

Bruk av botulinum toksin ved muskelsmerter i ansiktet

*En randomisert dobbeltblind
placebokontrollert studie*

Bitu Shakery og Ingerid Landgraff Solli



Masteroppgave
Master i Odontologi
30 studiepoeng

Det odontologiske fakultetet

Veiledere:
Professor Tore Bjørnland
Spesialist i oral kirurgi og medisin Shoresn Afnan

UNIVERSITETET I OSLO

Mai/2023

1.1 Innhold

1.1	Innhold	3
1.2	Oversikt over forkortelser:	5
1.3	Forord	6
1.4	Sammendrag	7
1.5	Innledning.....	8
2	Hva er en muskel?.....	11
2.1	Hvordan er en skjelettmuskel bygd opp?	11
2.1.1	Hvordan oppstår kontraksjonen i musklene?	12
2.2	Tyggemuskulaturens anatomi og funksjon	14
2.2.1	Tyggemusklens nerve- og blodforsyning	16
2.2.2	Tyggemusklens funksjon – hvordan fungerer de sammen?	18
3	Hvordan oppstår smerte?	20
4	Temporomandibulær dysfunksjon (TMD).....	22
4.1	Myalgi.....	24
4.2	Myofascialt smertesyndrom	25
4.3	Bruksisme	27
4.4	Konvensjonell behandling av muskelsmerter i ansiktet	28
5	Botulinum toksin.....	30
5.1	Historie	31
5.2	Virkningsmekanisme	32
5.3	Effekt	33
5.4	Bruksområder.....	33
5.5	Komplikasjoner.....	34
6	Bruk av Botulinum toksin ved muskelsmerter i ansiktet	36
6.1	Materiale og metode	36
6.2	Resultater	44
6.2.1	VAS (Visuell Analog Skala).....	44
6.2.2	Algometer.....	45
6.2.3	Gapeevne	45
6.3	Diskusjon	46
6.3.1	Metode.....	46
6.3.2	Resultater	47
6.3.3	Hensikt.....	47
6.3.4	Effekt på smerte	48

6.3.5	Effekt på funksjon	49
6.3.6	Den bio-psyko-sosiale modellen	50
6.3.7	Dose.....	50
6.4	Konklusjon.....	51
7	Referanseliste.....	52

1.2 Oversikt over forkortelser:

BTX	Botulinum toksin
BTX-A	Botulinum toksin-A
TMD	Temporomandibulær dysfunksjon
m.masseter	Muskulus masseter
m.temporalis	Muskulus temporalis
MFP	Myofascial Pain Syndrom (Myofascialt smertesyndrom)
CB	Clostridium botulinum
VAS	Visuell analog skala
AASM	American Academy of Sleep Medicine
SD	Standard avvik
FDA	United States Food and Drug Administration
PPT	Pressure-Pain-Threshold (I kPa målt med algometer)

1.3 Forord

Denne oppgaven er en avslutning på et 5-års masterstudie ved Det Odontologiske Fakultetet ved Universitet i Oslo (UIO). Oppgaven er basert på studier og forskning tilknyttet til et prosjekt utført av Professor Tore Bjørnland og Spesialist i oral kirurgi Shoresh Afnan i 2016. Denne oppgaven går ut på å undersøke effekten av botulinum toksin-A ved muskelsmerter i ansiktet sammenlignet med placebo over 1 år.

Vi er veldig takknemlige for at vi fikk være en del av dette prosjektet.

Vi vil først og fremst takke våre veiledere, professor Tore Bjørnland og oralkirurg Shoresh Afnan, for gode råd, hjelp og oppfølging gjennom hele prosessen og for deres tålmodighet og støtte med vår masteroppgave.

En spesiell takk til oralkirurgene Heming Olsen-Bergem og Eivind Andersen, og sykepleierne Åsa Halvorsen og Else Harder for deres hjelp og samarbeid i fullføring av prosjektet.

Oslo, 28. februar 2023

1.4 Sammendrag

Kroniske muskelsmerter i ansiktet representerer et stadig større problem i vårt samfunn. Dette kan ha innvirkning på vår generelle fysiske og mentale helse. Denne tilstanden regnes som en underdiagnose av temporo- mandibulære dysfunksjoner (TMD), som er en samlebetegnelse på plager eller ubehag og nedsatt funksjon av kjeveledd, tyggemuskulatur og omliggende strukturer.

BTX benyttes som en kosmetisk behandling av ansiktsrynker, men har også blitt brukt terapeutisk i over 30 år og er regnet med som en trygg behandling med få bivirkninger. Dette omfatter indikasjoner som dystoni, sialorrhea, spastisitet, overaktiv blære, hypertrofi av muskler, og smertelindring ved migrene.

Formålet med denne studien er på en kontrollert og trygg måte å evaluere effekten av BTX-A med det mål at personer med muskelsmerter i ansiktet skal få mindre smerter og bedre funksjon.

Dette er en klinisk randomisert, kontrollert, dobbelt blind, prospektiv studie, med oppfølgingstid på 12 måneder. 74 pasienter fra alder 18-78 var inkludert i studien. De ble tilfeldig fordelt i en aktiv behandlingsgruppe med BTX-A eller en placebogruppe, med henholdsvis 37 pasienter i hver gruppe. Pasientene fikk jevnlig oppfølging og mottok 3 injeksjoner i en periode på 12 måneder. Behandleren utførte 3 algometer-verifiserte injeksjoner i m.masseter på hver side, der BTX-A-gruppen mottok en total dose på 90U. Det primære endepunktet var pasientens subjektive smertevurdering ved hjelp av VAS-skalaen. Sekundære endepunkter inkluderte PPT ved hjelp av algometermålinger, samt pasientens maksimale gapeevne.

Resultatene til deltakerne som forble i studien i minst 6 måneder ble analysert, totalt 25 personer med 12 kvinner og 1 mann i BTX-gruppen og 11 kvinner og 1 mann i placebogruppen. Alderen til pasientene var henholdsvis gj.sn 38 år [stdv14.1] og 29 år [9.5]. Begge gruppene opplevde en gjennomsnittlig reduksjon i VAS, men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene. Algometerverdiene (PPT) økte i perioden for begge gruppene, og det ble funnet en signifikant økning i smerteterskel for m.masseter høyre side i BTX-gruppen fra baseline til 6 mnd ($p < 0,05$). Både BTX- og placebogruppen fikk en signifikant økning i gapeevne ($p < 0,05$), men det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene.

Denne RCT-studien indikerer at BTX- og placebo er likeverdige behandlinger ved kroniske muskelsmerter i ansiktet, og begge metodene kan føre til bedring i gapeevne. Tilsvarende studier med flere deltakere og lengre oppfølgingstid vil bedre kunne evaluere effekten av BTX ved muskelsmerter i ansiktet.

1.5 Innledning

Pasienter som lider av kroniske muskelsmerter i ansiktet har ofte vært gjennom mange behandlinger. Mange får gode resultater og blir bra, men det er også en relativt stor gruppe som ikke responderer på behandlingen de får. Det er derfor av stor betydning om man kan finne behandlingsalternativer som gir smertelindring og økt livskvalitet for denne pasientgruppen.

Botulinum toksin, bedre kjent som botox, kan vekke assosiasjoner om en kosmetisk behandling som kan gi deg en bekymringsløs panne og et yngre utseende. Dette stoffet, som egentlig er en nervegift produsert av bakterier, har langt større potensiale enn dette. Botulinum toksin (BTX) har en muskellammende og smertelindrende effekt og brukes derfor ved medisinsk behandling av ulike tilstander i muskel- og nervevev. Det er også regnet som et veldokumentert behandlingsalternativ mot kronisk migrene. Når det gjelder andre muskelsmerter i ansiktet, særlig tyggemuskulaturen, har ikke forskning gitt entydige svar på om BTX er en effektiv behandlingsform.

Denne masteroppgaven er todelt, med en innledende del og en klinisk del. Den innledende delen vil først dreie seg om anatomi og funksjon av tyggemuskulatur, etterfulgt av historien og virkningsmekanismen til BTX. Deretter vil vi belyse de ulike formene for muskelsmerter som kan opptre i ansiktet og mulige årsaker til disse.

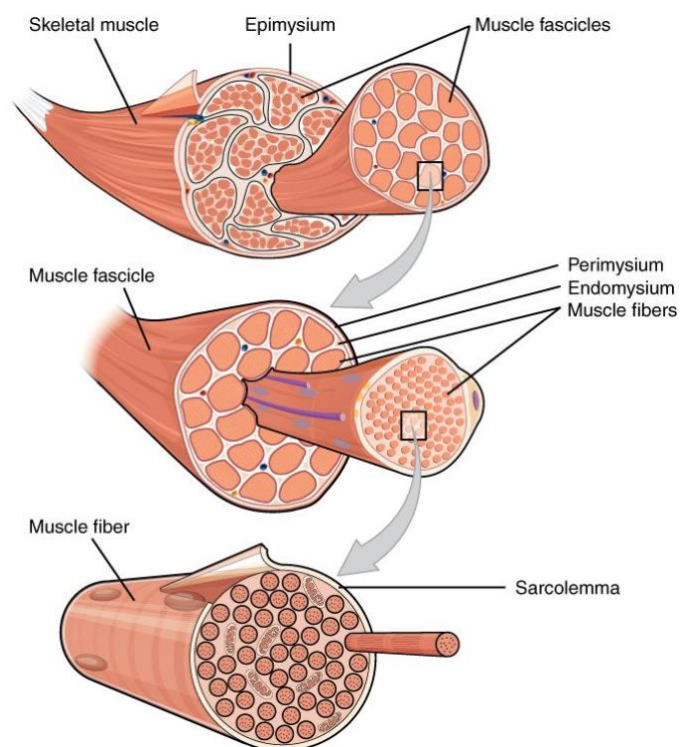
Den kliniske delen er en randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie utført ved Avdeling for oral kirurgi og oral medisin ved Det odontologiske fakultetet i Oslo i perioden juni 2015 til og med mai 2016. Her undersøkes den smertelindrende effekten av BTX i tyggemuskulaturen sammenlignet med placebo. Vi skal videre diskutere om parametre som alder, kjønn, gapeevne, dose og om de involverte muskelgrupper har noe å si for utfallet av resultatene. Betydningen av en bio-psyko-sosial modell vil bli trukket fram i forbindelse med muskelsmerter i ansiktet (1).

2 Hva er en muskel?

En muskel er et organ som bidrar til bevegelse og stabilisering av kroppen. Musklene er kontraktile, det vil si at de kan trekke seg sammen som muliggjør utførelsen av bevegelsene (2).

2.1 Hvordan er en skjelettmuskel bygd opp?

Skjelettmusklene er også kalt viljestyrt muskulatur. Hver enkelt skjelettmuskelcelle, eller muskelfiber, dannes ved fusjon av forløpercellene, slik at cellene blir flerkjernede og får et relativt stort volum. Størrelsen varierer individuelt etter genetikk og hvor godt trent de er (3). En gruppe muskelfibre som er omgitt av en felles bindevevshinne kalles for en fascikkel. Flere fascikler utgjør tilsammen en muskel, som er omgitt av en grovere bindevevshinne som vi kaller for muskelfascien (3), se figur 1. I bindevevet finner vi blod- og nerveforsyningen til muskelen. Bindevevshinnene møtes på enden av muskelen og danner en sene som forbinder muskelen til skjelettet. Senen muliggjør kraftoverføring fra muskelen til skjelettet slik at vi får en bevegelse (4).

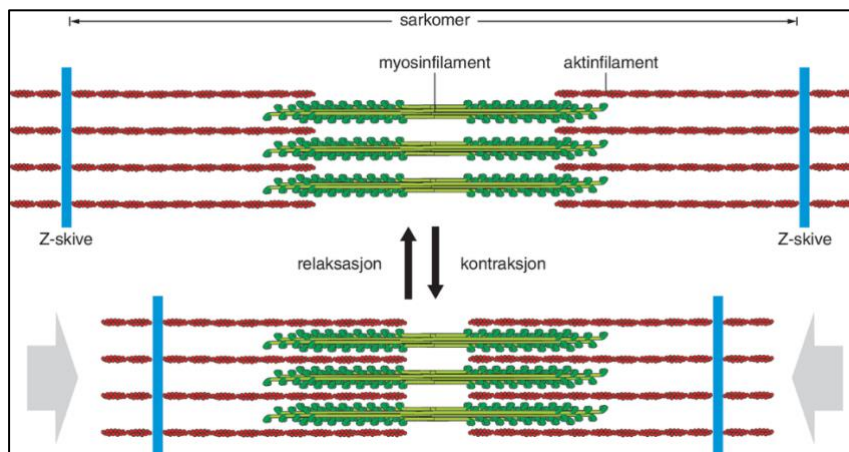


Figur 1: Oppbygningen av en skjelettmuskel. (5)

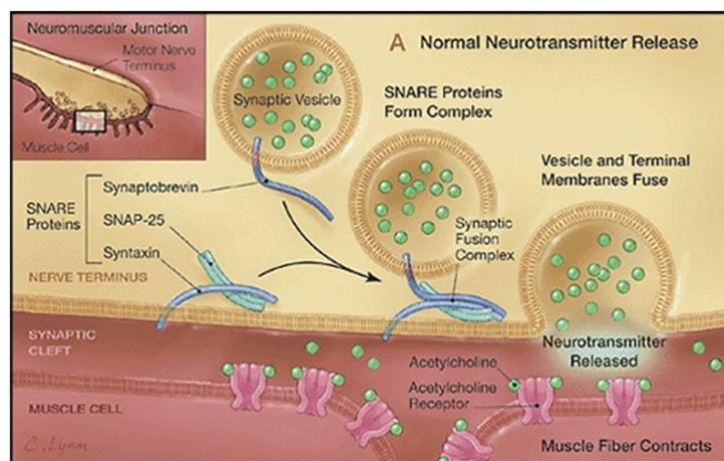
2.1.1 Hvordan oppstår kontraksjonen i musklene?

Skjelettmuskulatur er tverrstripet. Dette betyr at de cellekomponentene som bidrar til kontraksjonsmekanismen har en regelmessig anordning som gir et tverrstripet utseende. Disse cellekomponentene kalles for aktin- og myosinfilamenter, og de danner flere sarkomerer som er de kontraktile enhetene i en muskelcelle, se figur 2 (2).

En muskel er avhengig av et nervesignal for å kunne kontrahere. En motorisk nervecelle innnerverer flere muskelfibre i varierende antall. Nervesignalene går via de såkalte nevromuskulære synapsene eller motoriske endeplatene, illustrert ved hjelp av figur 3. Ved hjelp av et aksjonspotensial frigjøres neurotransmitteren acetylcholin i den nevromuskulære synapsen, og binder seg til reseptorer på muskelens cellemembran. Som en respons på denne bindingen strømmer det Na^+ ioner inn i muskelcellen som fører til en depolarisering av cellemembranen (2). Dette resulterer i en økning i intracellulært kalsiumnivå som frigjøres fra det sarkoplasmatiske retikulum. Kalsium muliggjør glidebevegelsene mellom aktin- og myosinfilamentene slik at sarkomerene forkortes og muskelen kontraherer.



Figur 2: Sarkomeren, den kontraktile enheten i muskelen. Aktin- og myosinfilamentene interagerer og klatrer forbi hverandre som respons på Ca^{2+} , sarkomeren forkortes og dermed også muskelcellen som gir en kontraksjon. (6)



Figur 3: Nerven signaliserer til muskelcellen at den skal kontrahere ved å frigi neurotransmitteren acetylcholin, som binder seg til reseptorer på muskelens celledmembran. (7)

Depolariseringen varer lenge nok for at muskelen skal kontrahere, men avsluttes også raskt for at cellen skal være klar til å ta imot et nytt nervesignal. Acetylkolinesterase som finnes i synapsen mellom nervecellen og muskelcellen, sørger for nedbrytningen av acetylcholin. Samtidig pumpes kalsium tilbake inn i det sarkoplasmatiske retikulum, sarkomeren returnerer til hvileposisjon og muskelen slapper av.

2.2 Tyggemuskulaturens anatomi og funksjon

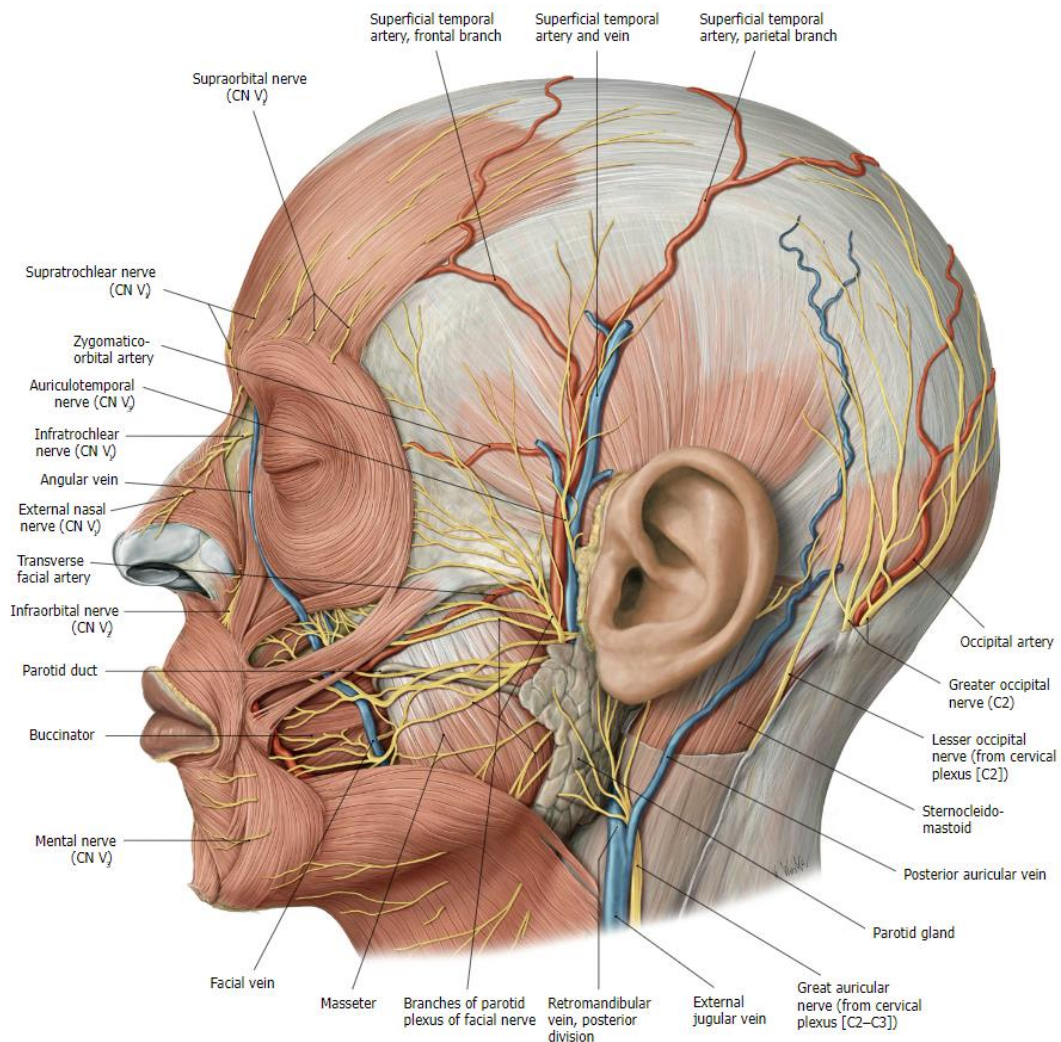
I ansiktet har vi flere ulike muskler som bidrar til tyggefunksjonen. Disse kan vi enkelt dele inn i åpne- og lukkemuskler, selv om de også bidrar til svelging og flere andre funksjoner. Lukkemusklene forbinder underkjeven med øvre deler av ansiktsskjelettet slik at underkjeven heves ved sammentrekning. Lukkemusklene er kraftigere ettersom underkjeven må beveges i motsatt retning av tyngdekraften. Det motsatte gjelder for åpnemusklene ved at de forbinder underkjeven med halsen og de nedre delene av hodeskallen for at den kan senkes ved kontraksjon. Muskler har utsprings- og festepunkter, hvor festepunktet er mest bevegelig og bidrar til å bestemme retningen til en bevegelse ved en muskelkontraksjon.

Tyggemusklene består av tverrstripet muskulatur. De binder sammen over- og underkjeven, og kan skape et høyt nok trykk mellom kjevene som er nødvendig for tygging av mat (8). Tyggemusklene bidrar også til stabilisering av kjeveleddet.

Lukkemuskler er av størst relevans i forhold til utvikling av temporo-mandibulære dysfunksjoner da de yter en større kraft, og er mer utsatte ved spenningsrelaterte parafunksjoner som tanngnissing og tannpressing. Vi skal derfor fokusere på lukkemuskler i denne oppgaven.

Den store tyggemuskelen (m.masseter) er den kraftigste lukkemuskelen vi har. Den kan deles inn i en dypere del *pars profunda* og en overfladisk del *pars superficialis*. De har begge sitt utspring fra innsiden av kinnbenet *processus zygomaticus*, og fester seg i underkjevens øvre del og ned til kjevevinkelen *angulus mandibulae*. Den dypere delen har vertikalt rettede fibre, mens de overfladiske fibre har et forløp som går nedover og bakover (9). Hovedfunksjonen til denne muskelen er å heve underkjeven slik at munnen lukkes.

Tinningmuskelen (m.temporalis) er en stor vifteformet muskel med utspring fra muskelfascien som er festet til skallebenet i tinningområdet (parietal- og frontalbenet). Muskelen forløper på innsiden av kinnbenet og m.masseter. Muskelen fester seg på underkjeven like foran kjeveleddet (*processus coronoideus*). Muskelens vifteform gjør at de bakre fibre får et nesten horisontalt forløp, og de fremre fibre et vertikalt forløp. Tinningmuskelenes hovedfunksjon er munnlukking samt stabilisering av underkjeven. I tillegg kan de bakre fibre bidra til å trekke underkjeven noe bakover.

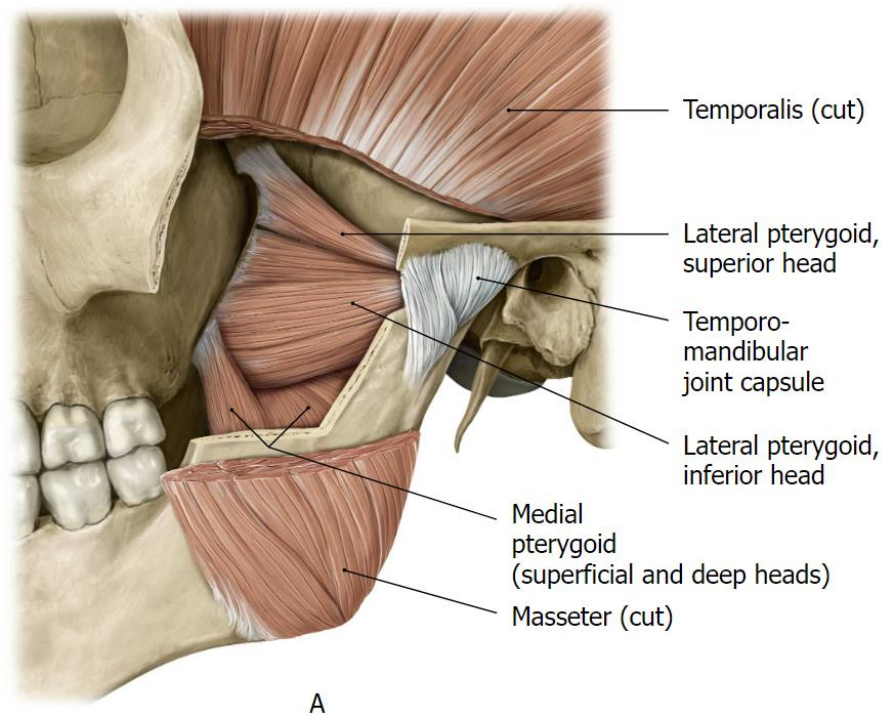


Figur 4: *M. temporalis* og *m.masseter* i relasjon til andre muskler, blodårer og nerver i hoderegionen. (10)

Den mediale vingemuskelen – *m. pterygoideus medialis* har sitt utspring fra en grop som befinner seg på kilebenet (fossa pterygoidea på os sphenoidale) som er et sentralt skalleben som bidrar til dannelsen av skallebasis. Muskelen fester seg til innsiden av kjevevinkelen på underkjeven (tuberositas pterygoidea). Den mediale vingemuskelen er hovedsakelig en munnlukker når musklene på hver side kontraherer samtidig (bilateral kontraksjon). Ved enkeltsidig kontraksjon (unilateral) vil underkjeven rotere skrått fremover (9).

Den laterale vingemuskelen – *m. pterygoideus lateralis* befinner seg i fossa infratemporalis, et hulrom i skallen man finner på baksiden av kjeven. Muskelen deles inn i en øvre (venter superior) og nedre buk (venter inferior). Muskelen har sitt utspringspunkt på siden av kilebenet, og fester seg til leddhodet (kondylen) på underkjeven samt til selve kjeveleddskapselen. Ved

samtidig kontraksjon bidrar musklene til å dra underkjeven fremover, og ved enkeltsidig virkning flyttes underkjeven til siden (11).

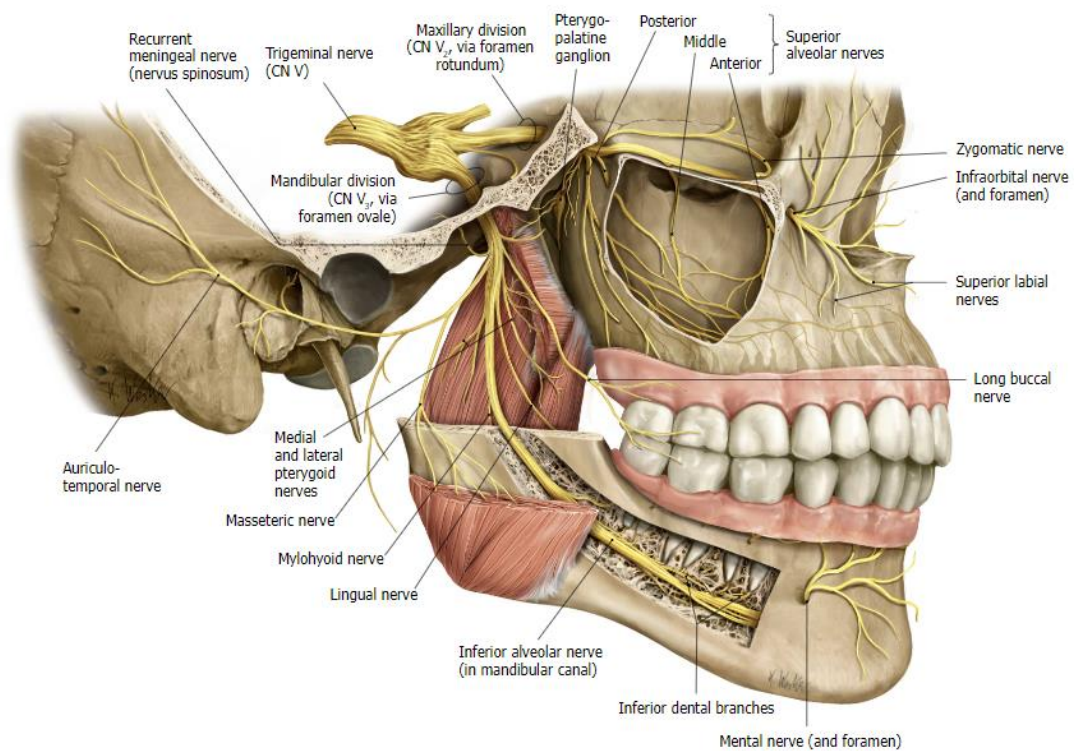


Figur 5: Alle lukkemusklene: *m. temporalis*, *m. masseter*, *m. pterygoideus lateralis* og *m. pterygoideus medialis*. (12)

2.2.1 Tyggemusklenes nerve- og blodforsyning

Alle lukkemusklene mottar nervestimulering fra nervus trigeminus, også kalt trillingnerven, som er den femte hjernenerven. Denne hjernenerven er den viktigste ansiktsnerven, og består av en stor sensorisk del som viderefører signaler fra sansene i ansiktet til hjernen, og en mindre motorisk del som gir impulser til tyggemusklene (13). Trigeminalnerven forgrener seg til tre hovedgrener:

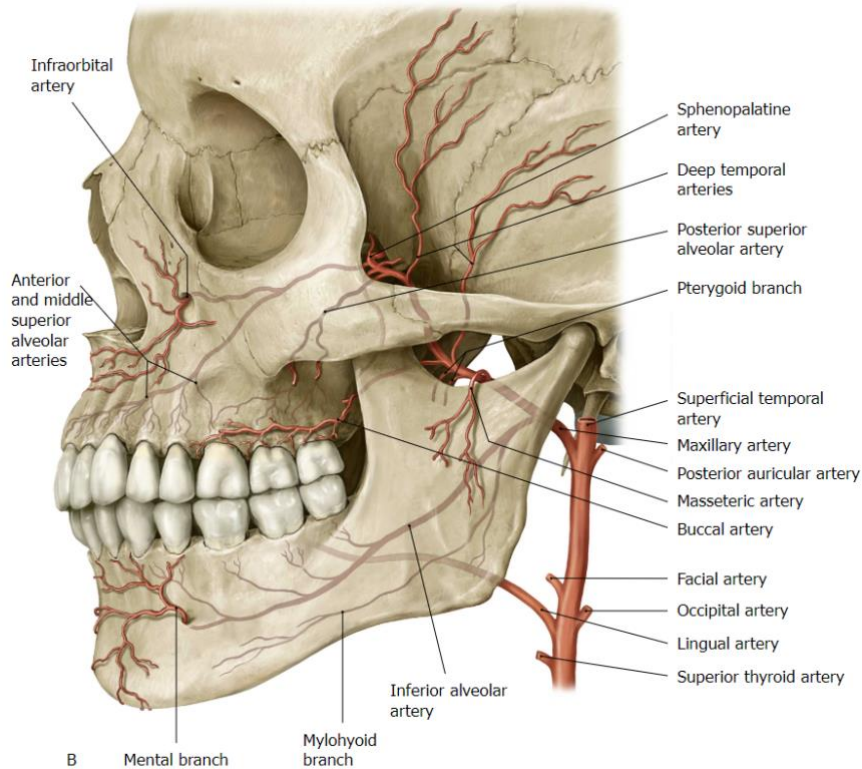
- **Nervus ophthalmicus** – innerverer øvre del av ansiktet med pannen, øynene og øvre nese.
- **Nervus maxillaris** – innerverer sentrale områder i ansiktet inkludert nesen og overkjeven.
- **Nervus mandibularis** – forsyner underkjeven med kjeveleddet og deler av tinningen. De motoriske nervene følger med nervus mandibularis.



Figur 6: Forløpet av nervus mandibularis med grener. (14)

Dermed er det nervus mandibularis som forsyner tyggemusklene med motoriske nervefibre. Denne forgrener seg videre, og de mindre grenene blir oppkalt etter den muskelen eller det området som den innerverer. Nervus massetericus forsyner m.masseter, nervus temporalis profundi innerverer tinningmuskelen, nervus pterygoideus medialis forsyner den mediale vingemuskelen og nervus pterygoideus lateralis forsyner den laterale vingemuskelen (15). Det er de sensoriske fibre som gir signaler til hjernen fra sansene i muskel- og bløtvev blant annet om berøring, proprioepsjon, smerte og temperatur.

Arteria carotis externa er hovedarterien til de eksterne strukturene i hodet og halsen. Disse løper oppover på hver sin side av halsen frem til tinningområdet. Litt nedenfor øret, og på innsiden av underkjeven, avgis en mindre blodåre kalt arteria maxillaris som utgjør den viktigste blodforsyningen til tyggemusklene. Denne forsyner alle de nevnte lukkemusklene. Endegrenen til a. carotis externa befinner seg som nevnt i tinningområdet, og kalles her for arteria temporalis superficialis. Denne bidrar også til å forsyne tinningmuskelen med blod (16).



Figur 7: Arteria carotis externa avgir arteria maxillaris som utgjør den viktigste blodforsyningen til tyggemusklene. (17)

2.2.2 Tyggemusklenes funksjon – hvordan fungerer de sammen?

Vi har nå fått en oversikt over de viktigste munnlukkerne og deres hovedfunksjon. Her skal vi se litt videre på hvordan tyggemusklene fungerer sammen.

De orale muskelbevegelsene består av:

- Åpning
- Lukking
- Protrusjon (fremover forflytning av underkjeven)
- Retrusjon (dra underkjeven bakover)
- Laterotrusjon (sidebevegelse av kjeven).

Protrusjon har en bistående funksjon til åpnebevegelser. Laterotrusjon er også viktig for at kjevene skal innstilles riktig i forhold til hverandre under tygging.

- **Masseter** – I tillegg til den munnlukkende funksjonen, bidrar den dype delen med retrusjon av en kjeve som allerede er dratt frem, og den overfladiske med protrusjon.
- **Temporalis** – Denne kan også bidra til laterotrusjon ved å samvirke med den laterale vingemuskelen på motsatt side.
- **Pterygoideus medialis** – Som nevnt vil enkeltsidig kontraksjon av m. pterygoideus medialis føre til rotasjon av underkjeven. Hvis denne kontraherer sammen med m. pterygoideus lateralis vil underkjeven rotere noe fremover og mot midten. Slike alternerende kontraksjoner mellom hver side gir side-til-side bevegelse av underkjeven. Denne funksjonen gir tyggebevegelser med malende effekt, og er også noe vi ser ved gnissing av tenner. Vi har også sett at m. pterygoideus medialis har en typisk munnlukkende funksjon ved bilateral kontraksjon. Hvis dette kombineres med bilateral kontraksjon av m. pterygoideus lateralis får vi i tillegg en protrusjon av underkjeven (18).
- **Pterygoideus lateralis** – øvre buk kan dra leddkapsel og leddskive fram, nedre buk drar mandibula frem. Kan også dreie mandibula til motsatt side ved enkeltsidig virkning, samtidig som temporalis på motsatt side virker (9). Denne muskelen vil dermed ved bilateral kontraksjon føre til en fremover dragning av kjeveleddsskiven og kondylen, samtidig med en fremover rotasjon av kondylen.

3 Hvordan oppstår smerte?

Smerte er en ubehagelig sensasjon forbundet med akutt vevsskade. Smerte oppstår også i forbindelse med sykdom eller skade av vevet (nociceptiv smerte), eller forårsaket av svikt eller skade i nervesystemet og kalles da for nevropatisk smerte.

Vi skiller også mellom akutt og kronisk smerte. Ved umiddelbar skade av kroppsvev, som for eksempel en kuttskade, kjenner vi akutt smerte. Den har en beskyttende hensikt da det skal få oss til å flykte fra skadelig stimuli. Dersom smertesensasjonen varer over lengre tid, er den kronisk. Kronisk smerte er typisk forbundet muskel-, ledd- og ryggsmarter (3).

Inndeling av smertetilstander:

- **Nociceptiv smerte** – nervefibre med smertereseptorer aktiveres
- **Nevropatisk smerte** – skyldes skader i nervevev
- **Psykogen smerte** – skyldes psykiske faktorer og andre årsaker kan ikke påvises (19)

Nociceptiv smerte

Spesialiserte sensoriske nervefibre som aktiveres ved smerte har nerveender vi kaller for nociceptorer (smertereseptorer) (3). Nociceptorer lar seg aktivere av temperatur, mekaniske stimuli, og kjemiske substanser som frigjøres i irritert eller betent vev. Vi har også ulike former for smertesensasjoner, og disse er avhengig av hvordan nervefiberen til den tilhørende nociceptoren viderefører nervesignalet. Smerte av skarp og stikkende karakter videreføres i raske nervefibre, mens den dypere og mer intense varianten sendes i de sakteregående fibrene (20).

Endret smerteterskel

Smertefølelsen er sterkt forbundet til emosjoner og disse kan påvirke hverandre begge veier. I tillegg kan andre faktorer som varigheten og tidligere erfaring med smerte virke inn på smerteintensiteten. Slike faktorer kan lede til smertesensibilisering, som vi typisk ser ved kronisk smerte. Dette betyr at nociceptorene oppregulerer sin aktivitet slik at de blir mer sensitive for smertefulle stimuli, dette kalles for perifer sensibilisering. Vår oppfattelse av smerte kan også endres på et høyere nivå i hjernen hvor psykiske faktorer spiller inn, kalt sentral

sensibilisering. Her kan emosjoner som angst, frykt, depresjon eller en forventning om smerte gi en økt smerteopplevelse. Slik smertesensibilisering kan være en forklaring ved psykogen smerte.

4 Temporomandibulær dysfunksjon (TMD)

Det er mange ulike sykdomstilstander som kan medføre muskelsmerter i ansiktet. Temporomandibulær dysfunksjon (TMD) er en hyppig årsak til ansiktssmerter i befolkningen. TMD er en fellesbetegnelse som omfatter plager eller ubehag og nedsatt funksjon av kjeveledd, tyggemuskulatur og andre omliggende strukturer. Betegnelser som kommer inn under TMD er TMJ syndrom (tempomandibular joint disorder eller kjeveleddsdysfunksjon) og MPD-syndrom (Myofascial pain-dysfunction eller muskelsmerte-syndrom). Altså ser vi at det hovedsakelig skilles mellom kjeveledd og muskel som årsak til plagene.

Ifølge studier fra USA finner man kjeveleddslidelser hos 40-75% av den voksne befolkning hvor de hadde minst et symptom relatert til kjeveledd eller muskulatur. Symptomene opptrer ofte i alderen 20-50 år hvor mer enn 2/3 av de som oppsøker behandling er kvinner (21). Andre studier har vist at opptil 33% av den voksne befolkning har hatt smerter fra kjeveledd eller muskulatur i løpet av livet, men det kan forekomme hos eldre eller barn/unge også (22). I forhold til den relativt høye forekomsten av TMD, er behovet for behandlingen lav. Det vil si at det er bare 3-7% som trenger behandling, hvor de resterende blir friske med enkle behandlinger eller uten noen tiltak. En mulig forklaring til dette er at det er forbigående symptomer hos de aller fleste (22).

TMD innebærer en sammensatt gruppe plager. De vanligste symptomene er:

- Smerte og ømhet i kjeve/ansikt
- Lyder fra kjeveledd (klikke- eller skrapelyd)
- Redusert bevegelse av kjeven
- Hypermobilitet i kjeveleddet, som ofte medfører at det stadig går ut av ledd
- Låsning i kjeveleddet
- Hodepine, migræne og svimmelhet
- Øresymptomer (eks. dothfølelse og smerte)

Det kan være flere lokale og generelle årsaker til TMD:

- Traume
- Parafunksjoner (tungepressing og tannpressing/gnissing)
- Psykologiske faktorer som stress
- Genetiske faktorer
- Betennelsestilstander og enkelte sykdommer
- Utviklingsforstyrrelser, okklusjons- og kraniofaciale forandringer
- Det kan være andre tilstander relatert til tyggemuskulatur eller kjeveleddet som f.eks. ankylose, bruddskader, muskelpasmer, revmatisk sykdom (som artrose eller osteoartritt), og svulster, hvor disse anses å være årsaken til TMD.

Det er en bred forståelse om at det gjerne er flere årsaker som virker sammen for sykdomsutviklingen. Det er altså de multifaktorielle og biopsykososiale teoriene som gir de beste forklaringene på sykdomsprosessene ved TMD.

Intensiteten til TMD-smerter kan variere. I tillegg er det viktig å merke seg at smerten kan ha sin opprinnelse andre steder i kroppen, men likevel være mest lokalisert til tyggemuskulatur og kjeveledd med utstråling til tinning, ansikt, øre, hals og tenner. Det kan medføre kraftig bevegelseshemming av tyggemuskulatur og /eller kjeveleddet som kan gi nedsatt gapeevne. Det kan også forekomme muskelsmerter særlig i nakke og skulder.

Årsakene til smerten og hvor den oppstår kan dermed være vanskelig å skille ettersom de ulike kroppsvevene, særlig muskler, ledd og skjelett, påvirker hverandre.

Vanlige TMD-diagnoser:

- Myalgi (muskelsmerte)
- Artralgi (leddsmerte) som kan skyldes:
 - Degenerativ kjeveleddsykdom som osteoartritt eller artrose (også kalt slitasjegikt hvor det foregår en nedbrytning av glatt brusk som skal beskytte leddet).
 - Reumatisk betennelse eller infeksjoner
- Forskyvning av leddskive med eller uten normalisering. Et traume kan gi en leddskiveforskyvning, som videre kan gjøre at pasienten får vansker med å bevege kjeven, det kan gi klikkelyd, låsning og/eller smerte i kjevene.
- Hypermobilitet i kjeveleddet

- Hodepine

Muskelsmerter er den vanligste TMD-tilstanden, som vi skal fokusere på videre i denne oppgaven.

4.1 Myalgi

Kronisk smerte i tyggemuskulaturen representerer et stadig større problem i samfunnet, og myalgi er også den vanligste tilstanden blant de med TMD-plager. Myalgi er en fellesbetegnelse for en del ulike tilstander med muskelverk. Dette kan ha innvirkning på vår generelle fysiske og mentale helse.

Årsaker til myalgi

Myalgi kan ha flere årsaker:

- Muskulær hyperaktivitet eller parafunksjon
 - Tanngnissing (bruksisme)
 - Talevaner som gir unormal kjevebevegelse
 - Overdreven tygging av tyggegummi, leppe eller negler.
 - Feilbruk av muskulaturen ved f.eks. overbelastning eller uvant bruk av muskulaturen. Dette er trolig den vanligste årsaken.
- Tilstander som MFP og fibromyalgi
- Stress
- Idiopatisk (ukjent)
- Endret okklusjon grunnet uteblitt tannbehandling eller traumer. Betydningen av dette er omdiskutert.
- Noen febersykdommer, og da særlig virusinfeksjoner (23)
- Akutt eller kronisk inflammasjon i kjeveleddet

Diagnostiske kriterier for lokal myalgi:

Disse kriteriene ble for første gang lagt frem av Schiffman et al. i 2014 (21).

Smerte som er påvirket av kjevebevegelse, kjevefunksjon, eller parafunksjoner kan fremprovoseres ved palpasjon av tyggemuskulaturen.

1. Smertene er relatert til kjeven, tinningen, i og rundt øret.
Smertene forandrer seg ved bevegelse av kjeven, ved funksjonell bruk og ved parafunksjon.
2. Bekreftelse av smerte lokalisert i m.temporalis og m.masseter, og smerte ved palpasjon av m.temporalis og m.masseter.
3. Smertene er lokalisert til palpasjonsområde eller til hele muskelen.

Alle kriteriene må være oppfylt for å kunne sette en gyldig diagnose (21).

4.2 Myofascialt smertesyndrom

Myofascialt smertesyndrom (MFP) er en underkategori av myalgi. Det karakteriseres som en smertetilstand som stammer fra muskler og omkringliggende bindevev (fascie), og som involverer triggerpunkter. Triggerpunkter er definert som hypersensitive punkter i muskelvev og muskelfascien som ved palpasjon gir en respons i form av ømhet, rykninger eller referert smerte (24). Triggerpunkter kan føre til økt muskelspenning og begrenset bevegelsesevne (25). Man skiller mellom aktive og latente triggerpunkter. Aktive triggerpunkter gir en spontan smertefølelse, mens de latente må palperes eller være under trykk for å utløse smerte. Et latent triggerpunkt kan utvikle seg til å bli aktivt ved at muskelens toleransefelt overstiges (26). Pasienter med MPS har vanligvis lokal smerte i et begrenset område eller referert smerter av forskjellige mønstre. MPS kan deles inn i to former: akutte og kroniske.

Akutt MPS forsvinner ofte spontant eller etter enkle behandlinger. Imidlertid har kronisk MPS vanligvis dårligere prognose, og symptomene kan vare i 6 måneder eller lenger.

Flere ulike faktorer kan bidra til MPS. De vanlige risikofaktorene er:

- Traumer
- Ergonomiske faktorer (f.eks. Overbelastning, unormal holdning)

- Strukturelle faktorer (f.eks. Spondylose, skoliose, slitasjegikt)
- Systemiske faktorer (f.eks. Hypothyroidisme, vitamin D-mangel, jernmangel)

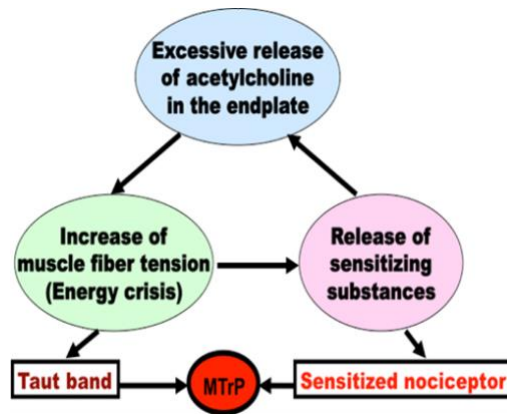
Man vet at overbelastning av muskelen kan gjøre at man får dannet kontraksjonsknuter som bidrar til dannelsen av triggerpunkter. Man er fremdeles usikker på etiologien i dag, men det er likevel mange hypoteser om dette:

- Hyperaktive muskelspøler
- Perifer og sentral sensibilisering
- Nevrogen betennelse (27)
- Limbisk dysfunksjon (27)
- Den integrerte triggerpunkt hypotesen
- Dysfunksjonelle kalsiumpumper

Det vi kan si sikkert er at MPS er en multifaktoriell tilstand der flere årsaker kan virke sammen og føre til sykdomsutviklingen.

Den integrerte triggerpunkt-hypotesen er den mest aksepterte teorien i dag som dreier seg om en energikrise i muskelfibre som kan føre til muskelhypoksi eller iskemi (27). Se figur 8. Denne energikrisen kan foregå slik at det oppstår en dysfunksjon av nerveterminalen f.eks. forårsaket av et traume som fører til en økning i acetylkolin-frigjøring. Dette utløser en overflødig kalsium-frigjøring i muskelcellen som setter i gang en maksimal kontraksjon. Metabolismen og energikravet til cellen øker, samtidig som kontraksjonen stenger av for den lokale blodtilførselen nødvendig for oksygen og energisubstrater som muskelen får et økt behov for. Denne energien er særlig viktig for kalsiumpumpene i cellen som skal frakte kalsium tilbake til det sarkoplasmatiske retikulum, slik at muskelen kan slappe av. Det viser seg at kalsiumpumpene er mer sensitive for energimangel enn kontraksjonsmekanismen. Dette resulterer i en vedvarende kontraksjon av muskelcellene uavhengig av acetylkolin-frigjøring fra nerveterminalen (25).

Dysfunksjonelle kalsiumpumper vil også kunne gi et utfall som ligner den ovennevnte hypotesen. Kalsiumpumper har nedsatt evne til å pumpe kalsium tilbake til det sarkoplasmatiske retikulum som induserer vedvarende muskelsammentrekning og utvikling av stramme muskelfiberbånd.



Figur 8: «Den integrerte triggerpunkt-hypotesen» utviklet av Travell & Simons. (28)

4.3 Bruksisme

Som nevnt tidligere er bruksisme en av flere mulige årsaker til myalgi. Dette er en overdreven gnissing, pressing eller skjæring av tennene mot hverandre, som kan medføre slitasje (attrisjon) og overbelastning av tenner og tyggemusklene. Symptomer kan være ømhet i tennene, smerte i tyggemusklene i tillegg til nedsatt funksjon av kjeveleddet, hodepine og generell ansiktssmerte.

Bruksisme kan vise seg på to måter, bruksisme under søvn og under våkenhet. Dette kan ramme både barn og voksne. Når det gjelder søvnrelatert bruksisme, har den 14-17% forekomst hos barn, hvor den er hyppigst i 7-10 årsalderen (29). I alvorlige, kroniske tilfeller kan bruksisme føre til MFP og artrose i kjeveledd.

Årsaker til bruksisme:

Årsakene til bruksisme er stort sett ukjent, men i enkelte tilfeller kan det skyldes ulike omstendigheter:

- Økning i tyggemuskelaktivitet pga. psykologiske forhold som stress
- Nevrologisk sykdom som Parkinsons-, Huntingtons sykdom eller cerebral parese (sjeldnere årsaker)
- Vekst og bittforhold hos barn
- Unormal føring av underkjeven

- Ubevisste eller ufrivillige vaner som gnissing, neglebiting, leppebiting, tungepressing (der tungen presser kraftig mot fortenner), overdreven tygging på en penn eller blyant eller annen uvane der det bites kant-i-kant mellom fortennene i over- og underkjeve.

4.4 Konvensjonell behandling av muskelsmerter i ansiktet

Hvorvidt pasienten trenger behandling eller ikke, er avhengig av hvor store plagene er for pasienten. Medisinske funn, tidligere traumer og kartlegging av uvaner spiller en viktig rolle for valg av behandling. Hos myalgipasienter vil palpering av muskulatur være smertefullt. Når det gjelder barn er behandling ofte unødvendig da det stort sett bedrer seg med alderen. De konvensjonelle behandlingene er basert på nasjonale faglige retningslinjer som er å finne på Helsedirektoratets nettsider (30):

- Informasjon om tilstanden og bevisstgjøring.
- Hyppig utførelse av bevegelses- og tøyingsøvelser for normalisering av bevegelighet.
- Avspenningsøvelser, bidrar til å øke bevissthet i forhold til når muskelen er spent eller avslappet.
- Stabiliseringsskinne: en flat, heldekkende hard bittskinne vil ofte kunne gi smertelindring av muskulære symptomer, gjenvinne tapt funksjon i kjeveleddet, samt spare tannslitasje.
- Medikamentell behandling: når situasjonen er så akutt at det ikke lar seg gjøre å fremstille en stabiliseringsskinne, kan muskelavslappende og/eller smertestillende medikamenter benyttes for å komme i gang med bittskinnebehandling. Det er ikke ønskelig at pasienten skal gå på medisiner for denne indikasjonen over lang tid.
- Kognitiv atferdsterapi dersom TMD-symptomene er ledsaget av psykiske plager
- Akupunktur har vist kortvarig smertelindrende effekt, men langtidseffekten er noe usikker.
- Lokal behandling med betennelsesdempende kremer

Andre alternative terapier som har vært fremlagt er tørrnåling, laserterapi og lokalanestesi-injeksjoner (31). Disse er per i dag ikke en del av nasjonal faglig retningslinje for behandling av TMD, på lik linje med BTX-injeksjoner.

5 Botulinum toksin

Botulinum toksin (BTX), også kalt botox, er et eksotoksin (giftstoff) produsert av en type bakterie kalt for *Clostridium botulinum* (CB). Toksinet i sin raffinerte form kan bli brukt i ulike typer medisinske behandlinger, og er særlig kjent for kosmetisk behandling av ansiktsrynker. CB er en anaerob, grampositiv og sporedannende stavbakterie som finnes naturlig i jord og i marine sedimenter over hele verden (32). BTX er en nervegift som regnes som et av de mest livsfarlige giftstoffene i naturen. For eksempel er forgiftningen med BTX i mus 4 ganger mer dødelig sammenliknet med stivkrampe (tetanustoksin) og 100×10^{10} mer enn blåsyre (natriumcyanid) (33). For et menneske på 70 kg er en dose på 0,09-0,15 mg ved intravenøs administrasjon, 0,7-0,9 mg ved inhalasjon og 70 mg ved oral administrasjon dødelig (7).

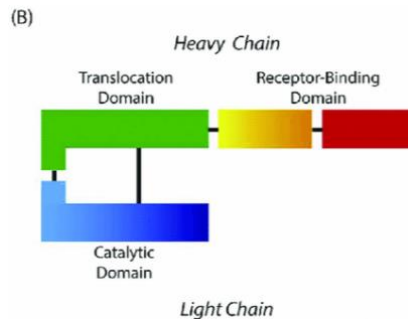
Bakterien trives i mat som konserveres feil eller oppbevares over tid, som i hermetisert kjøtt, fisk, grønnsaker, hjemmelaget spekeskinke og rakfisk som spises uten varmebehandling. Toksinet produseres og akkumuleres i næringsmidler under bakterieveksten. Ved inntak fremkalles matbåren botulisme, en sykdom som rammer nervesystemet. Symptomene kommer i løpet av noen timer som kvalme, oppkast, synsforstyrrelser, pareser og lammelse av ansiktsmuskulaturen før det etter hvert rammer pustemusklene som har død til utfall (34).

CB som finnes i jorden kan forårsake sårbotulisme hos mennesker. Denne varianten har et mer langsamt forløp og kan vare i opptil 3 uker. Bakterier vokser og produserer toksinet i et sår uten tilgang til oksygen, og tidlig i forløpet kan man oppdage lammelser lokalt rundt såret (35).

Man ser også botulisme hos spedbarn ved inntak av honning kontaminert med CB. Tarmfloraen er ikke fullt utviklet enda hos spedbarn, og bakterien kan dermed vokse og produsere toksin fritt uten å bli utkonkurrert fra andre etablerte mikrober, som er tilfellet hos voksne (34).

Det finnes 7 ulike varianter av bakterien (kalt A-G) som hver produserer sin egen type toksin (BT-A, -B, -C, -D, -E, -F, -G). De er ganske like strukturelt sett, men har forskjellige immunologiske virkninger. De typene som forårsaker forgiftning i mennesker er A, B, E, F og G, mens C og D kan føre til forgiftninger hos dyr (36). BTX-A er den varianten som er mest brukt til terapeutiske formål.

Strukturen til BTX er vist nedenfor i figur 9. Toksinet består av en tung kjede og en lett kjede som er bundet sammen med disulfidbindinger. Den lette kjeden er den aktive enheten, mens den tunge kjeden er passiv (35).



Figur 9: Strukturen til Botulinum toksin (BTX). (37)

5.1 Historie

Det var på tidlig 1800-tallet at den tyske legen Justinus Kerner oppdaget en form for pølseforgiftning, og dermed ble begrepet botulisme født (botulus=pølse på latinsk) (38). Kerner la også merke til at det toksiske stoffet hadde terapeutisk potensiale, men det var først på 1970-tallet at det ble brukt for behandling av strabismus (skjeling). BTX er i dag best kjent for behandling av rynker som ble oppdaget ved en tilfeldighet. Den kosmetiske bruken kom i gang på slutten av 1980-tallet (39).

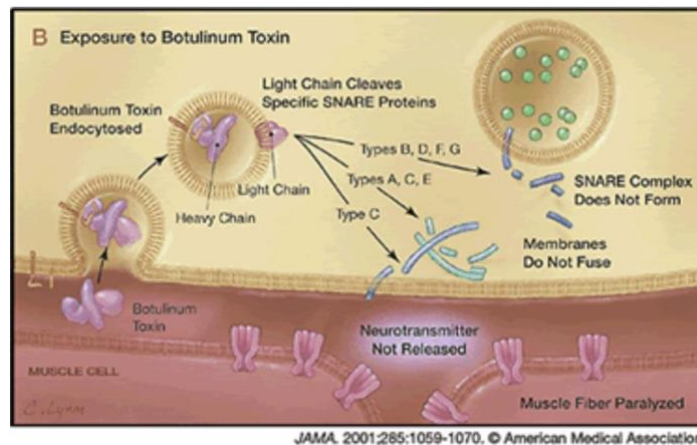
Omtrent samtidig, i 1989, godkjente FDA, Food and Drug Administration, BTX for terapeutisk bruk på mennesker (40). Dette førte til utallige studier hvor man undersøkte BTX sin nevro-muskulære effekt på forskjellige tilstander (41-44). Utover på 90-tallet økte populariteten, og man oppdaget flere indikasjoner der BTX kunne ha effekt.

5.2 Virkningsmekanisme

Som vi har forklart tidligere, er muskler avhengige av et nervesignal for å kunne trekke seg sammen. I nerveenden frigis acetylkolin som binder til reseptorer på muskelcellen. Dette gir et signal til muskelen om at den skal trekke seg sammen.

Væskefylte blærer, også kalt vesikler, som inneholder acetylkolin sitter i nervens ende. SNARE (Soluble NSF Attachment Protein Receptor) er membranproteiner som sitter på overflaten av vesiklene og gjør det mulig å sende ut acetylkolin til synapsen. Disse proteinene binder til komplementære proteiner på cellemembranens overflate slik at de smelter sammen. Dermed vil acetylkolin kunne frigis ut i synapsen og kunne binde til muskelen.

BTX hemmer frigjøring av acetylkolin fra nerveenden. Innledningsvis er det den tunge kjeden som binder spesifikt til reseptorer på nerveenden, slik at toksinet får inngang og tas opp i en egen vesikkel. Den tunge kjedens aminoterminal danner en pore i membranen, og disulfidbindingen mellom tung og lett kjede brytes slik at den lette kjeden kan passere ut av vesikkelen. Lettkjeden spalter spesifikt en variant av SNARE-proteinene kalt SNAP-25. Dermed er det umulig for nerven å videreføre signaler til muskelcellen. Resultatet blir irreversibel lammelse/relaksasjon av muskelen, se figur 10.



Figur 10: Etter en BTX-injeksjon hemmes acetylkolinfrisetting i nerveenden og muskelen lammes. (7)

Man har også sett at BTX kan ha smertelindrende effekt i seg selv ved å påvirke smerteoverføringen i nervesystemet. Forskning tyder på at det blant annet kan redusere

sensibilisering av smertefibre, hemme frigjøring av mediatorer som fremmer smerte (substans P, glutamat, CGRP) og nedregulere uttrykk av c-fos i ryggmargen. C-fos er et proto-onkogen (kreftgen) som uttrykkes i ryggmargens sensoriske del ved skadelig stimuli. Fos-protein er nødvendig for å overføre smerteinformasjon i kroppen (45). Ved å nedregulere alle disse smertemediatorene som er nevnt, vil både perifer og sentral sensitivisering bli hemmet, noe vi vet har sammenheng med kroniske smerter (46).

5.3 Effekt

Toksinet injiseres intramuskulært og har en langsom diffusjon som er begrenset lokalt, men som også kan spre seg til nærliggende vev. Effekten kommer etter dager til uker. Opptaket av toksin er aktivitetsavhengig, altså jo mer aktiv nerveenden er, desto større blir opptaket. Residualt toksin blir værende i nerveenden som stadig degraderer nye SNARE-proteiner som dannes (47). Så lenge toksinet blir værende i nerveenden har man som regel god effekt av dosen. Effekten avtar igjen når nye nevro-muskulære forbindelser dannes, som vanligvis tar 2-3 måneder, og det kan bli behov for en ny dose (48).

5.4 Bruksområder

I Legemiddelhåndboken kan vi finne ulike indikasjoner for bruk av BTX, og dette er stort sett sykdomstilstander som skyldes en form for muskelhyperaktivitet (48).

- Symptomatisk lindring av spasmer i øyelokk
- Halvsidige ansiktsspasmer
- Spasmodisk torticollis (cervikal dystoni også kalt skjevstilt nakke)
- Aksillær hyperhidrose
- Urininkontinens hos voksne som skyldes nevrogen overaktivitet i detrusor
- Kronisk migrene; symptomlindring hos pasienter som ikke responderer på profylaktisk behandling

Innen oral og maxillofacial kirurgi benyttes BTX i behandling av hypersalivasjon, muskelspasmer, hypertrofisk ansiktsmuskulatur, facialisparese, TMD og kjeveleddsplager. Det er likevel behov for mer forskning for at det skal være gode vitenskapelige grunnlag for slik behandling med denne nervegiften (39). Det har også vært fremlagt at direkte injeksjon i nerveknuten (ganglion sphenopalatinum) til trillingnerven (n. trigeminus) bak kjevebihulene skal kunne gi god smertereduksjon av idiopatiske muskelsmerter i ansiktet. Dette er en pågående studie på St. Olavs Hospital (49).

5.5 Komplikasjoner

På tross av at BTX egentlig er en nervegift, regnes den som en trygg behandling med få komplikasjoner og bivirkninger. De vanligste bivirkningene ved bruk av BTX-A er de lokale komplikasjonene som ses rundt injeksjonsstedet og omkringliggende vev. Det kan oppstå litt irritasjon, ømhet, blødning og hevelse rundt stikkområdet samt lokal lammelse. Ved for store doser kan muskler lengre unna stikkstedet også bli lammet.

Systemiske bivirkninger er sjelden rapportert, men det er blitt dokumentert forbigående kvalme, kløe, trøtthet, muskelsvakhet eller influensaliknende symptomer. Man har også sett tørre øyne, hengende munnviker, asymmetriske ansiktstrekk, munntørrehet, lekkasje til nese ved matinntak, tåreflod, spyttsten, uklart syn, tygge, tale- og svelgeproblemer, pustevansker, lokale skader på carotisarterier og grener av n. facialis (39, 48).

Pasienter som har fått flere BTX-injeksjoner i tidligere behandlinger, kan utvikle en sekundærresistens på grunn av antistoffproduksjon i kroppen. Dette anslås å oppstå i rundt 7% av tilfellene, og her har bruk av BTX-B vært vurdert som et alternativ for disse pasientene (50).

Det er også en viss fare for at det kan oppstå allergiske reaksjoner ved bruk av BTX-A, og dette skyldes at det ofte tilsettes albumin derivat fra humant blod ved fremstillingen (39).

6 Bruk av Botulinum toksin ved muskelsmerter i ansiktet

En randomisert, dobbeltblind placebokontrollert studie

I den kliniske delen av masteroppgaven skal vi undersøke om Botulinum toksin kan være et mulig behandlingsalternativ ved muskelsmerter i ansiktet. Vi har nevnt at muskelhyperaktivitet kan bidra til utvikling av myalgi. Dermed kan man tenke seg at Botulinum toksin vil kunne redusere hyperaktiviteten ved å lamme muskelen, samtidig som den har andre smertestillende egenskaper som kan virke symptomlindrende.

Vi vil ta utgangspunkt i en randomisert, placebo-kontrollert dobbeltblind studie utført av Shores Afnan, Tore Bjørnland, Eivind Andersen og Heming Olsen-Bergem ved Avdeling for oral kirurgi og oral medisin ved Universitetet i Oslo. Her undersøkes den subjektive og objektive effekten legemiddelet har på muskelsmerter i m.masseter hos bruksmepasienter.

Andre lignende studier har vist positiv effekt ved bruk av Botulinum toksin (BTX) i behandling av myalgi. Svakheten til disse har vært at de ikke har hatt en sterk kontroll gruppe, lite utvalg, kort oppfølgingstid eller et svakt studiedesign (51, 52).

6.1 Materiale og metode

Studien er utført av:

Shores Afnan – Spesialist i oral kirurgi og oral medisin

Tore Bjørnland – Professor og spesialist i oral kirurgi og oral medisin

Eivind Andersen – Spesialist i oral kirurgi og oral medisin

Heming Olsen-Bergem – 1.amanuensis og spesialist i oral kirurgi og oral medisin

Godkjenning av studien og pasientsamtykke:

Denne studieprotokollen ble godkjent av REK (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk) med godkjenningsdato 28.05.2015, og retningslinjene ble fulgt.

Alle deltakerne ble informert om studiens art, og skriftlig informert samtykke ble gitt av alle som deltok i studien.

Studiedesign

Dette var en dobbeltblind, randomisert, placebo-kontrollert, prospektiv studie for å sammenligne effekten av algometer-verifiserte injeksjoner med BTX-A (Xeomin) og placebo. Den kliniske studien ble utført fra og med juni 2015, til og med juni 2016.

Studiegruppen

74 pasienter diagnostisert med myalgi i tyggemuskulatur, i tillegg til bruksisme, var kvalifisert for studien. Det inkluderte både kvinner og menn i aldersgruppen 18-78. Pasientene var henvist av private tannleger eller fra de andre avdelingene ved Det odontologiske fakultet.

Inklusjonskriterier:

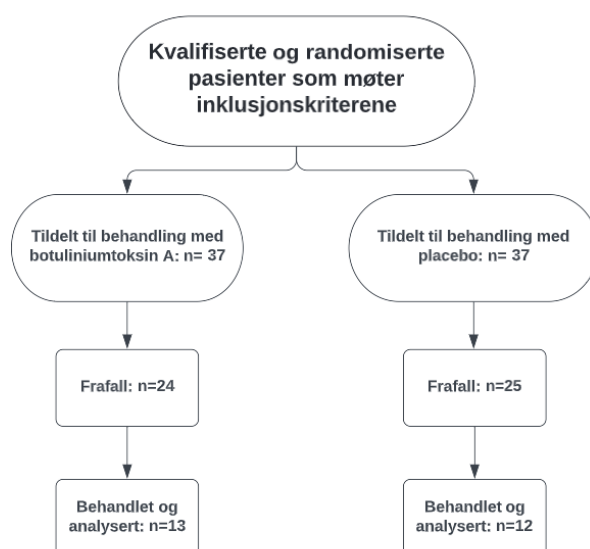
- Smerter fra tyggemuskulatur
- Varige smerter i minst 6 mnd.
- Gjennomgått konvensjonell behandling uten bedring av funksjon og lindring av symptomer. Konvensjonell behandling innebærer:
 - Kontrollere okklusjon, evt. rette på dette.
 - Opplyse: informere og bevisstgjøre pasienten om tilstanden.
 - Muskeløvelser.
 - Stabiliseringsskinne.
 - Medikamentell behandling med f.eks. paracetamol eller ibuprofen.
- Friske pasienter som har diagnosen tannpresser/gnissing (minst 1 år).
 - American Academy Sleep Medicine (AASM) sin definisjon av bruksisme skal ligge som fundament (53). «The parafunctional grinding of teeth, and as an oral habit consisting of involuntary rhythmic or spasmodic nonfunctional gnashing, grinding or clenching of the teeth, in other than chewing movements of the mandible, which may lead to occlusal trauma.»
 - Vi har valgt å la definisjonen stå på engelsk.
- Over 18 år for å kunne delta i studiet. Vi har ingen øvre aldersgrense.

- Informert samtykke fra pasient med underskrift må foreligge før pasienten inkluderes i studiet.

Eksklusjonskriterier:

- Det er ikke blitt utført noen interaksjonsstudier med BTX (Xeomin). Derfor har pasienter med systemisk sykdom eller syndrom som krever at de må ta nødvendige medisiner blitt ekskludert fra studiet.
- Det var også et krav om at pasientene måtte slutte med smertestillende medisiner før oppstart, for å ikke maskere eventuelle smerter. Hvis de hadde en sykdom som gjorde at de ikke kunne slutte med smertestillende medisiner, kunne de heller ikke delta i studiet. Dette kunne være for eksempel regelmessig bruk av NSAIDS og/eller Paracetamol mot smerter.

Pasientene deltok frivillig i studien. Pasientene kunne la være å delta i studien, eller når som helst trekke seg fra studien uten grunn. All innsamlet data fram til det tidspunktet pasienten evt. gikk ut av studien, inngikk i data-bearbeidelsen. Dersom pasientene fikk bivirkninger ville vi avbryte forsøket umiddelbart og sette i gang behandling for bivirkningene, men dette var heldigvis ikke tilfelle.

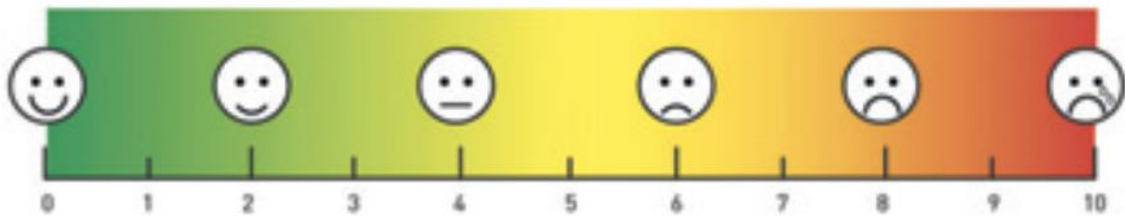


Figur 11: CONSORT diagram viser flyt av pasienter gjennom studiet. De som fullførte 6-12 måneder i studiet ble behandlet og analysert.

Formål og endepunkter

Formålet med studiet er på en kontrollert og trygg måte evaluere effekten av BTX med det mål at personer med tyggemuskelssmerter skal få mindre smerter og bedre funksjon.

Vårt primære endepunkt er VAS skala, en subjektiv smerteskala fra 0 til 100, hvor 0 var ingen smerte og 100 var den verste tenkelige smerten.



Figur 12: Det primære endemålet; VAS-skalaen (54).

Våre sekundære endepunkter er smerterskel ved trykk målt med algometer (PPT), og en vurdering av funksjon i form av gapeevne.

Gjennomsnittlig VAS -score og maksimal gapeevne ved oppstart er vist i tabell 1.

- **Subjektive**
 - Visuell Analog Skala (VAS)
- **Objektive**
 - Klinisk undersøkelse.
 - Smerte ved palpasjon, registreres ved hjelp av algometer (PPT)
 - Gapeevne

Pasientene gjennomgikk et journalopptak som inkluderte en grundig sykehistorie med problemstilling, medikament- og allergi-utredning, samt en grundig klinisk og radiologisk undersøkelse.

Anamnese:

Kartlegging av sykdommer, medikamentbruk og pasientens problemstilling. Gjennom en god medisinsk anamnese kunne vi også ekskludere pasientene som ikke oppfylte kravene til studiet.

Ekstraoral undersøkelse:

Undersøkelse for å registrere at alle ansiktsmusklene var normale ved observasjon, palpasjon og funksjonsøvelser, og utelukke eventuelle lammelser. Ved palpasjonsømheter av en muskelgruppe ble det registrert i pasientens journal.

- Gapebevegelse ble observert, og eventuelle avvik ble registrert.
- Gapehøyde ble målt og notert.
- Sidebevegelser ble målt og notert.

Intraoral undersøkelse:

- Undersøkelse av kinnslimhinne, overgangsfold, munn-gulv, gane og tunge ved hjelp av to-speils teknikk. Dette ble gjort for å ekskludere annen patologi.
- Undersøkelse av tenner for å utelukke odontogene infeksjoner som for eksempel perikoronitt og abscess.

Røntgenologisk undersøkelse:

- Pasientene ble henvist til Avdeling for kjeve- og ansiktsradiologi ved Det Odontologiske Fakultet ved UiO for et panoramarøntgenbilde (OPG). Dette var nødvendig for å utelukke patologiske forandringer rundt pasientens tannrøtter og kjeveben, men også for å være sikker på at pasientens problemer ikke er av dentoalveolært opphav.

Fremgangsmåte:

Etter grundig undersøkelse ble de inkluderte pasientene delt i to grupper som ble randomisert av en sykepleier. Sykepleieren tilberedte injeksjonene med aktivt stoff (BTX-A) eller placebo (saltvann). Av 74 pasienter var det 25 pasienter som fullførte minst 6 måneder av studien som vi har inkludert i resultatene. Det var kun 17 pasienter som fullførte alle 12 månedene (tabell 4). Gjennomsnittlig oppfølgingstid etter behandling for disse pasientene var 6 måneder.

Grunnlinje-egenskapene (før behandling) til pasientene i hver behandlingsgruppe er vist i tabell 1. Gjennomsnittlig pasientalder var 34 år (intervall, 19-78 år) for de som ble behandlet og analysert (6 mnd).

Pasientene fikk utdelt et VAS-skjema som ble fylt ut før behandling og ved hver innkalling.

Ved hjelp av et algometer fant man palpasjonspunktene for injeksjon, 3 punkter på hver side som ble markert med tusj. En kanyle ble brukt for å injisere enten virkestoffet eller placebo avhengig av hvilken behandlingsgruppe pasienten tilhørte. Det var to operatører som utførte behandlingen på alle pasientene.

	BTX-group	Placebo-group
Pasienter (n)	13	12
Kvinne/mann (n)	12/1	11/1
Gjennomsnittsalder (\pm s.d.)	41	29
Gjennomsnittlig gapeevne ved start (mm)	38	43
Gjennomsnittlig VAS ved start (0-100)	75	76
Gjennomsnittlig varighet av myalgi-symptomer i måneder	114	79

Tabell 1: Grunnleggende egenskaper ved pasientene (n=25) før behandling med BTX og saltvann (placebo).

Pasientene ble fulgt opp i 1 år. De fikk innkalling hver 3 mnd. for evaluering av variablene og eventuelt reinjeksjon (se tabell 2), i tillegg til at de ble kalt inn 1 mnd etter første injeksjon. Pasientene fikk ingen oppgaver hjemme, og de ble informert om at de ikke skulle gjennomgå annen behandling parallelt med behandlingen de fikk av oss. De mottok heller ikke andre medikamenter (rescue medication), som var viktig for etterlevelse av behandlings-regimet.

TID	Forløpet av studien
0	Første injeksjon
1mnd	Evaluering av variabler
3mnd	Evaluering av variabler og reinjeksjon
6mnd	Evaluering av variabler
9mnd	Evaluering av variabler og reinjeksjon
12mnd	Evaluering av variabler

Tabell 2: Oversikt over injeksjonsperioder i løpet av studien.

Injeksjons teknikk

Ved hjelp av et algometer fant man punktene for injeksjon, 3 punkter på hver side som ble markert med tusj. Pasientene mottok BTX eller saltvann i injeksjonen avhengig av hvilken behandlingsgruppe de tilhørte.

For BTX var det en total dose på 45U (enheter) pr side som ble injisert i m.masster; uni- eller bilateralt, tre punkter à 15U.

Utprøvningspreparat

Aktivt Stoff

- Produktnavn: Xeomin
- Virkestoff: BTX-A.

Inaktivt stoff

- Placebo: 0.9% NaCl



Figur 13: Det aktive stoffet som ble benyttet. (55)

Utprøvningspreparat og placebo ble levert av Desitin Pharma AS ved Eli Lønne. Desitin markedsfører Xeomin på vegne av Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Tyskland.

Algometer

Algometer er et instrument som måler mekanisk smerteterskel for trykk. Apparatet brukes som en objektiv måling på smertefullt trykk i muskler og bindevev. Instrumentet er håndholdt og benytter 1 cm² overflate for kraftoverføring. Algometeret brukes i klinikken for diagnostisering av MFP og for å lokalisere triggerpunkter.

Algometeret kalibreres til 100kPa. Apparatet appliserer trykk mot massetermuskelen avlest i kPa. Pasienten sier ifra når det er smertefullt og vi får registrert smerteterskelen, også omtalt som Pressure-Pain-Threshold (PPT).

Algometerapparatet som ble benyttet var: Somedic algometer.



Figur 14: Illustrasjon av en algometermåling (56).



Figur 15: Algometerapparatet som ble benyttet. Somic algometer. Privat bilde.

Statistiske metoder

For kjønn som er en kategorisk variabel er det utført en Chi/Fishers eksakt test. Der er utført parametriske tester (t-test og parvis t-test) og ikke-parametriske tester (Mann-Whitney/Wilcoxon test) for øvrige variabler. Parvis t-test og Wilcoxon test brukes for sammenligninger innenfor gruppene. De ikke-parametriske testene fungerer som en kontroll da noen av variablene ikke har fullstendige numeriske skalaer. De brukes også for å se om forutsetningene i de parametriske testene har noen betydning for tolkningen.

6.2 Resultater

Det ble ikke funnet noen signifikant variasjon mellom gruppene når det gjelder alder, kjønn og varighet av symptomer på myalgi. BTX-gruppen var i gjennomsnitt 9 år eldre enn placebo-gruppen, så her var det nærmest en signifikant forskjell ($p \geq 0,05$). Begge gruppene hadde også like egenskaper ved oppstart når det gjelder maksimal gapeevne, VAS og PPT.

	BTX-gruppe	Placebo-gruppe	Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (2-tailed)
Pasienter (n)	13	12		
Kvinne/mann (n)	12/1	11/1		
Gjennomsnittsalder i år (\pm s.d.)	38 \pm 14,1	29 \pm 9.5	0.068	0.0502
Varighet av myalgisymptomer i år (\pm s.d.)	8.6 \pm 7.3	6.6 \pm 7.2	0.491	0.336

Tabell 3: Oversikt over alder, kjønn og varighet av myalgi-symptomer samt diskrepans mellom behandlingsgruppene.

6.2.1 VAS (Visuell Analog Skala)

Evaluering av smerte ved hjelp av VAS viste en gjennomsnittlig smertereduksjon fra før behandling og etter 6 mnd, 9 mnd og 12 mnd, for begge gruppene.

		Baseline	n	6 m	n	9 m	n	12 m	n
VAS (\pm s.d.)	Placebo	75 (\pm 10,3)	12	49 (\pm 20,7)	12	47 (\pm 20,6)	10	58 (\pm 24,4)	9
	BTX	75 (\pm 10,3)	13	42 (\pm 24,8)	11	44 (\pm 28,5)	8	38 (\pm 33,6)	8
	Sig. (2-tailed)	0,925		0,477		0,823		0,184	
	ExactSig. (2-tailed)	0,923		0,365		0,745		0,285	

Tabell 4: Endring i VAS fra baseline til 6 mnd, 9 mnd, 12 mnd. P-verdier for variasjon mellom gruppene.

Før behandlingen startet begge gruppene med gjennomsnittlig VAS på 75, som reduseres etter behandling. Begge gruppene viser en drastisk smertereduksjon etter første injeksjon. For de gjennomsnittlige verdiene har BTX-gruppen et stabilt VAS-nivå med synkende trend fra 6-12mnd, mens placebo-gruppen får en liten økning av smerten igjen i den avsluttende perioden, 9-12mnd.

Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom gruppene med hensyn til VAS. Likevel er det interessant å nevne at den største differansen mellom gruppene er ved 12 måneder. BTX-gruppen måler gjennomsnittlig VAS på 38 og placebo på 58.

Pasientenes evaluering av smerte ved søvn viser også en signifikant reduksjon fra før behandling og etter 6 mnd, 9 mnd og 12 mnd. Her ser vi ingen forskjeller mellom gruppene.

6.2.2 Algometer

Ved baseline er det ingen forskjeller mellom placebo og BTX-gruppen.

Algometer-verdiene i kPa, altså pasientens toleranse for trykk (PPT), vise en økning i gjennomsnitt fra før og til etter behandling for begge grupper. For BTX-gruppen fant man en signifikant økning av PPT for m.masseter høyre side fra baseline til 6 mnd ($p < 0,05$). Utenom dette finner vi ingen forskjeller mellom gruppene.

		Baseline	N	6 m	N	Std. avvik	Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (2-tailed)
Algometer masseter høyre side	Placebo	237,9 ($\pm 7,8$)	10	270,1 ($\pm 59,97$)	12	34	0,52	0,82
	BTX	231,6 ($\pm 83,66$)	11	290,1 ($\pm 69,95$)	13	22,8	0,051	0,023*

Tabell 5: Endring i algometerverdiene fra baseline til 6 mnd etter behandling i m.masseter høyre side for BTX-gruppen.

6.2.3 Gapeevne

Helhetlig opplevde begge gruppene en forbedring i gapeevne etter 6mnd.

		Baseline	N	6 m	N	Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (2-tailed)
Gapeevne	Placebo	38 ($\pm 7,8$)	12	46 ($\pm 5,8$)	12	0,042*	0,035*
	BTX	43 ($\pm 9,8$)	13	47 ($\pm 5,8$)	13	0,002*	0*

Tabell 6: Effekt av BTX og Placebo på gapeevne (GE) før og etter 6 mnd behandling.

Gjennomsnittlig økning i gapeevne etter 6mnd var 3,6 mm ($p < 0,05$) for BTX-gruppen og 8,8 mm ($p < 0,05$) for placebo-gruppen, som betyr at det var en signifikant økning av gapeevne i begge gruppene. Vi ser at det er placebo-gruppen som har størst effekt av behandlingen, selv om det ikke er en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

6.3 Diskusjon

6.3.1 Metode

Dette var en randomisert placebokontrollert dobbeltblindet studie som ble utført under kontrollerte forhold på Det Odontologiske Fakultetet ved Universitetet i Oslo. Med hensyn til det lille populasjonsutvalget som ble inkludert i studien, er det vanskelig å trekke noen sikre konklusjoner fra resultatene. Det var strenge krav til deltakerne på grunn av relativt lang oppfølgingstid og jevnlig kontroll. Skjevfordeling av kjønn og en liten aldersforskjell kan også ha påvirket resultatene.

En svakhet ved denne studien var stort frafall i begge gruppene.

I denne studien valgte vi å kun injisere m.masseter. Lee et al. (57) injiserte også bare m.masseter der formålet var å behandle bruksisme. BTX-gruppen hadde signifikant mindre nattlige bruksisme-episoder, og det var signifikant symptombedring for både BTX- og placebogruppen. I dette tilfellet var symptomene stivhet i kjeven. Vi har sett andre studier som undersøkte BTX sin smertelindrende effekt på MFP hvor både m.masseter og m. temporalis ble behandlet. Her fikk pasientene signifikant bedre smertelindring sammenlignet med kontrollene. Eksempler er Baker-Nolan (52) og De la torres Canales (58). I sistnevnte studie ble det argumentert at å kun injisere m.masseter kunne være en svakhet ved studier som så på smertelindring av muskulære TMD-varianter.

Dosen kan også ha innvirkning på resultatene. Dosen vi valgte var basert på Lee. et al (57) sin studie som benyttet seg av 80U i m.masseter og fikk god terapeutisk effekt ved behandling av bruksisme. Vi valgte å øke med 10 enheter for å oppnå bedre fordeling og bedret terapeutisk effekt av injeksjonene, altså 45U ble fordelt i m.masseter på hver side.

Basert på tidligere studier (1, 52) mener vi at dette ikke ville gi økt risiko for pasienten i forhold til bivirkninger, og vi er godt innenfor FDA (The U.S Food and Drug Administration) sin maksdose på 400 U (59). Baker et al. 2017 (52) benyttet også en dose på 90 U, som ble injisert i både m.masseter og m.temporalis og oppnådde god terapeutisk effekt.

Det ble ikke registrert noen bivirkninger eller uønskede hendelser blant våre deltakere.

Når det gjelder algometermålinger er graden av variasjon i selve målingene en sentral faktor for reliabiliteten (60). Selve utførelsen av en algometermåling er en potensiell feilkilde, men standardisering av behandler og regelmessig kalibrering bidrar til å øke målesikkerheten.

Dette blir støttet av Kinser et al. (61) som konkluderte med at algometeret kan ha høy reliabilitet ved å benytte seg av samme undersøker som på forhånd er kjent med apparatet. De konkluderte også med at apparatet stort sett ga valide resultater når de sammenlignet målingene med en kraftplate, som tyder på at det er en nøyaktig metode. I vår studie var det kun en operatør som utførte alle målingene.

6.3.2 Resultater

Resultatene viser at BTX-gruppen opplevde en betydelig smertereduksjon under hele behandlingsperioden. Placebogruppen hadde samme effekt som viser at saltvanns injeksjoner kan være en like effektiv behandling for å redusere subjektive symptomer.

Mot slutten av oppfølgingsfasen økte forskjellen mellom gruppene i favør BTX-gruppen, men fremdeles ikke signifikant. Dette kan trolig gi en liten indikasjon på at BTX har en mer langvarig smertestillende effekt i forhold til saltvannsinjeksjoner.

Algometermålingene viste at BTX-gruppen fikk signifikant økt smerteterskel i høyre m. masseter sammenlignet med kontrollgruppen.

Begge gruppene opplevde økt gapeevne, og placebogruppen hadde en større økning enn BTX-gruppen.

6.3.3 Hensikt

Hensikten med denne studien var å undersøke om BTX kan være et behandlingsalternativ for pasienter med kroniske muskelsmerter i ansiktet som ikke responderer på konvensjonell behandling. Det ble også undersøkt om pasientene opplevde en bedret funksjon ved økning i gapeevne.

I Norge i dag er det allerede mange oralkirurger som bruker BTX ved behandling av TMD-varianter, i tillegg til andre tilstander i hode- og ansiktsregionen (39). Vi har tidligere nevnt at de nåværende godkjente indikasjonene for preparatet er flere tilstander som er assosiert med hyperaktiv muskulatur, men ikke muskelsmerter i ansiktet (48). Vi kan derfor tenke oss at

bruksisme-relatert myalgi og MFP som blant annet kan skyldes overforbruk av tyggemuskulatur vil kunne få god effekt av BTX-behandling.

BTX-injeksjoner i m. masster for behandling av bruksisme ble for første gang rapportert av Van Zandijcke og Marchau i 1990 (62) som kunne vise til god klinisk effekt. Siden har interessen økt, og gjennom årene har det blitt publisert mange forskjellige studier på et stort spekter av nevromuskulære tilstander.

Schwartz et al. (63) fant at BTX var svært virkningsfullt i behandling av TMD-tilstander som er av muskulær årsak, og ved sekundær involvering av kjeveleddet. Dette blir bekreftet av en oversiktsartikkel fra 2022 (1) der det kommer frem at det er hovedsakelig muskulære TMD-varianter som har nytte av BTX-injeksjoner i tillegg til muskulær hypertrofi, mens primære kjeveleddsrelaterte plager hadde dårligere effekt. En annen oversiktsartikkel fra 2013 (64) fant nivå 1 bevis for BTX-behandling av MFP og bruksisme.

En RCT-studie fra 2020 (58) viser at BTX-A er minst like effektiv som stabiliseringskinne for behandling av MFP. Imidlertid, på grunn av doserelaterte bivirkninger, ble det konkludert at konservative behandlinger bør være det første alternativet for MFP. Videre ble det foreslått bruk av lave doser BTX-A hos pasienter som ikke får betydelig smertelindring av konservative behandlingsregime.

6.3.4 Effekt på smerte

Vår studie viste at saltvanns- og BTX-A-injeksjoner kan være like effektive i subjektiv smertelindring av MFP, basert på reduksjon i VAS-score.

Det ble samtidig funnet en signifikant bedret PPT (smerteterskel) i BTX-gruppen i høyre side masseter frem til 6mnd. I denne perioden var pasientutvalget størst. Denne parameteren er i utgangspunktet en mer objektiv smertemåling enn VAS-skalaen. Dette er derfor et interessant resultat. De la Torres Canales (58) fant også signifikant bedret PPT 14 og 21 dager etter BTX-A-injeksjon.

Det er sannsynlig at saltvannsinjeksjoner kan ha en smertelindrende effekt i tillegg til placebo-effekten. En injeksjon er en form for nål-behandling som teoretisk sett kan ha en terapeutisk

effekt i et stramt muskelfiberbånd eller triggerpunkt slik som tørrnåling. Tørr-nåling er et velkjent terapivalg for behandling av MFP, men som på lik linje med BTX ikke har gode nok bevis for å være en del av de nasjonale faglige retningslinjene i behandling av TMD (30). Forskjellen fra denne studien vil være at det ikke deponeres noe væske eller aktivt stoff. Teorien er at det kan bidra til å løse opp muskelfibrene, øke lokal blodtilførsel samt reduksjon av lokal og referert smerte (65).

Selv om det ikke ble signifikant, tyder VAS-scorene på at BTX-gruppen hadde en mer langsiktig smertelindrende effekt sammenlignet med placebogruppen. Her må vi understreke at pasientutvalget er lavere fra 9-12mnd enn fra 6-9mnd som vil påvirke disse resultatene.

Tørrnåling er en metode som skal gi rask men ofte kortvarig smertelindrende effekt, som i vårt tilfelle kan sammenlignes med saltvannsinjeksjonen. Det er blitt fremlagt at BTX vil ha en lengre virkningstid enn slike terapier, og dette kan stemme overens med våre resultater (66). Basert på virkningsmekanismen til BTX og tidligere studier (31, 67), vet vi at maksimal smertelindrende effekt oppnås etter omtrent 10-14 dager, og kan vare i opptil 3 mnd.

En prospektiv studie (68) som så på behandling av leddsmerter med BTX, fant at de som fikk gjentakende påfyll med BTX-injeksjoner faktisk fikk økende varighet av den smertefrie perioden ved hver ny behandling. Dette er en interessant observasjon, men det trengs mer forskning før det kan konkluderes noe.

6.3.5 Effekt på funksjon

Når det gjelder kjeveleddsfunksjon indikerer resultatene at både BTX-gruppen og placebogruppen fikk bedret gapeevne etter 6 måneder. Gjennomsnittresultatene viste at kontrollgruppen faktisk fikk en større økning i gapeevne enn det BTX-gruppen fikk. Her er det varierende resultater i litteraturen. De la Torres Canales (69) fant ingen endring ved 1 mnd oppfølging, men ved 6 mnd oppfølging ble det funnet en større forbedring i gapeevnen hos de som ble behandlet med BTX-A sammenlignet med kontrollgruppen. Nixdorf et al. (70) fant derimot at det var kun placebogruppen som opplevde bedret kjeveleddsfunksjon.

6.3.6 Den bio-psyko-sosiale modellen

Det sosiale og psykiske aspektet ved å få jevnlig oppfølging av en omsorgsfull behandler er også av betydning og må ikke undervurderes. Forfatterne av en oversiktsartikkel i 2022 (1) mente det var for lite fokus på den biopsykososiale modellen blant behandlere av TMD-pasienter. Våre pasienter har hatt bruksisme og MFP-symptomer med en varighet på alt fra 1-25 år. Hvis vi forutsetter at saltvannsinjeksjonen ikke hadde noen annen smertelindrende effekt enn ren placeboeffekt, er det svært interessant hvordan dette kan bidra til å bryte den kroniske smertesyklusen som har vart i så mange år, som vi ser av våre resultater. Dette bekrefter at å bruke god tid på denne pasientgruppen kan være svært nyttig for å bedre symptomer og bidra til økt livskvalitet.

6.3.7 Dose

Det ble ikke registrert noen bivirkninger eller uønskede hendelser i løpet av studien som indikerer at 90 U er en trygg dose. Det er mulig at en høyere dose kunne gitt større utslag på resultatene, men basert på andre studier (1, 58) er dette lite sannsynlig.

For å kunne foreta sikrere konklusjoner oppfordres det til RCT-studier med flere deltakere med algometermålinger så vel som VAS. Det bør inngå injeksjoner både i temporalis- og massetermuskelen, og lengre oppfølging.

6.4 Konklusjon

Oversiktsartikler har konkludert med at BTX kan være en effektiv behandling ved muskulære TMD-varianter, men det har i Norge i dag ikke blitt etablert som en veldokumentert behandlingsmetode ved slike indikasjoner.

Vår studie har vist at saltvanns- og BTX-injeksjoner er likeverdige behandlinger ved kroniske muskelsmerter i ansiktet hos bruksmepasienter som ikke responderer på konvensjonell behandling. Det er også vist at begge metodene kan føre til bedret kjeveleddsfunksjon. Det er mulig at BTX kan ha en mer langvarig terapeutisk effekt sammenlignet med saltvannsinjeksjoner, men dette krever mer forskning med lengre oppfølgingstid og flere deltakere.

7 Referanseliste

1. Delcanho R, Val M, Nardini LG, Manfredini D. Botulinum Toxin for Treating Temporomandibular Disorders: What is the Evidence? *J Oral Facial Pain Headache*. 2022;36(1):6-20.
2. Holck P. Musklene Store Medisinske Leksikon: Store Norske Leksikon; 2021 [updated 07.04.2021. Available from: <https://sml.snl.no/musklene>.
3. Sand OS, Øystein V. , Haug E. Menneskets fysiologi. 2 ed: Gyldendal Akademisk; 2014.
4. Holck P. Sene Store Norske Leksikon2020 [updated 03.03.2021 Available from: <https://sml.snl.no/sene>.
5. OpenStax. Muscle Fibes (large).jpg. 2022. p. Liscensed under CC BY 4.0.
6. Rasmussen M. Myosin. Store Medisinske Leksikon; 2019.
7. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, et al. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Jama*. 2001;285(8):1059-70.
8. Holck P. Tyggemusklene: Store Medisinske Leksikon; 2021 [updated 21.05.2021. Available from: <https://sml.snl.no/tyggemusklene>.
9. Risnes S. Oral anatomi - Myologi. In: UIO, editor.: Universitetet i Oslo; 1992.
10. Shcuenke M SE, Schumacher U, Gilroy A. Figure 5.11, Neurovasculature of the superficial layer of the lateral head. 2. ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2008.
11. Vaskovic J. Lateral pterygoid muscle kenhub.com: Kenhub GmbH; 2021 [updated 19.01.2021. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/lateral-ptyergoid-muscle>
12. Shcuenke M SE, Schumacher U, Gilroy A. Figure 6.10a, Lateral and medial pterygoid muscles. 2. ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2008.
13. Holck P. Nervus trigeminus Store Medisinske Leksikon: Store Norske Leksikon; 2021 [updated 09.03.2021. Available from: [https://sml.snl.no/nervus trigeminus](https://sml.snl.no/nervus_trigeminus).
14. Shcuenke M SE, Schumacher U, Gilroy A. Figure 8.7, Trigeminal nerve. New York: Thieme Medical Publishers; 2008.
15. Risnes S. Oral anatomi - Nevrologi. In: UIO, editor.: Universitetet i Oslo; 1992.
16. Risnes S. Oral anatomi - Angiologi. In: UIO, editor.: Universitetet i Oslo; 1992.
17. Shcuenke M SE, Schumacher U, Gilroy A. Figure 8.5b, Maxillary artery. 2. ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2008.
18. Sendic G. Medial Pterygoid Muscle Kenhub: Kenhub GmbH; 2021 [updated 09.11.2020. Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/medial-ptyergoid-muscle>.
19. Jørum E. Assessment of neuropathic pain. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(19):2652-4.
20. Pocock GR, Christopher D. Richards, David A. . *Human Physiology*. Fith ed. Oxford: Oxford University Press; 2018.
21. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6-27.
22. Wright EFN, Sarah L. . Management and Treatment of Temporomandibular Disorders: A Clinical Perspective. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 2013;17(4).
23. Abakken L. Myalgi 2018 [Available from: <https://sml.snl.no/myalgi>.
24. Bearn L, Rothrock R, King L. Evidence against Trigger Point Injection Technique for the Treatment of Cervicothoracic Myofascial Pain with Botulinum Toxin Type A. *Anesthesiology*. 2005;103(2):377-83.
25. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell & Simons' Myfascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual: Williams & Wilkins; 1999.

26. Shah JP, Thaker N, Heimur J, Aredo JV, Sikdar S, Gerber L. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM&R*. 2015;7(7):746-61.
27. Tantanatip A, Chang KV. Myofascial Pain Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
28. Chou LW, Hsieh YL, Kuan TS, Hong CZ. Needling therapy for myofascial pain: recommended technique with multiple rapid needle insertion. *Biomedicine (Taipei)*. 2014;4(2):13.
29. Kuklina N, Alme A, Soosai J. Generell veileder i pediatri; 15.8 Søvnsrelatert bruksisme Helsebiblioteket.no2019 [updated 01.01.2019. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri?key=264139&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=11821&fbclid=IwAR0IV8IFhxnR1z1teCtQcflLLHp9I7tXxYw6QJhPQ0zTwnnmbzKaGXnXNnw>.
30. Helsedirektoratet. 5. Behandlingstiltak ved TMD Helsedirektoratet.no2016 [updated 21.11.2016. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/temporomandibulaer-dysfunksjon-tmd/behandlingstiltak-ved-tmd>.
31. Graboski CL, Gray DS, Burnham RS. Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: a randomised double blind crossover study. *Pain*. 2005;118(1-2):170-5.
32. Sugiyama H. Clostridium botulinum neurotoxin. *Microbiological Reviews*. 1980;44(3):419-48.
33. Carruthers A. Botulinum toxin type A: history and current cosmetic use in the upper face. *Dis Mon*. 2002;48(5):299-322.
34. Murray, Rosenthal, Pfaller. *Medical Microbiology*: Elsevier; 2016.
35. Kobberstad M. Botulinumtoksin: Store Norske Leksikon; 2019 [updated 13.12.2019. Available from: <https://snl.no/botulinumtoksin>.
36. Spillum BJ. Botulisme: Store medisinske leksikon; 2020 [updated 16.12.2020. Available from: <https://sml.snl.no/botulisme>.
37. Lim C, Granger J, Porter M. SERS Detection of Clostridium botulinum Neurotoxin Serotypes A and B in Buffer and Serum: Towards the Development of a Biodefense Test Platform. *Analytica Chimica Acta: X*. 2018;1:100002.
38. FJ. E. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *Journal of Neural Transmission*. 2008;115(4):559-56.
39. Øyri H, Skjelbred P, Olsen-Bergem H. Botulinumtoksin - en oversikt over mulige bruksområder innen oral og maxillofacial kirurgi. *Tannlege Tidende*. 2012.
40. Coté TR MA, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;53(3):407-15.
41. Harvey AL SJ, Bradley RJ. Presynaptic toxins. *International Review of Neurobiology*. 1990;32:201-39.
42. Ahnert-Hilger G BH. Molecular aspects of tetanus and botulinum neurotoxin poisoning. *Progress in neurobiology*. 1995;46:83-96.
43. Borodic G JE, Goodnough M. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, problems with available materials. *Neurology*. 1996;46:26-9.
44. Rosales RL AK, Takenaga S. Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve*. 1996;19:488-96.
45. Coggeshall R. Fos, Nociception and the Dorsal Horn. *Progress in neurobiology*. 2006;77:299-352.
46. Escher CM, Paracka L, Dressler D, Kollwe K. Botulinum toxin in the management of chronic migraine: clinical evidence and experience. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017;10(2):127-35.
47. Hallett M. Explanation of timing of botulinum neurotoxin effects, onset and duration, and clinical ways of influencing them. *Toxicon*. 2015;107:64-7.

48. Legemiddelhåndbok N. L6.5.2 Botulinumtoksin: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2018 [updated 01.09.2020. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L6.5.2/Botulinumtoksin>.
49. Meland SI. Tror botox kan hjelpe mot ansiktssmerter 2019 [updated 10.05.2019. Available from: <https://forskning.no/medisinske-metoder-ntnu-partner/tror-botox-kan-hjelpe-mot-ansiktssmerter/1333320>.
50. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies--therapeutic consequences. *Exp Neurol*. 1997;147(1):96-102.
51. Ferrante FM, M.D., Bearn, Lisa, Rothrock, Robert Evidence against trigger point injection technique for treatment of cervicothoracic myofascial pain with botulinum toxin type A. *Anesthesiology*. 2005;103(2).
52. Baker JS, Nolan PJ. Effectiveness of botulinum toxin type A for the treatment of chronic masticatory myofascial pain: A case series. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(1):33-9.
53. American Academy of Sleep Medicine C. Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. . American Academy of Sleep Medicine. 2001.
54. Legeforening DN. VAS skala stor. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening*; 2022.
55. Ukjent. Xeomin 100U 1 vial. profyfiller.com: ProfyFiller; 2022.
56. Ukjent. Baseline Dolorimeter with Circular Probe, 5 Pound. Ninelife.no2022.
57. Lee S. Effect of Botulinum Toxin Injection on Nocturnal Bruxism. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2010;89.
58. De La Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM, Vieira Peroni L, Farias Gomes A, Sánchez-Ayala A, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. *Toxins*. 2020;12(6):395.
59. Chiu SY. High-dose Botulinum Toxin Therapy: Safety, Benefit, and Endurance of Efficacy. Tremor and Other Hyperkinetic Movements. 2020;10.
60. Carter RL, J Domholdt, E. *Rehabilitation research; principles and applications*. 4th ed. ed: Elsevier Saunders; 2011.
61. Kinser AM SW, MH S. Reliability and validity of a pressure algometer. *J Strength Cond Res*. 2009.
62. Van Zandijcke M, MM M. Treatment of bruxism with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990.
63. Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain*. 2002;18(6 Suppl):S198-203.
64. Persaud R, Garas G, Silva S, Stamatoglou C, Chatrath P, Patel K. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Reports*. 2013;4(2):1-9.
65. Johnson K. On pins and needles; Just what is dry needling? Mayo Clinic Health System2017 [Available from: <https://www.mayoclinichealthsystem.org/hometown-health/speaking-of-health/on-pins-and-needles-just-what-is-dry-needling>.
66. Smith J AJ, M R. Botulinum toxin in pain management of soft tissue syndromes. *The Clinic Journal of Pain*. 2002.
67. Nigam PK, A N. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol*. 2010.
68. Singh JA. Use of botulinum toxin in musculoskeletal pain. *F1000Research*. 2013; 2.
69. De La Torre Canales G, Câmara-Souza, M.B., Poluha, R.L., De Figueredo, O.M.C., Nobre, B.B.D.S., Ernberg, M., Conti, P.C.R., Rizzatti-Barbosa, C.M. Long-Term Effects of a Single Application of Botulinum Toxin Type A in Temporomandibular Myofascial Pain. *Toxins*. 2022;14.
70. Nixdorf DR, Heo G, Major PW. Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain*. 2002;99(3):465-73.

