonninen P, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study. *Pain* 2001 15; 90: 257-60.
- Formaker BK, Frank ME. Taste function in patients with oral burning. *Chem Senses* 2000; 25: 575-81.
- Bartoshuk LM. Comparing sensory experiences across individuals: recent psychophysical advances illuminate genetic variation in taste perception. *Chem Senses* 2000; 25: 447-60.
- Paterson AJ, Lamb AB, Clifford TJ, Lamey PJ. Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and para-functional habits. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 289-92.
- Samaranayake LP, Lamb AB, Lamey PJ, MacFarlane TW. Oral carriage of *Candida* species and coliforms in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 233-5.
- Dutree-Meulenberg RO, Kozel MM, van Joost T. Burning mouth syndrome: a possible etiologic role for local contact hypersensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 935-40.
- Hugoson A, Thorstensson B. Vitamin B status and response to replacement therapy in patients with burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand* 1991; 49: 367-75.
- Vucicevic-Boras V, Topic B, Cekic-Arambasin A, Zadro R, Stavljenic-Rukavina A. Lack of association between burning mouth syndrome and hematinic deficiencies. *Eur J Med Res* 2001; 28; 6: 409-12.
- Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, et al. Efficacy of hormonal replacement therapy in post-menopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 570-4.
- Browning S, Hislop S, Scully C, Shirlaw P. The association be-

- tween burning mouth syndrome and psychosocial disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 64: 171-4.
72. Loldrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. A placebo controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99: 1-7.
73. Lamb AB, Lamey PJ, Reeve PE. Burning mouth syndrome: psychological aspects. *Br Dent J* 1988; 165: 256-60.
75. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 308-11.
76. Eli I, Kleinhaus M, Bath R, Littner M. Antecedents of burning mouth syndrome (glossodynia): recent life events versus psychopathological aspects. *J Dent Res* 1994; 73: 567-72.
80. Carlson CR, Miller CS, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain* 2000; 14: 59-64.
81. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 213-5.
85. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: A placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999; 13: 83-8.
87. Grushka M. An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 557-61.
89. Epstein JB, Marcoe JH. Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 135-40.
91. Femiano F, Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 267-9.

Forfattere

Anne Marie Lyng Pedersen, lektor, tandlæge, ph.d., Birgitte Nauntofte, professor, dr.odont., lic.odont., og Camilla Jerlang Christiani, cand. psych., forskningsassistent

Afdeling for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi samt Ældreforskningscentret, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Dorte Smidt, tandlæge, Hillerød Kommunale Tandpleje

Birtna Bjørnsson Jerlang, cand.psych., tandlæge, ph.d.
Psykologpraksis: Kronprinsensgade 5, 1114 København K