

Abstract

Behandling af patienter med mundbrand

Burning mouth syndrome (BMS) er karakteriseret ved en brændende smerte i mundslimhinden, der persisterer over længere tid uden påviselig lokal eller systemisk årsag. BMS ses hyppigst hos kvinder og er sædvanligvis ledsaget af mundtørhed og smagsforstyrrelser. Adskillige lokale, systemiske og psykiske faktorer er blevet undersøgt i relation til BMS, men ætiologien forbliver uafklaret. Flere nyere undersøgelser tyder dog på, at BMS er en neuropatisk smertetilstand, om end det endnu ikke er klarlagt, om det drejer sig om en perifer eller central neurogen dysfunktion. Udredning af BMS omfatter udelukkelse af en lang række lokale og systemiske årsager til de orale brændende smerter. Behandlingsmulighederne er begrænsede som følge af den mangelfulde indsigt i årsagsmekanismene. Lokal behandling med clonazepam har vist sig at have lindrende effekt på BMS, men kan være forbundet med toleransudvikling og afhængighed. Tidlig intervention i form af information om syndromets karakter og symptomatologi synes væsentlig for prognosen. Endvidere kan psykologisk intervention herunder kognitiv adfærdsbehandling være nødvendig for at styrke patientens psykosociale funktionsniveau. Interdisciplinært samarbejde er afgørende ikke blot for at sikre optimal udredning og behandling af BMS, men også for at øge indsigten i de årsagsmæssige sammenhænge og dermed iværksættelse af evidensbaseret behandling.

Emneord:
Burning mouth syndrome;
xerostomia;
taste disorders;
etiology;
treatment

Burning mouth syndrome

Anne Marie Lyng Pedersen; lektor, ph.d., Afdeling for Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Mette Rose Jørgensen, tandlægestuderende, prægraduat forskningsårsstuderende, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

En lang række forskellige lokale og systemiske sygdomme kan være ledsaget af en sviende og brændende fornemmelse i mundslimhinden. Hvis den sviende og brændende fornemmelse persisterer over længere tid, og mundslimhinden fremtræder upåfaldende, og der ikke kan påvises objektive kliniske tegn på lokal eller systemisk sygdom, benævnes tilstanden mundbrand eller "burning mouth syndrome" (BMS) (1-4). Patienter med klager over brændende smerter i mundslimhinden udgør ofte en betydelig diagnostisk og terapeutisk udfordring i den odontologiske klinik. Den sviende og brændende fornemmelse er hyppigt ledsaget af andre symptomer, hvoraf mundtørhedsfornemmelse og smagsforstyrrelser udgør de mest almindelige (2,4). Som ved andre kroniske smertetilstande er livskvaliteten og den generelle helbredsopfattelse ofte væsentligt forringet (5,6). BMS optræder hyppigst hos kvinder og debuterer typisk i 50-års-alderen (2). Årsagen til og de patogenetiske mekanismer ved BMS er endnu ikke fuldstændig klarlagt. En lang række nyere undersøgelser tyder på, at BMS er en neuropatisk smertetilstand, hvori formentlig indgår såvel en central som perifer neurogen dysfunktion. Den psykiske komponent udgør også en væsentlig del af sygdomsbilledet (7,8). På baggrund af den øgede forekomst af angst, depression og kroniske stressreaktioner hos patienter med BMS og tilstandens prædilektion for kvinder samt den for BMS næsten patognomoniske lokalisering af de brændende smerter i mundhulen, er det for nylig foreslået, at BMS er relateret til en dysregulation af hypothalamus-hypofyse-binyrebark (HPA)-aksen samt ændringer i produktionen af steroider (fra binyrebarken og kønskirtlerne) og af neuroaktive steroider (9).

I denne oversigtsartikel gennemgås aktuel viden om forekomst, symptomatologi, differentialdiagnostiske sygdomstilstande, mulige ætiologiske faktorer og patogenetiske mekanismer, diagnostik samt behandlingsmuligheder ved BMS.

Demografi

Kendskabet til den faktiske incidens og prævalens af BMS er beskedent. Flere af de foreliggende undersøgelser er endvidere behæftet med den svaghed, at de er foretaget på udvalgte kohor-

ter af patienter, ikke skelner mellem mundbrandssymptomer og egentlig BMS og ikke anfører inklusionskriterier, dvs. kliniske og parakliniske undersøgelser anvendt for at udelukke lokale eller systemiske årsager til de brændende symptomer.

Ifølge en svensk epidemiologisk undersøgelse forekommer BMS hos 3,7 % tilfældigt udvalgte personer i alderen 20-69 år, med en prævalens hos mænd på 1,6 % og 5,5 % hos kvinder (10). Forekomsten af BMS øges med stigende alder for både mænd og kvinder (10). Internationalt varierer den estimerede prævalens mellem 0,7 og 4,6 % (7). BMS rammer overvejende kvinder i 50-60-års-alderen og således særlig markant hos menopausale kvinder, uanset om menopausen er naturligt biologisk betinget eller udløst kirurgisk ved ooforektomi (7). Kønsratioen varierer fra 3:1 til 16:1 (7).

Symptomer ved BMS

Den sviende, brændende smerte ved BMS er i 75-80 % af tilfældene lokaliseret til de forreste to tredjedele af tungen. Herudover kan der være gener fra tungeryggen, tungsens siderande, den forreste del af den hårde gane samt læbernes inderside (2,4,7,11). Den brændende smerte optræder oftest bilateralt og på mere end et sted i mundslimhinden (11). Det er bemærkelsesværdigt, at rapporteringen af de brændende symptomers lokalisering er overordentlig konsistent patienterne imellem.

Symptomerne persisterer ofte over flere måneder eller år (2,4,11). Der er rapporteret om delvis spontan bedring af symptomerne hos 50-66 % af patienterne efter 6-7 år karakteriseret ved en ændring i smertemønsteret fra konstante til episodiske brændende symptomer (7,11).

Hos de fleste patienter er symptomerne svage ved opvågning, men forværres gradvis i løbet af dagen og kulminerer om aftenen (2,4,11). Intensiteten af den brændende smerte er beskrevet som værende moderat til hård (11). På en visuel analog skala fra 0 (ingen smerte) til 10 (uudholdelig smerte) er smerteintensiteten gennemsnitlig 8 (12,13). Træthed, anspændthed og tale aggraverer symptomerne, mens fødeindtagelse, indtagelse af kolde drikke og optagethed af arbejde lindrer symptomerne hos ca. 50 % af patienterne (11). Over halvdelen af patienterne har et gennemsnitligt dagligt lægemiddelforbrug på ca. fire præparater, primært anxiolytika/hypnotika, men også indtagelse af analgetika er almindeligt (14,15).

Hos ca. 60 % af patienterne debuter symptomerne spontant. Omtrent en tredjedel af patienterne rapporterer debut af symptomer i relation til tandlægelig behandling, og andre patienter i forbindelse med traumatiske livsbegivenheder (5,7).

Mere end to tredjedele af patienterne klager over mundtørhed (11) og over en tredjedel har smagsforstyrrelser i form af ændret smagsintensitet eller en persisterende bitter og/eller metallisk smag (11).

BMS-patienter har flere uspecifikke helbredsgener, bl.a. hovedpine, migræne, svimmelhed, nakke- og rygsmarter, irritabel tyktarm og uterine blødningsforstyrrelser og søvnforstyrrelser,

ligesom der er rapporteret om mere udtalte menopausale gener, end raske kontrolpersoner (11).

Ætiologi, patogenetiske mekanismer og differentialdiagnostiske tilstande

Ætiologien og de patogenetiske mekanismer er endnu ikke fuldstændigt klarlagt, men BMS udgør formentlig et samspil mellem biologiske (neurofysiologiske og -endokrinologiske) og psykologiske faktorer (2,4,7).

Tabel 1 viser en lang række lokale, systemiske og psykologiske faktorer som er blevet undersøgt i relation til BMS, men uden der er påvist egentlig kausalitet. Flere af de i tabellen nævnte tilstande er ofte ledsaget af synlige kliniske forandringer og brændende fornemmelse i mundslimhinden, hvorfor de i højere grad skal betragtes som tilstande af differentialdiagnostisk betydning ved udredning for BMS end egentlige ætiologiske faktorer. Flere nyere undersøgelser tyder på, at BMS er en neuropatisk smertetilstand, hvori indgår såvel en perifer som en central dysfunktion. I nedenstående gennemgås nogle af de studier, der sandsynliggør en neurogen patofysiologi ved BMS, hvori indgår et kompliceret samspil mellem smagsløg, tungepapiller, spytkirtler, blodkar og nociceptorer, og som kan bidrage til at forklare tilstedeværelse og betydning af de for BMS karakteristiske symptomer som smerter, smagsforstyrrelser og xerostomi.

Xerostomi, nedsat spyttsekretion og ændret spytsammensætning

Omkring 25-60 % af patienterne med BMS klager over mundtørhed (10,11,13), men i de fleste tilfælde er der ikke påvist forskelle i den ustimulerede og tyggestimulerede helspyttsekretion og den ustimulerede/stimulerede parotissekretion hos BMS-patienter og raske kontrolpersoner (15-19). Dette er overraskende set i lyset af den udbredte forekomst af angst og depression blandt BMS-patienter og den markante indtagelse af anxiolytika og/eller antidepressiva, som er hyppige årsager til xerostomi og/eller hyposalivation.

Xerostomi kan dog være betinget af ændringer i spyttets sammensætning og viskositet (20). Således er det for nylig vist, at koncentrationen af totalprotein i helspyt og ekspressionen af proteiner med lav molekylær vægt er reduceret hos BMS-patienter (21). Tidligere undersøgelser har dog ikke påvist afvigelser i hel- og parotisspyttets proteinsammensætning hos BMS-patienter sammenholdt med raske kontrolpersoner (18,19). Endvidere er der fundet højere koncentrationer af natrium, kalium, klorid, calcium, fosfat og amylase i helspyt hos BMS-patienter end hos raske kontrolpersoner (21), men reduceret indhold af magnesium (22). Det er muligt, at den ændrede smagsperception og den orale smerte influerer på spyttets sammensætning.

Forstyrrelser af smerteperception

BMS er karakteriseret ved, at den brændende smerte er lokaliseret til områder i den forreste del af mundhulen, hvor densiteten af nerveender er stor. Smerteperceptionen er knyttet til de frie

Differentialdiagnostiske forhold

Lokale tilstande

- Temporomandibulære funktionsforstyrrelser.
- Orale dys- og parafunktioner, mandibulær dysfunktion, tungepres.
- Uhensigtsmæssigt udformede proteser.
- Oral candidiasis.
- Bakteriel kolonisering på tungen med *Helicobacter pylori*.
- Virale infektioner som herpes simplex og herpes zoster.
- Tandlægelig behandling, herunder antibiotisk behandling.
- Mundslimhindeforandringer bl.a. lichen planus og lingua geographica.
- Allergiske reaktioner bl.a. over for methylmethacrylat monomer, nikkelsulfat, kobolt og kviksølv samt konserveringsmidler, aromastoffer og andre tilsætningsstoffer i fødevarer og kosmetiske produkter som tandpasta.
- Xerostomi, nedsat spyttsekretion og/eller ændret spyt-sammensætning.
- Neurogene traumer, herunder skade på chorda tympani.

Systemiske tilstande

- Ernæringsforstyrrelser, vitamin- og mineralmangeltilstande (jern, zink, B-vitamin, folinsyre).
- Immunologiske forstyrrelser: forøget sænkingsreaktion, reumafaktorer og antinukleære antistoffer, ændret niveau af serum interleukin-2 og tumor necrosis factor- α .
- Autoimmune sygdomme, herunder Sjögrens syndrom.
- Hormonelle ændringer: menopause, østrogenmangel og ændringer i kortisol.
- Stofskifteforstyrrelser, herunder især hypothyroidisme.
- Diabetes mellitus.
- Lægemiddelbivirkninger, især angiotensin-converting enzyme (ACE)-hæmmere, levothyroxin og en række antihypertensiva.

Psykogene faktorer

- Angst og depression, neuroser herunder kankrofobi og personlighedstræk.

Table 1. Lokale og systemiske faktorer, som er af differentialdiagnostisk betydning ved udredning for BMS (7).

Table 1. Local and systemic factors of differential diagnostic relevance to BMS.

nerveender i mundslimhinden, der fungerer som nociceptorer. De nociceptive nervefibre udgøres af myeliniserede C-fibre og myeliniserede A-delta fibre, der primært findes i bindevævet og omkring det subepitelliale nerve-kar-plexus.

Nyere undersøgelser tyder på, at BMS er en neuropatisk smertetilstand (23,24). Neuropatiske smerter ledsages ofte af somatosensoriske forstyrrelser, idet non-nociceptive A-beta-nervefibres aktivitet vil være forøget. Der er således påvist øgede sensoriske

tærskler og smertetærskler ved stimulation med argonlaserlys, herunder øgede smertetærskler for såvel termiske som mekaniske smertestimuli hos patienter med BMS sammenholdt med matchede kontrolpersoner (25,26). Andre studier har imidlertid ikke fundet somatosensoriske afvigelser i relation til taktil sansning, topunkts diskrimination, temperaturopfattelse og stereognostisk kapacitet i den orofaciale region hos patienter med BMS (27,28).

Herudover er der påvist øget kuldeudløst vasokonstriktion i mundslimhinden sv.t. områder med brændende symptomer (29), øget excitabilitet af blinkerefleksens (en hjernestammerefleks, som står under dopaminerg inhibitorisk kontrol), tegn på allodyni og hypoæstesi hos patienter med BMS (24,30) samt lav dopaminerg aktivitet i striatum, som er en del af basalganglierne i midthjernen, der antages at være involveret i vores smerteoplevelse og -erfaring (31). Lav dopaminerg aktivitet i corpus striatum kan være associeret med smertetilstande som BMS. Et nyere studie har vist, at BMS-patienter har lavere aktivitet i visse områder af hjernen efter termisk stimulation af nervus trigeminus undersøgt vha. funktionel "magnetic resonance imaging" sammenholdt med patienter uden smerter (32).

Forstyrrelser af smagsperception

Smagsperceptionen af salt, sødt, surt og bittert kan være ændret hos patienter med BMS (2,7,11). Smagen af bittert og surt er ofte forstærket, mens smagsintensiteten af sødt og salt er nedsat (2,33,34). Endvidere har BMS-patienter større vanskeligheder med at skelne mellem forskellige smagsstimuli end kontrolpersoner (33).

Det er hævdet, at beskadigelse af smagssystemet kan udløse en central inhibering af afferente smertefibre fra nervus trigeminus resulterende i intensiverede orale brændende smerter (34). Nogle BMS-patienter udviser tegn på beskadigelse af chorda tympani, og smerteintensiteten hos disse patienter er fundet proportional med antallet af fungiforme papiller på tungen. BMS-patienter med den mest intense smerteoplevelse synes også at være "supertasters" (34). "Supertasters" er i stand til smage en særlig bitter smagssubstans kaldet PROP (6-n-propyl-thiouacil), men de får samtidig en mere intens brændende fornemmelse i mundhulen, især ved indtagelse af fx chilipeber (34,35). Applikation af lokal-analgetikum (dyclonine hydroklorid) har vist reduktion i den ændrede/persisterende smag hos patienter med BMS, hvorimod den orale brændende smerte forværredes eller forblev uændret hos to tredjedele af patienterne (36). For nylig er det hævdet, at hypothyroidisme hos patienter med BMS influerer på smagsperceptionen og dermed på det somatosensoriske system tilknyttet nervus trigeminus (37).

Der er ikke påvist forskel i niveauet af "calcitonin gene-related peptide" i helspytt hos patienter med BMS og raske kontrolpersoner, hvilket tolkes som tegn på en nervus trigeminus-degeneration (38). Calcitonin gene-related peptide spiller en væsentlig rolle for modulering af smertetransmissionen i det trigeminovaskulære system. Et andet nyere klinisk kontrolleret studie har vist, at der i tungeslimhinden hos patienter med BMS er en signifikant opre-

guling og øget ekspression af "transient receptor potential vanilloid 1" (TRPV1) sammenlignet med raske kontrolpersoner (39). BMS-patienterne oplevede en mere intens sviende og brændende smerte i mundslimhinden efter påvirkning med capsaicin (fra chilipeber) med selektiv effekt på TRPV1 end kontrolpersoner (39). TRPV1 er en calcium-permeabel, non-selektiv kationkanal, der bl.a. ses lokaliseret til de myeliniserede nociceptive C-fibre, og som sensibiliseres via aktivering med fysiske og kemiske stimuli bl.a. capsaicin og varme (39). Capsaicin har en nedregulerende effekt på substans P ved bl.a. at reducere antallet af C-fibre eller ved at gøre disse nervefibre mere tolerante (40). En øget forekomst af TRPV1 hos BMS-patienter vil medføre en øget sensitivitet for capsaicin bl.a. pga. tilstedeværelsen af substans P. Substans P er et excitatorisk neuropeptid, der er involveret i nociception og transmission af information vedrørende vævsskade fra perifere receptorer til centralnervesystemet.

Psykogene faktorer

Adskillige undersøgelser baseret på såvel selvadministrerbare psykometriske test som klinisk strukturerede interviews har vist, at mere end halvdelen af patienter med BMS har psykiatriske forstyrrelser især i form af depression og/eller angst, kankrofobi eller personlighedsforstyrrelser (7). Hos de fleste BMS-patienter synes den depressive episode eller den generaliserede angstreaktion først at optræde efter at diagnosen BMS er stillet (41). Andre undersøgelser finder ikke signifikant forekomst af psykiatrisk symptomatologi eller særlig personlighedsprofil hos BMS-patienter (5,8,42). BMS-patienters sensoriske smerte synes i flere tilfælde ikke at kunne associeres til psykologiske dysfunktioner, og at de observerede psykiatriske forstyrrelser må antages at være reaktive (12,43).

Nogle psykometriske undersøgelser antyder, at BMS-patienter frembyder overvejende neurotiske personlighedstræk (8,12). Der er således påvist positiv korrelation mellem smerteniveau og en neurotisk personlighedsprofil, men det konkluderes, at det psykologiske billede er en følge af smertetilstanden (12). Herudover er der rapporteret om svære kontaktproblemer, herunder isolationstendens, somatisering, dysfori og angst hos BMS-patienter (8). Andre personlighedstræk associeret til BMS er aleksitymi, dvs. at patienten har vanskeligheder med at identificere og bearbejde psykisk ubehag gennem den form for mentalisering, som sædvanligvis bearbejder og derved neutraliserer mentalt ubehag (44). Tilstedeværelsen af aleksityme træk kan have betydning for BMS-patientens evne til at differentiere mellem mentale og fysiske stimuli. Det er endnu uafklaret, om den psykogene komponent er en væsentlig ætiologisk og patogenetisk faktor ved BMS, eller om angst/depression skal opfattes som sekundære følger af at være kronisk smertepatient.

Diagnostik

Diagnostik af BMS er i høj grad fokuseret på at udelukke lokale og systemiske medicinske sygdomstilstande som årsagsfaktorer til

KLINISK RELEVANS

Patienter med vedvarende, daglige, sviende, brændende smerter i mundslimhinden, især lokaliseret til forreste del af tungen, bør udredes for BMS (mundbrand). Årsagen til BMS kendes ikke, men nyere forskning tyder på, at BMS er en neuropatisk smertetilstand. Diagnostik af BMS er baseret på udelukkelse af en række lokale og systemiske tilstande, og foregår derfor ofte i samarbejde med patientens læge og/eller speciallæge. En grundig patientanamnese er væsentlig, efterfulgt af relevant udredning, med henblik på tidlig intervention med særlig vægt på information om syndromets karakter og evt. henvisning til psykolog.

de brændende smerter. Tabel 2 viser en oversigt over væsentlige elementer i udredningen, der foretages i samarbejde med patientens læge, specialtandlæge og/eller psykolog.

Behandlingsmuligheder ved BMS

Behandling af BMS er primært rettet mod at lindre de orale gener, da der endnu ikke findes kausal behandling. Tidlig intervention i form af information og/eller psykoterapi synes at være afgørende for at undgå somatisk overbehandling og ikke mindst at styrke patientens psykosociale funktionsniveau (44). Da de persisterende og uforklarlige orale brændende smerter kan udløse katastrofetænkning og i nogle tilfælde kankrofobi (7), er det væsentligt, at patienten meget tidligt i forløbet informeres om syndromets karakter og symptomatologi. Patienten kan have et meget stærkt ønske om behandling, og overbehandling i form af resultatløse endodontiske behandlinger og tandeckstraktioner er desværre set (7,44). Såfremt patienten ikke kan beroliges af information og somatisk udredning, og hvis det psykosociale funktionsniveau er påvirket af symptomerne, anbefales patienten henvist til psykologisk udredning og evt. behandling. Endvidere bør det understreges, at et tværfagligt samarbejde mellem tandlæge, patientens læge, psykolog eller smerteklinik er helt centralt for at sikre optimal håndtering af den orale smertetilstand.

Lokal behandling af BMS

Mundskylning med benzydamin hydroklorid (Andolex®) 0,15 % tre gange dagligt i fire uger havde i et dobbeltblindt randomiseret studie ingen effekt på de orale brændende symptomer hos BMS-patienter (45).

Mundskylning med en blanding af capsaicin fra chilipeber (Tabasco®) og vand i blandingsforholdet 1:2 er desuden blevet forsøgt, men effekten heraf er ikke dokumenteret i klinisk kontrollerede studier (40). Capsaicin udløser desensibilisering af de polymodale type C-nociceptorer ved først at nedsætte frigørelsen af og derefter hæmme genoptagelsen af substans P fra de

Patientudredning

Anamnese

- De orale smerterets intensitet, karakter, lokalisation, debut og forløb, evt. ledsagesymptomer som mundtørhed og smagsforstyrrelser.
- Almene symptomer med fokus på bl.a. hovedpine, migræne, nakke- og rygsmerter og reflux.
- Psykogene symptomer med fokus på angst, depression, søvnforstyrrelser, fortvivlelse, iritabilitet, håbløshed, tristhed og lav selvfølelse.
- Tidligere og aktuelle sygdomme, herunder allergi og immunologiske forstyrrelser samt psykosocialt stress. Tidligere og aktuelt medicinforbrug, tobaks- og alkoholforbrug.

Klinisk ekstra- og intraoral undersøgelse

- Kæbeledsfunktion, inspektion og palpation af tyggemusklene, mundslimhinden, tungens mobilitet og udseende, tænder og parodontium, evt. protesers udformning og funktion.
- Supplerende røntgenundersøgelser (ortopanorama- og enorale røntgenoptagelser).
- Sialometri med måling af den ustimulerede og tygge-stimulerede hjælpspytsekretion.
- Undersøgelse for oral candidiasis (skrab).
- Henvisning til serologisk undersøgelse for jern- og B-vitaminmangeltilstande, inflammationstilstande, stofskifteforstyrrelse og blodglukose.
- Henvisning til kemosensorisk undersøgelse, allergologisk udredning, med fokus på dentalmaterialer og/eller fødevarer og evt. henvisning til neurofysiologisk og/eller psykologisk udredning.

Tabel 2. Udredning af patienter for BMS.

Table 2. Diagnostic procedures in relation to BMS.

sensoriske nerveender. Længerevarende behandling antages at medføre depletering af substans P ved at fremkalde degeneration af C-fibre (40).

”Lokal” behandling med clonazepam (en 0,5-1 mg tablet, som lægges på tungen i tre min., hvorefter den spyttes ud igen 2-3 gange dagligt) reducerede de brændende smerter hos 66 % BMS-patienter efter 14 dage og med delvis bedring hos 29 % efter seks mdr. (46). Clonazepam er et benzodiazepin-derivat og indebærer derfor risiko for tolerans og afhængighed samt bivirkninger som sedation, depression og nedsat koncentrationsevne. Virkningsmekanisme af clonazepam antages at være knyttet til dets evne til at binde sig til GABAA (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 GABAA-erg-hæmmende neurotransmission og kan derigennem

muligvis påvirke smags-smerte-signal-vejene (2). Præparatet har imidlertid længere halveringstid end andre benzodiazepiner og har derfor færre bivirkninger forbundet med afbrydelse af medicinering som fx abstinenser.

Systemisk behandling af BMS

Tidligere ansås BMS for værende en primær psykogen forstyrrelse af depressiv karakter, hvilket var en væsentlig baggrund for at anvende tri- og tetracykliske antidepressiva i behandlingen. Cykliske antidepressiva har senere vist også at have en egentlig analgetisk effekt via monoaminafhængige smertemodulerings-systemer, herunder effekt på neuropatiske smerter, ud over den velkendte blokerende effekt på genoptagsmekanismerne for serotonin og noradrenalin (47). I et klinisk kontrolleret studie af 253 patienter med forskellige idiopatiske smertetilstande påvises ingen forskel på smertelindring ved behandling med hhv. clomipramin (tricyklisk antidepressivum) og mianserin (tetracyklisk antidepressivum) (3,47). I et andet placebokontrolleret studie havde trazodon (svag serotonin reuptake inhibitor) ingen effekt på orale brændende symptomer hos BMS-patienter (48) i modsætning til et nyere åbent studie, hvor paroxetin og andre serotonin-noradrenalin-genoptagshæmmere som fx duloxetine havde gavnlig effekt på brændende smerter (49).

Behandling med antioxidanten α -liponsyre, et mitokondrie-coenzym (600 mg dagligt i to mdr.), har i et dobbeltblindt klinisk kontrolleret studie vist sig at mindske de brændende symptomer hos to tredjedele af BMS-patienterne (50).

I et klinisk kontrolleret dobbeltblindt studie med indtagelse af kapsel med 0,25 % capsaicin tre gange dagligt i en måned oplevede BMS-patienter i aktiv behandling signifikant bedring af de brændende smerter. Ca. 30 % havde bivirkninger i form af brændende smerte i den øvre del af mave-tarm-kanalen (51).

Kombinationsbehandling med clonazepam og gabapentin i lave doser er forsøgt, men effekten er ikke blevet bekræftet i et kontrolleret dobbeltblindt studie (2). Gabapentin er et antikonvulsivum, der ofte anvendes i behandlingen af neuropatiske smerter.

Psykologisk intervention

En psykologisk behandling har til formål at korrigere de adfærdsmæssige, kognitive og affektive faktorer, der indgår i en kronisk smertetilstand (7). Individuel psykoterapi er sædvanligvis ikke velegnet til BMS-patienter med aleksityme træk, idet denne terapiform kan være for angstvækkende pga. tilstedeværelse af forbevidst angst for mentalt sammenbrud i kontakt med psykisk set svært materiale (7,44). Den fysiske oplevelsesmåde kan således fungere som forsvar mod et sammenbrud i den indre verden. Derimod synes kognitiv adfærdsterapi at have en gavnlig effekt på BMS-patienter (3,7,52).

Konklusion og diskussion

Der foreligger en lang række undersøgelser af potentielle ætiologiske faktorer og patogenetiske mekanismer ved BMS, men

der er ikke påvist entydige somatiske og/eller psykologiske årsagsforhold som kan forklare de brændende symptomer og deres lokalisering. Imidlertid tyder en række nyere studier på, at BMS er en smertetilstand, hvori indgår neuropatofysiologiske mekanismer. Denne antagelse bidrager til at forklare tilstedeværelse og betydning af de for BMS karakteristiske symptomer, dvs. bræn-

dende smerter primært lokaliseret til tungen, smagsforstyrrelser og xerostomi. Fremadrettet er der behov for interdisciplinært videnskabeligt samarbejde med henblik på at øge indsigten i de ætiologiske og patogenetiske mekanismer og dermed fremme mulighederne for evidensbaserede behandlingsformer. ■

Abstract (English)

Burning mouth syndrome

Burning mouth syndrome (BMS) is characterised by a burning pain in the oral mucosa which persists over time without detectable local or systemic cause. BMS occurs most commonly in women and is usually accompanied by xerostomia and taste disturbances. Several local, systemic and psychological factors have been studied in relation to BMS, but the aetiology remains unclear. Several recent studies suggest that BMS is a neuropathy, although it is not yet clear whether this is a peripheral or central neurogenic dysfunction. Diagnosis of BMS includes exclusion of a wide range of local and systemic causes of oral mucosal burning pain. Treatment options are limited because of the incomplete

understanding of the etiological mechanisms. Topical clonazepam has been proven effective in some patients with BMS, but may be associated with tolerance and addiction. Early intervention in terms of information about the symptoms and nature of the syndrome seems important for prognosis. Furthermore, psychological interventions including cognitive therapy may be necessary to strengthen the patient's psychosocial functional level. Interdisciplinary collaboration is essential not only to ensure optimum diagnosis and treatment of BMS, but also to improve our understanding of the etiological mechanisms, and eventually to implement evidence-based treatment.

Litteratur

- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. Cephalgia 2004; 24 (Suppl. 1): 9-160.
- Grushka M, Epstein JB, Gorsky M. Burning mouth syndrome. Am Fam Physician 2002; 65: 615-20.
- Zakrzewska JM, Glenny AM, Forssell H. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2005; CD002779.
- Zakrzewska JM. The burning mouth syndrome remains an enigma. Pain 1995; 62: 253-7.
- Eli I, Kleinhauz M, Baht R, Littner M. Antecedents of burning mouth syndrome (glossodynia) – recent life events vs. psychopathologic aspects. J Dent Res 1994; 73: 567-72.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos MP. Salivary cortisol, stress and quality of life in patients with burning mouth syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 1212-3.
- Pedersen AML, Smidt D, Nauntofte B, Christiani CJ, Jerlang BB. Burning mouth syndrome: aetiopathogenic mechanisms, symptomatology, diagnosis and therapeutic approaches. Oral Biosci Med 2004; 1: 3-19.
- Al Quran FA. Psychological profile in burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97: 339-44.
- Woda A, Dao T, Gremeau-Richard C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). J Orofac Pain 2009; 23: 202-10.
- Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. J Oral Pathol Med 1999; 28: 350-4.
- Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63: 30-6.
- Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome. Pain 1987; 28: 155-67.
- Cavalcanti DR, Birman EG, Migliari DA, da Silveira FR. Burning mouth syndrome: clinical profile of Brazilian patients and oral carriage of Candida species. Braz Dent J 2007; 18: 341-5.
- Lamey PJ, Lamb AB. Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. Br Med J 1988; 296: 1243-6.
- Soares MS, Chimenos Küstner E, Subirá-Pifarré C, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, López J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10: 301-8.
- Suh KI, Kim YK, Kho HS. Salivary levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in patients with burning mouth syndrome. Arch Oral Biol 2009; 54: 797-802.
- 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.
- Lundy FT, Al-Hashimi I, Rees TD, Lamey PJ. Evaluation of major parotid glycoproteins in patients with burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 252-8.
- 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.
- Chimenos-Küstner E, Marques-Soares MS. Burning mouth and saliva. Med Oral 2002; 7: 244-53.
- de Moura SA, de Sousa JM, Lima DF, Negreiros AN, Silva Fde V, da Costa LJ. Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. Gerodontology 2007; 24: 173-6.
- Pekiner FN, Gümrü B, Demirel GY, Ozbayrak S. Burning mouth syndrome and saliva: detection of salivary trace elements and cytokines. J Oral Pathol Med 2009; 38: 269-75.
- Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. Pain 2005; 115: 332-7.
- Jääskeläinen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. Pain 1997; 73: 455-60.
- 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.
- Ito M, Kurita K, Ito T, Arao M. Pain threshold and pain recovery after experimental stimulation in patients with burning mouth syndrome. Psychiatry Clin Neurosci 2002; 56: 161-8.



27. Grushka M, Sessle, BJ, Howley TP. Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome. *Pain* 1987; 28: 169-84.
28. Lamey PJ, Hobson RS, Orchardson R. Perception of stimulus size in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 420-3.
29. Heckmann SM, Heckmann JG, Hilz MJ, Popp M, Marthol H, Neundörfer B et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain* 2001; 90: 281-6.
30. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain* 2002; 99: 41-7.
31. 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; 90: 257-60.
32. Albuquerque RJ, de Leeuw R, Carlson CR, Okeson JP, Miller CS, Andersen AH. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain* 2006; 122: 223-34.
33. Formaker BK, Frank ME. Taste function in patients with oral burning. *Chem Senses* 2000; 25: 575-81.
34. Bartoshuk LM, Snyder DJ, Grushka M, Berger AM, Duffy VB, Kveton JF. Taste damage: previously unsuspected consequences. *Chem Senses* 2005; 30 (Suppl 1): S218-9.
35. Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller LJ. PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects. *Physiol Behav* 1994; 56: 1165-71.
36. Formaker BK, Mott AE, Frank ME. The effects of topical anesthesia on oral burning in burning mouth syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998; 855: 776-80.
37. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Burning mouth disorder (BMD) and taste: a hypothesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E470-4.
38. Zidverc-Trajkovic J, Stanimirovic D, Obrenovic R, Tajti J, Vécsei L, Gardi J et al. Calcitonin gene-related peptide levels in saliva of patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 29-33.
39. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 864-71.
40. 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.
41. Bogetto F, Maina G, Ferro G, Carbone M, Gandolfo S. Psychiatric comorbidity in patients with burning mouth syndrome. *Psychosom Med* 1998; 60: 378-85.
42. Carlson CR, Miller CS, Reid KI. Psychosocial profiles of patients with burning mouth syndrome. *J Orofac Pain* 2000; 14: 59-64.
43. Merigo E, Manfredi M, Zanetti MR, Miazza D, Pedrazzi G, Vescovi P. Burning mouth syndrome and personality profiles. *Minerva Stomatol* 2007; 56: 159-67.
44. Jerlang BB. Burning mouth syndrome (BMS) and the concept of alexithymia – a preliminary study. *J. Oral Pathol Med* 1997; 26: 249-53.
45. Sardella A, Uglietti D, Demarosi F, Lodi G, Bez C, Carrassi A. Benzylamine hydrochloride oral rinses in management of burning mouth syndrome. A clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 683-6.
46. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassari D, Gagnieu MC et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004; 108: 51-7.
47. Loldrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. A placebo controlled study. *Psychopharmacology* 1989; 99: 1-7.
48. Tammiala-Salonen T, Forssell H. Trazodone in burning mouth pain: a placebo-controlled, double-blind study. *J Orofac Pain* 1999; 13: 83-8.
49. Maina G, Vitalucci A, Gandolfo S, Bogetto F. Comparative efficacy of SSRIs and amisulpride in burning mouth syndrome: a single-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 38-43.
50. 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.
51. Petrucci M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:111-4.
52. 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.