

Universitetet i Oslo

Prosjektoppgave, profesjonsstudiet i medisin

11. semester, vår 2013

Veileder: Prof. Per Brodal



Triggerpunkt

Fenomenologi og klinisk relevans

Peter Erik Petersen

Kull V-08

UiO : Det medisinske fakultet

INNHOLDSFORTEGNELSE

ENGLISH SUMMARY	- 3 -
INTRODUKSJON	- 3 -
OPPGAVENS MÅL	- 4 -
METODE	- 4 -
DEL I:	- 5 -
FENOMENOLOGI	- 5 -
Begrepsavklaringer	- 5 -
Hvilke diagnosekriterier er gjeldende pr i dag?	- 5 -
Definisjoner basert på artikkelsøk	- 6 -
I klinisk praksis	- 7 -
Konklusjon fenomenologi	- 8 -
ETIOLOGI OG PATOFYSIOLOGI	- 9 -
Hypoteser basert på litteratursøk	- 9 -
Generelle betraktninger	- 10 -
Perifere mekanismer	- 11 -
Sentrale mekanismer	- 15 -
Kombinasjon av perifere og sentrale mekanismer	- 15 -
Konklusjon etiologi og patofysiologi	- 16 -
DEL II	- 17 -
DISKUSJON	- 17 -
Hvorfor ømt?	- 17 -
Hvorfor knuter?	- 17 -
Hvorfor slik distribuert?	- 17 -

Hva består knutene av?	- 18 -
REFLEKSJONER	- 18 -
Reproduserbarhet/validitet?	- 18 -
Sekke diagnose	- 18 -
Konklusjon	- 19 -
APPENDIKS I	- 20 -
LOKALE FORANDRINGER I VEVET	- 20 -
Endringer i muskelceller	- 20 -
Endringer i bindevev	- 20 -
Endringer i immunologiske prosesser	- 20 -
Kombinasjon av ovenstående	- 20 -
APPENDIKS II	- 22 -
SENTRALE MEKANISMER - SMERTEFYSIOLOGI	- 22 -
Fysiologiske prosesser ved sentral sensitivering	- 22 -
Økt eksitabilitet av nociseptorer	- 23 -
Sentral disinhibering	- 23 -
Åpning av ineffektive eller tause synapser	- 23 -
Metabolske endringer	- 24 -
Endret genekspressjon i postsynaptiske nevron	- 24 -
Reset-fenomen	- 25 -
REFERANSER	- 26 -
LITTERATURHENVISNINGER	- 28 -

English summary

The main aim of this paper is to investigate the phenomenology and pathophysiology of trigger points. I start by a description of how the concept is defined in relation to scientific research and clinical use. Through electronic search in databases such as PubMed, Cochrane and UpToDate I have extracted relevant research papers on this topic. I have also looked into existing, authoritative literature in this field. In addition to this, I have interviewed a clinician who works in this area on a daily bases to get an understanding of how trigger points are diagnosed in the clinic.

The outcome of this study reveals that, while there is good empirical evidence that trigger points exist, there is limited consensus with respect to diagnostic criteria. Neither is there a common understanding of the etiology and pathophysiology of trigger points. Several theories exist, but none seems to meet the criteria of a well-founded scientific understanding. Still, the etiology of pain in trigger points is not known, but it seems likely that central sensitization plays a key role.

Further research is needed to test the validity and reliability of the criteria for diagnosing trigger points as they are used today, in order to achieve a common platform for clinical use. Further investigation into the pathophysiological mechanism is also needed in order to reach a thorough understanding, which is a prerequisite for effective treatment.

Introduksjon

I denne oppgaven vil jeg se nærmere på begrepet *triggerpunkt* som uttrykk for muskulære plager og myalgier. Grunnen til at jeg ønsker å gå inn på dette temaet er at muskulære plager har høy prevalens i allmennpraksis, samt at det gjerne inngår i symptombilder med til dels invalidiserende og lite forståtte lidelser. Riktig diagnostisering og derigjennom adekvat behandling er erfaringsmessig en utfordring i denne pasientgruppen, noe som kan frustrere både lege og pasient. Dette er de klassiske *crux medicorum*, de pasientene som stadig vender tilbake til allmennlegen med sine plager, men som tilsynelatende aldri blir bra. Resultatet blir ikke sjeldent at legen inntar en avvisende holdning og pasienten sitter igjen med en følelse av ikke å ha en «ordentlig» sykdom, å ligge helsevesen og samfunn til byrde, eller til og med følelsen av at han/hun har «innbilte» plager.

Vi har her å gjøre med en stor pasientgruppe med til dels kroniske lidelser, som representerer en betydelig del av det totale sykemeldingsfraværet i Norge (C. Ihlebæk et al., 2004). I tillegg til det samfunnsøkonomiske aspektet, er det et stort potensial for bedret livskvalitet hos disse pasientene (quality of daily living) hvis man kunne oppnå en bedre forståelse av de underliggende sykdomsmekanismene, og derigjennom tilby bedre behandling.

Det er med andre ord mye å hente i å vinne dypere innsikt i denne typen tilstander, både hva gjelder sosialøkonomiske og menneskelige aspekter.

«Vi står overfor en stor utfordring når det gjelder tilbudet til en av de største pasientgruppene her til lands – personer med kroniske smerter i muskel- og skjelettsystemet der bildediagnostikk og blodprøver ikke avslører noen klar organisk årsak. Fagfeltet forstyrres ytterligere av at mangelen på enighet om smertens natur har medført mange navn på tilstanden, for eksempel «sammensatte lidelser», «kronisk muskelsmertesyndrom», «fibromyalgi», «bløtdelsrevmatisme», «kronisk uspesifikk ryggsmerte», «myalgi» eller det internasjonalt brukte «myofasiell smerte» (Wigers og Finset, 2007).

Oppgavens mål

Jeg vil først undersøke hva som ligger i begrepet triggerpunkt rent fenomenologisk og om mulig finne en konkret klinisk definisjon. I tillegg vil jeg undersøke hvilke årsaker og patofysiologiske prosesser som antas å ligge bak dette mulige fenomenet.

Det blir viktig å se om det finnes en konsensus i forhold til innhold og klinisk bruk av dette og beslektede begreper, både i litteraturen og i klinisk praksis. Dette bl.a. fordi triggerpunkt inngår som direkte diagnostisk kriterium - og ofte som eneste objektive *funn* - for enkelte tilstander, som for eksempel fibromyalgi. Det vil derfor være interessant å se på holdepunktene for at triggerpunkter er reelle fenomener og hvilke kriterier som brukes når de identifiseres. Først da kan man si noe om reproduserbarhet med henhold til funn og om de således har klinisk validitet som diagnosekriterium.

Metode

Materialet er basert på elektroniske søk i PubMed, Cochrane og Google Scholar med søkeordene "tender points", "trigger points", "myofascial trigger point syndrome", m.fl. Videre har jeg med tilsvarende søkeord gjort elektroniske søk spesifikt i tidsskriftene "Pain", "Lancet", "New England Journal of Medicine", "British Medical Journal" og "The Journal of the American Medical Association". Det er bare søkt etter engelskspråklige artikler.

Av 492 mulig relevante artikler, var det 48 som lå innenfor det relativt snevre kriterium som danner grunnlag for denne oppgaven. Av disse 48 har jeg gjort et skjønnsomt utvalg basert på spesifikk relevans i artiklenes "Abstract", samt publiseringsdato og hvilke tidsskrifter de er publisert i. Dette ga et "netto utbytte" på 23 artikler, som alle er nærmere gjennomgått i sin helhet.

Videre har jeg intervjuet en kliniker med relevant erfaring med pasienter som har denne type symptomatologi for å finne ut hvordan hun bruker begrepene i praktisk klinisk arbeid og om de er konsistent med de definisjoner som fremgår av litteraturen.

Så godt som samtlige undersøkte artikler har referanser til boken *Myofascial Pain and Dysfunction, The Trigger Point Manual* av Travell og Simons, som synes å være et standardverk innen temaet triggerpunkt og myofasiell smerte internasjonalt (Tough et al

2007). Derfor ser jeg det som naturlig å gå gjennom utvalgte temaer som omhandles i denne boken, og særlig i forhold til definisjoner og etiologi.

DEL I:

Fenomenologi

Et av målene ved denne oppgaven er som nevnt å utforske fenomenologien rundt begrepet triggerpunkt. I det følgende vil jeg se på ulike begreper som benyttes i denne sammenheng og hva som legges i disse begrepene blant forskere og klinikere. Videre vil jeg se om det fenomenologiske innholdet i begrepet «triggerpunkt» er vitenskapelig fundert, og om det eksisterer en generell enighet om hvordan begrepet brukes.

Begrepsavklaringer

Det hersker en viss begrepsforvirring rundt palpasjonsfunn ved uklare smertetilstander, og en avklaring vil derfor være på sin plass.¹

myofascial trigger point	et hyperirritabelt punkt i en skjelettmuskel som er assosiert med en palpabel nodulus i et "taut band"
taut band	båndformet område som strekker seg fra et triggerpunkt til muskelfestet; stramt bånd
ømme punkter	norsk for tender point
triggerpunkt	norsk for trigger point
tender point	blir brukt synonymt med trigger point
muskelknute	folkelig uttrykk, kan referere til både triggerpunkt og myom
myom	godartet svulst av muskelvev, grunnet celleproliferasjon

Tabell 1

Det er altså definisjonen under myofascial trigger point som er den aktuelle i denne sammenhengen, og i denne oppgaven kommer jeg fortrinnsvis til å bruke den norske formen «triggerpunkt».

Videre må det nevnes at det skilles mellom to hovedtyper av myofascielle triggerpunkter, nemlig sentrale triggerpunkter og endettriggerpunkter (attachment trigger point). Endettriggerpunkt sitter enten i overgangen mellom muskel og sene eller i overgangen mellom sene og benvev og kan utgjøre en sentral del av sykdomsbildet ved entesopati (betennelse i senefester).

Hvilke diagnosekriterier er gjeldende pr i dag?

The American College of Rheumatology gjennomførte i 1990 en studie for å utvikle kriterier for en entydig klassifisering av fibromyalgi (Wolfe et al. 1990). I denne studien ble Tender Points evaluert på følgende måte:

¹ De engelske betegnelsene er basert på Travell og Simons (Travell and Simons, 1998).

Tender points were evaluated by palpation with the pulp of the thumb or the first 2 or 3 fingers, at a pressure of 4 kg. This level of pressure was determined by having examiners palpate the cork end of the dolorimeter and observing the effort required to reach the 4-kg mark.

Ut ifra graden av palpasjonssmerte ble så hvert enkelt triggerpunkt gradert etter en visuell analog skala fra 0-4, og ble deretter definert som patologisk eller ikke.

The following scoring system for grading the severity of tender points was used: 0 = no pain; 1 (mild) = compliant without grimace, flinch, or withdrawal; 2 (moderate) = pain plus grimace or flinch; 3 (severe) = pain plus marked flinch or withdrawal; 4 (unbearable) = patient "untouchable", withdraws without palpation.

Som ellers når det gjelder å gradere smerte er man henvist til (subjektiv) rapportering fra pasientens side, med alle de usikkerheter det fører med seg i forhold til reproducerbarhet. Fortsatt er det disse diagnosekriteriene til American College of Rheumatology som benyttes internasjonalt for å definere patologiske triggerpunkt i forhold til diagnosen fibromyalgi, jfr. Norsk elektronisk legehåndbok:

Diagnosekriteriene til American College of Rheumatology ble etablert i 1990 og senere justert i 1996, og de brukes globalt innen forskning.[...]Diagnostiske kriterier: trykkømhets med smerteopplevelse ved inntil 4 kg trykk med fingertupp på minst 11 av følgende 18 tender points (9 bilaterale).[...]

Som man ser har man her å gjøre med et diagnosekriterium med potensielle feilkilder både hos undersøker og pasient, og kriteriene synes i det hele tatt å være både tilfeldig valgt og bære preg av lav reliabilitet. På toppen av dette kommer også det faktum at man ennå ikke har funnet en *entydig* vitenskapelig forklaring på hva et triggerpunkt faktisk er.

Definisjoner basert på artikkelsøk

I et forsøk på å få en oversikt over hvilke definisjoner som brukes, og hvor konsistent de blir brukt, gikk jeg gjennom noen av de artiklene jeg har undersøkt og som definerer kriterier for diagnostisering av triggerpunkt.

Jeg har satt opp resultatet i følgende tabell:

	T&S	White et al*	ACR**	Gerwin et al	Mense 2011 ²
Nodusus	X		X		X
Taut band	X	X		X	
Trykkømhets	X	X			X
Smerte uten ytre påvirkning					X
Referert smerte	X	X		X	X
Smerte ved 4 kg trykk			X		
Twitch response	X			X	X

² I en artikkel fra 2011 fremholder Mense at det er forskjeller mellom «myofascielle triggerpunkt» og «tenderpoints» (sistnevnte ses etter hans definisjon i forbindelse med fibromyalgi). I tabellen over gjengis hans definisjon på myofascielle triggerpunkt.

Vedv. elektrisk aktivitet	X	X			
Nedsatt leddutslag		X		X	
Svakhet uten atrofi				X	
Autonome symptomer				X	

Tabell 2

Som man ser er det begrenset sammenfall av diagnosekriterier blant forfattere og forskere som utgjør autoriteten på dette feltet. Problemet er spesielt knyttet til det faktum at man mangler objektive tester som kan gi funn av patognomonisk art.

Forskere har forsøkt å dokumentere forandringer i muskulaturen med ulike undersøkelsesmetoder, som for eksempel MR, ultralyd og biopsier (mer om dette senere). Forsøk og testing med disse metodene har imidlertid ikke ført frem til noen «gullstandard» for diagnostisering av triggerpunkt. Det hele forblir uklart, og man er fremdeles henvist til subjektive tester som beskrevet av The American College of Rheumatology.

Tough og medarbeidere publiserte i 2007 en metaanalyse hvor de systematisk gjennomgikk 93 forskningsrapporter som inneholdt diagnosekriterier for triggerpunkt (tabell 3). Her fant de at av de seks mest brukte kriteriene, var det ingen som inngikk i mer enn to tredeler av publikasjonene. Kombinasjonen av kriterier viste seg også å være inkonsistent.

De konkluderer med at det fremdeles er begrenset konsensus blant klinikere når det gjelder diagnosekriterier. De etterlyser også «greater transparency in research papers on how a case of MTrPs [myofascial trigger points] is defined» (Tough et al, 2007).

Criteria	No. Papers Explicitly Stating Criterion's Use	No. Papers Implying Criterion's Use	Total
Tender spot (or nodule) in a taut band	39	21	60 (65%)
Patient pain recognition on tender spot palpation	36	13	49 (53%)
Predicted pain referral pattern (according to Travell and Simons ¹⁰⁵)	28	21	49 (53%)
Local twitch response on muscle palpation	28	13	41 (44%)
Limited range of movement	18	2	20 (22%)
Tender spot (without taut band)	11	2	14 (15%)

Tabell 3

I klinisk praksis

Triggerpunktbehandling

For å undersøke nærmere hvordan begrepet triggerpunkt brukes i klinisk praksis, besøkte jeg fredag den 21. oktober 2011 en terapeut som til daglig driver med det hun selv refererte til som triggerpunktbehandling. Hun er utdannet homeopat, og har videreutdannet seg innen feltet som omfatter behandling av muskelknuter, stramme muskler, muskelsmerter, muskelspenninger, o.l.

På direkte spørsmål forklarer hun at så vidt henne bekjent finnes det ikke et sett av objektive definitoriske kriterier for å fastslå at her foreligger det en muskelknote/triggerpunkt, eller her foreligger det ikke. Hun forklarer videre at diagnostisering av triggerpunkter i all hovedsak er en terapeutferdighet som bokstavelig talt ligger i fingrene, og som er basert på klinisk erfaring.

Symptomene som hennes pasienter presenterer med går typisk i retning av myalgier, spenninger, hodepine, nedsatt leddutslag, mm. Jeg var med under en pasientundersøkelse, og fikk kjenne på det hun definerte som stramme bånd og muskelknuter. (Hun brukte «muskelknote» og «triggerpunkt» litt om hverandre, som synonyme begreper.) Det var selv for mine utrenede fingre lett å identifisere begge typer strukturer, og det var lett å skjønne rasjoalet bak betegnelse, rent semantisk sett. Med andre ord, det er ikke vanskelig å

forstå at dette er noe kursede behandlere kan forholde seg til som en form for ryggmargskompetanse, og være komfortabel med det, uten at det foreligger et «akademisk» definert sett av diagnosekriterier de kan støtte seg på i bunn.

Det er imidlertid ikke helt uproblematisk å jobbe på denne måten, med mangel på objektive kriterier. «Validitet» og «reliabilitet» er kjente mantra i dagens evidensbaserte medisin. De lidelsene hvor triggerpunkt inngår som diagnostiske kriterier rammer en stor gruppe pasienter med til dels kroniske, invaliderende plager. Hvordan skal en sikre at pasienter i ulike landsdeler – og i ulike land, for den saks skyld – skal få samme behandling og likeverdige trygdeytelser hvis man ikke er på det rene med diagnosekriteriene og hvis identifisering av triggerpunkt baserer seg på en individuell forståelse hos den enkelte terapeut?

På den annen side vil alternative behandlingsformer som ikke baserer seg på evidensbasert medisin risikere å havne i miskreditt – selv om den behandlingen de tilbyr skulle være adekvat og med god pasientrapportert tilfredshet. Dette er uheldig av flere grunner. Åpenbart kan det føre til at behandlingstrengende pasienter ikke får et optimalisert behandlingstilbud i forhold til hva som faktisk finnes, eller at de som får behandling ikke får dette dekket gjennom eksisterende trygdeytelser. Videre vil denne type praksis – som kanskje ikke er helt i tråd med skolemedisinens strenge regler for evidens – være med å opprettholde gapet mellom tradisjonell skolemedisin og ulike typer alternativ medisin. Uten å gå nærmere inn på dette vil jeg mene at det burde være i pasientenes beste interesse å gjøre flest mulig effektive behandlingsalternativ tilgjengelig for den enkelte pasient og de enkelte lidelser.

Tilbake tilbehandlingen av pasienten med muskelspenninger. Etter å ha lokalisert stramme bånd og muskelknuter på *typiske steder*, i dette tilfellet øvre del av trapezius, supraspinatus og fremre del av deltoideus, alle bilateralt, ble pasienten behandlet. Behandlingen bestod i å stikke nåler inn i det aktuelle området, nærmest mulig den hevelsen som utgjorde selve muskelknuten eller også i det stramme båndet. Hun brukte tørre nåler, som brukes ved akupunkturbehandling. Etter å ha perforert huden, stakk hun nålen gjentatte ganger inn i muskelvevet, og endret vinkelen på nålen hver gang slik at hun på den måten dekket et større område. Målet var å utløse en «twitch» i umiddelbar nærhet av den affiserte strukturen. Ifølge henne var denne twitchen et *conditio sine qua non* for å få effekt av behandlingen og slik få opplevelsen av en muskelavspenning. Muskelknuten ville faktisk relativt raskt gå tilbake i størrelse, og ved lett massasje over knuten etter behandlingen kunne man straks kjenne at den var mindre. Pasienten rapporterte at i tillegg til å kjenne twitchen, eller en rask serie av påfølgende twitcher (som en sterk fascikulasjon), kjente hun noe som hun beskrev som en elektrisk utladning. Det minner om den sensasjonen man kjenner når man tar på et elektrisk gjerde. Dette kjente hun både helt lokalt rundt nålestikket, men også lenger unna. For eksempel kunne hun kjenne det distalt i overekstremiteten da hun ble stukket i deltamuskelen.

På direkte spørsmål om hva denne «elektriske impulsen» bestod i fikk jeg forståelse av at det var ufullstendig kjent i det miljøet hun hadde sin utdanning fra. Men hun hadde fått det forklart med at det ligger en elektrisk impuls opplagret i muskelen, og at denne blir utløst idet man «punkterer» spenningsfokuset, det være selve muskelknuten eller i det stramme båndet rundt.

Ut ifra min egen forståelse av fysiologiske prosesser, og etter samtale med nevrofysiologer ved institutt for basalfag, UiO, vil en slik elektrisk impuls ikke springe ut ifra eller oppstå i muskelvev, men snarere være et resultat av mekanisk stimulering av en nerve. I så fall vil konklusjonen være at nålen treffer en nervebunt inneholdende motoriske og sensoriske nerver til/fra den aktuelle muskel, og at en mekanisk stimulering av disse utløser både en kontraksjon (twitch) og en sensorisk opplevelse. I så fall kunne prinsippet bak denne behandlingen være mer forenelig med teorien rundt *reset-fenomenet*. (Se nedenfor.)

Konklusjon fenomenologi

Uavhengig av hypotese eller metodevalg vil jeg etter denne gjennomgangen likevel si det er grunn til å akseptere at fenomenet triggerpunkt er en realitet, og at det dreier seg om distinkte områder i musklene som er mer øm enn andre og som har fastere konsistens. Ulike undersøkere bruker imidlertid ulike kriterier for å identifisere triggerpunkter. At fenomenet er har vist seg så vanskelig å definere – selv blant forskere og klinikere – er i seg selv en alvorlig hindring for videre vitenskapelig utforskning av fenomenet.

Etiologi og patofysiologi

Hypoteser basert på litteratursøk

Som nevnt har teoriene som presenteres i bøkene til Travell og Simons nærmest vært regnet som autorativ innen dette feltet, og deres «integrated trigger point hypothesis» har vært rådende i innarbeidet litteratur.

The integrated trigger point hypothesis

Etter å ha drøftet ulike forklaringsmodeller, blir Travell og Simons stående med den modellen de kaller den *integrerte triggerpunkthypotese*, som sier at triggerpunkt har utspring i en nevromuskulær dysfunksjon i motoriske endeplater på ektrafusale muskelfibre. Denne hypotesen er basert på to ulike og uavhengige undersøkelser: en elektrodiagnostisk og en histopatologisk.

«Our current understanding of TrPs results from the convergence of two independent lines of investigation, one electrodiagnostic and the other histopathological. Fitting together the lessons from each leads to an *Integrated Hypothesis* that appears to explain the nature of TrPs. It is now becoming clear that microscopic loci of intense abnormality are scattered throughout the nodule. The TrP is like a nest of hornets that contains multiple minute sources of intense trouble. The critical TrP abnormality now appears to be a neuromuscular dysfunction at the motor endplate of an extrafusale skeleton muscle fiber, in which case myofascial pain caused by TrP would be a neuromuscular disease.”(Travell og Simons, 1998)

Et sentralt punkt i den integrerte triggerpunkthypotesen er det de kaller *energikrisehypotesen*. Den patofysiologiske prosessen, ifølge Travell & Simons, består av følgende trinn:

1. en «utløsende hendelse» medfører en vedvarende kontraksjon *som ikke har sitt opphav i et aksjonspotensial* pga dysfunksjonelle nevromuskulære synapser
2. de involverte muskelfibrene relakseres ikke da det oppstår en lokal energikrise som hindrer kalsium i å pumpes tilbake til sarkoplasmatiske retikulum
3. den lokale kontraturen danner en palpabel knute, og i forlengelsen av denne kan det oppstå et stramt bånd
4. sensitivisering av nociceptorer gjør at knuten blir overfølsom for mekaniske stimuli samt at den kan utløse smerteopplevelse uten ytre påvirkning

De konkluderer med at essensen av et triggerpunkt er en region med mange dysfunksjonelle endeplater.

Dysfunctional endplate region

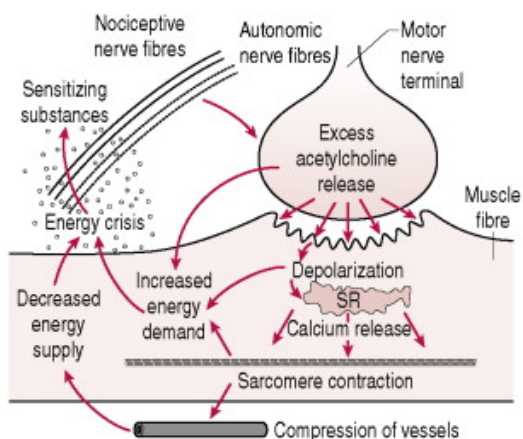


Fig 3. Dysfunksjonelle endeplater.

Når det gjelder selve etiologien bak dette («utløsende hendelse»), så er Travell og Simons mer uklare. Det eneste de nevner i så måte er mekanisk misbruk av muskler (og da særlig hos utrente), traumer eller frigivelse av så små mengder acetylkolin i den nevromuskulære synapsespalten at det i seg selv ikke var nok til å utløse en muskelkontraksjon (miniaturplatepotensial), men altså nok til å skape en spenningstilstand rundt en ansamling nevromuskulære synapser.

The Cinderella hypothesis

Denne teorien bygger på at det ved submaksimal muskelaktivitet er type 1 muskelfibre som først blir rekruttert og som må holde ut lengst under vedvarende statisk belastning. Disse «Cinderella-fibre» vil bli overbelastet og over tid settes under metabolsk stress. Dette kan føre til skade på muskelfibrene, forstyrrelse i kalsiumhomøostasen og over tid – i følge hypotesen – til utvikling av ømme punkter i muskulaturen.

Som motargument mot Cindarellahypotesen kunne man anføre at type 1-fibre jo nettopp er spesielt utstyrt for å tåle langvarig arbeid med lav intensitet. Det finnes også mekanismer som beskytter mot for høy frekvens av aksjonspotensialer fra motonevronene (Brodal, 2010). Et annet problem ved denne hypotesen er at den ikke forklarer lokalisasjon og begrenning av triggerpunktene.

Generelle betraktninger

Utgangspunktet er at en sentral muskelknode/triggerpunkt faktisk er et påvisbart fenomen, og at det helt løselig dreier seg om en endring i muskelen som gjør at det oppstår en palpabel hevelse og økt fasthet/spenning. Denne vevsendringen kan være

- strukturell i anatomisk forstand og omfatte bindevev i og rundt muskelen,
- funksjonell og skyldes endret spenning i det kontraktile apparat i muskelcellen,

- inflammasjon som skaper ødem og opphopning av celler i interstitiet uten direkte strukturelle endringer av vevet førøvrig

Slike lokale vevsendringer kan man se for seg skyldes perifere forhold rundt det affiserte stedet, sentrale mekanismer som også påvirker musklene lokalt eller en kombinasjon av perifere og sentrale mekanismer.

Perifere mekanismer

Strukturelle

Strukturelle endringer kan tenkes forårsaket av fibrosedannelse med arrvev. Arrvevet kunne utgå fra bindevevet mellom muskelcellene og rundt bunter av muskelceller, eller fra muskelfascien. Uansett må det da være forutgått av vevsskade og medfølgende inflammasjon. En vevsskade kan være endogen eller eksogen (vevsinvasiv). Det er ingenting rundt fenomenet triggerpunkt som peker på vevsinvasjon som fellesnevner. En endogent oppstått vevsskade/-irritasjon med påfølgende inflammasjon kunne derimot være en mulig forklaring, for eksempel som følge av lokalt virkende kjemiske irritanter eller hypoksi.

Morfologiske avvik

I artikkelen med tittelen «MR Imaging of Muscle and Tender Points in Fibromyalgia» av Kravis et al. (1993) har man utført MR-undersøkelser av triggerpunkt hos pasienter med fibromyalgi for å se om det fantes noen form for morfologiske avvik. De undersøkte 14 pasienter; 3 menn og 11 kvinner, alle mellom 25 og 51 år. Resultatmessig finner de ingen vevsanomalier i form av ødem eller inflammatoriske foci. De fant heller ingen tegn til forkalkning i muskelstrukturer, endrede fettvevsformasjoner eller fibrose. De konkluderer med at det var vanskelig å finne holdepunkter for skjelettmuskelpatologi hos pasienter med fibromyalgi.

Histopatologiske forandringer

I artikkelen av Bengtsson et al. (1986) med tittelen «Muscle Biopsy in Primary Fibromyalgia» har man gjort in vivo-biopsier med tanke på histopatologiske og histokjemiske forandringer i triggerpunkter (se også Appendiks I, "Lokale forandringer i vevet"). Her fant man patologiske forandringer i nær halvparten av biopsiene (35 av 77). Dette ble vurdert opp mot 17 biopsier fra en kontrollgruppe uten symptomer. Forandringene bestod bl.a. i degenerasjon, regenerasjon, inflammatoriske infiltrat, «ragged red fibres» og «møllspiste» muskelfibre. Man konkluderte her med at de patologiske forandringene kunne skyldes hypoksi og derav følgende lave nivåer av høyenergi-fosfat. «Hypoxia may also be the cause of the morphological findings in the present study, since 'moth-eaten' fibers and ragged red fibers have been found after experimental ischemia.» Hypoksien var imidlertid ikke utløst av lavere kapillærtetthet.

De registrerte også at pasientene hadde lavere nivå av høyenergifosfater i forhold til kontrollgruppen. Mengden høyenergifosfat er ulik i muskelfibre type I og type II, men de fant ingen forskjell i forekomst og distribusjon av de to fibertypene mellom pasienter og kontrollgruppen.

Funksjonelle

Endring i muskelcellenes spenningstilstand kan teoretisk skyldes

1. forhold i muskelen selv, som forstyrret ione- og elektrolyttbalanse forårsaket av inflammasjon eller hypoksi. Dette kan tenkes å endre muskelcellenes eksitabilitet slik at de kontraheres.
2. Forstyrret nevromuskulær transmisjon (ved den motoriske endeplaten).

Dysfunksjon i nevromuskulære synapser er foreslått å fremkalle en lokal knute ved å utløse ufullstendig muskelkontraksjon rundt en samling motoriske endeplater, samt delvis (ufullstendig) muskelkontraksjon av noen fibre i full lengde som danner et stramt bånd. Ikke minst Travell og Simons fremholder i sin energikrisehypotese (omtales senere) at det dreier seg om en tilstand av en vedvarende kontraksjon av muskelfibre. Personlig føler jeg at dette er vanskelig å forene med det jeg nå vet om triggerpunkt. Jeg kan ikke helt se at en muskelcelle kan være delvis kontrahert i den forstand at den ikke er kontrahert i hele sin lengde. Noen få muskelfibre kan tenkes å være vedvarende (patologisk) kontrahert, og slik sett gi opphav til et stramt bånd. Men at dette skal avstedkomme en sentral «knute» på 1-2 cm blir det vanskelig å forklare ut ifra en anatomisk-mekanisk modell. Endeplatene sitter nemlig alltid midt på muskelcellene (Aquiloniuss et al, 1984), og utfra muskelens arkitektur vil man kunne si noe om hvor triggerpunkter kan sitte hvis de skal svare til endeplateområder i muskelen. Ved nærmere undersøkelse finner man ikke et samsvar mellom endeplatelokalisasjon og triggerpunkter, som vist i figurene 1 og 2. Her ser man at den typiske triggerpunktlokalisasjonen i m. trapezius ligger ut mot muskelens laterale feste på clavícula og scapula, mens muskelfibrenes senter (i midtre og øvre del av trapezius) ville ligge mer medialt. For m. piriformis' del ser man at det typisk opptrer *to* triggerpunkter, hvilket heller ikke er forenelig med teorien om at disse skulle oppstå i muskelfibrenes senter.

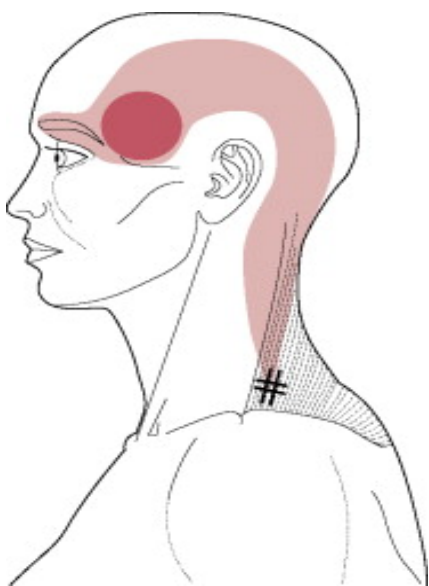


Fig 1. Triggerpunkt i m. trapezius(#). Utbredelsen av referert smerte er vis med rødt (Travell & Simons, 1998)

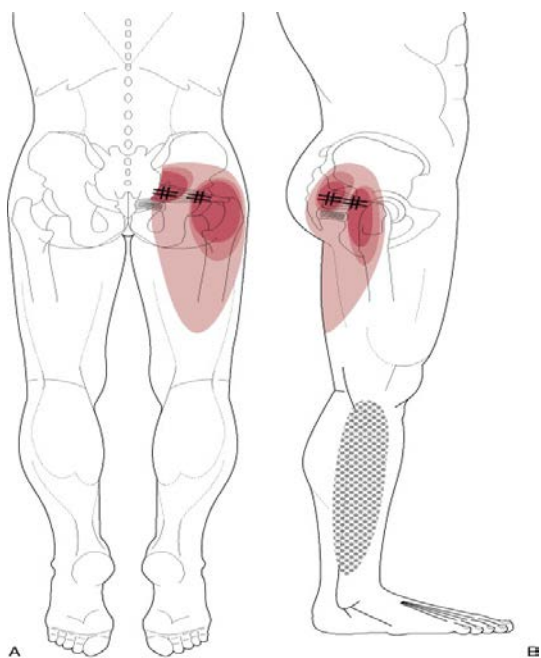


Fig 2. Triggerpunkter i *m. piriformis* (Travell & Simons, 1998)

Sirkulasjonsforstyrrelser

Jeschonneck et al. (2000) beskriver i sin artikkel «Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia» at de har funnet lavere temperaturer i huden over triggerpunkt hos fibromyalgipasienter. Videre rapporterer de økt konsentrasjon av erythrocytter, lavere hastighet i blodflyten. De konkluderer med at fibromyalgi er assosiert med lokal vasokonstriksjon i huden over triggerpunkt. Dette fører så til lokal hypoksi med tilsvarende lave nivåer av høyenergifosfat. Forfatterne foreslår at det så vil utvikles morfologiske forandringer i underliggende muskulatur (step-wise destruction of myofilaments and swollen endothelial cells). De fremholder at det hersker usikkerhet rundt hvorvidt ødematøse endotelceller er kausativt eller symptomatisk for hypoksien.

Hva er så årsaken til redusert blodflyt? Er det lokale, *perifere* anomalier i kapillærene, eller er det *sentralt* regulerte vasospasmer? Mikrosirkulasjonen reguleres i hovedsak via tre ulike mekanismer: lokale metabolske faktorer, hormonelle faktorer og via autonome nerveimpulser.

Man har funnet økt tetthet av alfa 2 reseptorer hos pasienter med fibromyalgi (Jeschonneck et al, 2000), noe som kunne tenkes å gjøre dem ekstra utsatt for «emosjonsindusert vasospasme». «If the secretion of noradrenaline is stimulated maximally, the blood flow through the muscle can decrease to about 25%.” (Jeschonneck et al, 2000).

Viderefremholder forfatterne at sympatikusaktiviteten er økt under statisk muskelaktivitet. Disse forholdene sett under ett kan med andre ord langt på vei være med på å forklare i det minste deler av patofysiologien bak myalgier, ifølge disse forskerne.

Et etter min mening betydelig ankepunkt mot teoriene i denne artikkelen er at de måler temperatur og blodflyt i huden, og så utvider de dette til også å gjelde underliggende strukturer som muskler. Dette er tvilsomt, da blodstrømmen i muskler og hud reguleres ganske adskilt – hud først og fremst for varmeregulering, muskler for arbeid.

Inflammasjon

Lokal inflammasjon i muskelen er en mulig årsak man lenge har forsøkt å forklare fenomenet triggerpunkt med. En slik inflammasjon kunne være utløst av

- hypoksi, f.eks. som følge av lokal vasokonstriksjon
- endring i pH på grunn av metabolittopphopning
- vasoaktive metabolitter

Av de rent perifere årsaksmekanismene utpeker denne forklaringsmodellen seg som den mest plausible. Dette delvis fordi det er vanskelig å finne støtte i kjente patofysiologiske mekanismer til de øvrige etiologiene som er nevnt ovenfor, og delvis fordi triggerpunktene er karakterisert ved flere av de klassiske inflammasjonstegnene: dolor, rubor, calor, tumor og functio laesa. Hva gjelder rubor (rødhet) og calor (varme), så er dette knyttet til huden og av naturlige årsaker lagt mindre vekt på i kliniske undersøkelser siden triggerpunktene sitter relativt dypt i vevet.

De nevnte kardinalsymptomer på inflammasjon ville enkelt forklare hva «knuten» i triggerpunktet egentlig er. Det ville en gang for alle parkere mer eller mindre mystiske forklaringsmodeller, hvor man så raskt kommer til kort i møte med etablert medisinsk kunnskap, f.eks. at partiell vesikkeltømming (Silbernagl 2007) skulle gi en vedvarende partiell kontraksjon i et avgrenset område av noen få muskelfibre.

For øvrig er det *smerten* (dolor) som utgjør det klinisk mest interessante fenomenet i dette sykdomsbildet. Under «vanlige symptomer» på fibromyalgi i Norsk elektronisk legehåndbok troner smerte øverst («smerte – dyp, verkende, brennende, intens»). Og pasienter med triggerpunkt rapporterer også (muskel)smerte som det fremtredende – og evt. mest invalidiserende symptom. Dette kunne passe med en vedvarende inflammasjon.

Inflammasjonshypotesen mangler imidlertid forskningsmessig støtte.

Ashina et al. (2003) gjør i artikkelen «Tender points are not sites of ongoing inflammation – *in vivo* evidence in patients with chronic tension-type headache» rede for at det *ikke* er økt forekomst av inflammasjonsmediatorer og metabolitter i muskelknuter undersøkt *in vivo*. Det ble tatt prøver av disse muskelknutene både i hvile og under statisk belastning. Noen av de inflammasjonsmetabolittene som det ble undersøkt for var: PGE₂, ATP, glutamat, bradykinin, m.fl. Undersøkelsen ble utført på 16 pasienter med kronisk tensjonshodepine og 17 personer uten noen av disse plagene som kontroll. De testet musculus trapezius med to mikrodialysekateter på alle personene, både i hvile og mellom 60 og 120 minutter etter

maksimal belastning. De kom altså frem til at det ikke var noen signifikant forskjell mellom testgruppen og kontrollgruppen.

Forfatterne reflekterer over at det muligens kan være en sentral sensitivisering som ligger til grunn for hyperalgesien. De anfører bl.a. at hvis økt muskelømheter skyldes allodyni, så kan dette skyldes at episodiske opplevelser av smerte forvandles til kronisk smerte ene og alene som følge av en sentral prosess, med minimal innflytelse fra perifere mekanismer.

«The major outcome of these events would be conversion of episodic into chronic tension-type headache that might be an entirely central process without further or only minimal input from the periphery.»

Sentrale mekanismer

Selv om en perifer inflammasjon er forenlig med fenomenet triggerpunkt, kan smerten ved berøring av triggerpunktene også skyldes forhold i sentralnervesystemet som gir en abnormt sterk respons på en trykkstimulus (hyperalgesi). Det kan selvfølgelig også tenkes at det er en kombinasjon av perifer inflammasjon og sentral betinget hyperalgesi.

Mens de ovenfor beskrevne hypotesene for perifere mekanismer alle ville virke via lokale signalstoffer, ville en sentralt betinget patofysiologi ha sentralnervøs aktivitet som den direkte utløsende mekanisme. Sensitivisering skjer via ulike mekanismer (se Appendiks II, «Sentrale mekanismer - smertefysiologi»), men vil ofte være utløst av prolongert smertestimulering perifert (Brodal, 2010). En slik mekanisme kunne starte med en vedvarende overbelastning eller feilbelastning av en muskel, hvor muskelen ikke får tid til å hente seg inn igjen. Over tid vil dette føre til en sentral sensitivisering, enten på ryggmargsnivå eller høyere opp. Resultatet er at stimuli som normalt vil gi en moderat smerte nå gir en mye sterkere smertefornemmelse (hyperalgesi), eller at lett berøring oppfattes som smerte (endret sansekvalitet - allodyni).

Dette kan altså være en forklaringsmodell for muskelsmerter og triggerpunkter, som utelukkende er basert på sentrale mekanismer. I så fall gjenstår å forklare de perifere funnene (muskelknuter, stramme bånd, etc.) – hvis de da ikke er "keiserens nye klær".

Kombinasjon av perifere og sentrale mekanismer

Kanskje den mest plausible forklaringen ligger i en kombinasjon av perifere og sentrale mekanismer. En mulig modell kunne være at prolongert feil- eller overbelastning av en muskelgruppe fører til nociseptiv sensitivisering f.eks. via oppregulering av reseptorer uttrykt av nociseptorer. Altså at en overbelastning – via inflammasjon – fører til sentral sensitivisering. Som et svar på denne potensielle faren reagerer kroppen med økt sympatikustonus i det aktuelle området. Dessverre fører dette bare til en forverring av situasjonen, da økt sympatikustonus gir *vasospasme*, som når det får pågå over tid vil gi lokal vevshypoksi. Dette kan i sin tur føre til tilstrømming av inflammatoriske mediatorer og en

lokal betennelse i vevet. Noen av disse mediatorene vil også kunne føre til en forsterket sensitivering, bl.a. via substans P. Dette fører oss så inn i en ond sirkel.

Denne teorien kunne forklare flere typiske aspekter ved triggerpunkt

- vedvarende tilstand
- rammer hyppigst (?) utrente
- perifere funn (tumor, dolor, functio laesa)

Konklusjon etiologi og patofysiologi

Igjen fører mangelen på entydige vitenskapelige funn til at man står uten en konkret innsikt i de patofysiologiske prosesser rundt dette fenomenet, og all den tid det er ufullstendig forstått, er det vanskelig å trekke sikre konklusjoner.

Uansett tror jeg det er gode holdepunkter for å si at det dreier seg om multifaktorielle mekanismer, og en sannsynlig teori kan være at det dreier seg om vedvarende perifer overbelastning som via inflammatoriske prosesser fører til lokal stramhet eller hevelse i vevet. Smerten vil sannsynligvis i stor grad kunne tilskrives sentral sensitivering etter denne perifere feil- eller overbelastningen.

Dette multifaktorielle årsakskomplekset er med på å vanskeliggjøre arbeidet med å isolere spesifikke sykdomsprosesser, og gjør at en endelig forståelse av fenomenet fremdeles ligger et stykke frem i tid.

Uansett til grunnliggende og utløsende patofysiologiske mekanismer er det viktig å forsøke å forstå hvilke prosesser som *vedlikeholder* patogenesen og som gjør at dette i all hovedsak dreier seg om kroniske tilstander.

DEL II

Diskusjon

Hvorfor ømt?

Den ekstreme ømheten over muskelknuter som rapporteres fra pasienter, må sannsynligvis tilskrives en form for hyperalgesi, eller allodyni, som følge av en sentral sensitiviseringsmekanisme (Brodal, 2010). Denne sensitivering vil typisk komme som et resultat av vedvarende smerte pga feil- eller overbelastede muskler. Mekanismene bak sentral sensitivering er beskrevet senere. Smerte og ømhet kan også skrives fra lokale inflammatoriske forandringer. I tillegg til smerte vil også hevelse og nedsatt funksjon tale for dette. Men man ville da forvente å finne økte inflammasjonsmarkører i biopsier, noe man ikke gjør.

Hvorfor knuter?

Den fortetningen i muskelvevet som man refererer til som en «knote» er noe omstridt. Det er vanskelig å få til en objektiv måling av slike knuter, og derfor er det også vanskelig å få til en etterprøvable metode for å identifisere slike. Hvis man nå likevel antar at de finnes og er et fenomen som kan knyttes til ulike former for muskelsmerte og andre tilstander som fibromyalgi, hva er så patofysiologien bak en slik tumor? Etter mitt skjønn må det enten dreie seg om et betennelsesutløst ødem, eller også en strukturell endring i vevet i form av en fibrose (arrvev). Hypotesen om at det dreier seg om en delvis kontraksjon i det kontraktile apparatet i noen utvalgte celler virker mindre sannsynlig. Det er ikke videre sannsynlig at en liten gruppe muskelfibre kan kontrahere seg over bare et par centimeter. Teorien sier da at det resterende av de aktuelle fibrene skulle danne det som kalles et stramt bånd, men hvorfor skulle nitti prosent av muskelfibrenes lengde bli til et stramt bånd og resten til en knute? Det er vanskelig å få til å korrespondere med kjent muskelfysiologi.

Hvorfor slik distribuert?

De som arbeider med triggerpunkt hevder at disse er distribuert etter et typisk mønster som er mer eller mindre likt fra pasient til pasient. Det er til og med laget utførlige kart (og nå også egne app-er!) over den topografiske utbredelsen av disse triggerpunktene. Hvorfor de skulle være distribuert som de er har man ingen god forklaring på, annet enn det som går frem av teorien om dysfunksjon i nevromuskulære synapser. I følge denne teorien skulle knutene oppstå der alfanevronene danner synapser med muskelfibrene. Dette har imidlertid vist seg å ikke stemme, jfr fig 1 og 2.

Hva består knutene av?

Det har vært gjort biopsier av slike knuter, men da først og fremst for å bringe på det rene om de finnes patologiske mengder inflammatoriske mediatorer i forhold til kontrollgrupper. Når det gjelder det histologiske bildet i en slik muskelknote har jeg ikke funnet noe godt svar. Hvis det dreier seg om en innflammasjon vil man anta at det er økt forekomst av celler og væske interstitielt. Hvis det dreier seg om en langvarig prosess med dannelse av arrvev, vil man kunne tenke seg at knutene består av økt kollagen og bindevev enten i sarkolemma eller intracellulært. Jeg har heller ikke funnet holdepunkter for dannelse av intracellulære «nøster» av cytoskjelettet, som også har vært fremsatt som en hypotese.

Summen av undersøkelsene er at det ikke er funnet sikre holdepunkter for lokale endringer i triggerpunktene, hverken strukturelt eller biokjemisk.

Refleksjoner

Gjennom arbeidet med denne oppgaven har jeg erfart at til tross for atmyalgier med triggerpunkter er noe som rammer svært mange og koster samfunnet betydelige resurser hvert år, er dette et underprioritert felt innen forskning. Det råder fremdeles uklarhet om hva triggerpunkt faktisk er rent fenomenologisk og mekanismene rundt etiologi og patogenesen er ufullstendig kjent.

Reproduserbarhet/validitet?

I forhold til klinisk relevans er reproduserbarhet et sentralt tema. Måten triggerpunkt blir «diagnostisert» på som beskrevet ovenfor innebærer betydelig grad av subjektivitet, både hos pasienten og hos den som undersøker. Pasienter kan ha ulik smerteterskel og den subjektive oppfattelsen av smerte kan sikkert også endre seg over tid. For sikker reproduserbarhet vil også den som undersøker måtte applisere samme grad av trykk fra pasient til pasient, og – ikke minst – måtte behandler treffe blink med hvert triggerpunkt. Trykk bare litt til siden for selve hevelsen ville gi en helt annen smerteopplevelse. Videre må denne måten å undersøke på kunne undervises med en felles «læringsplattform» slik at ulike behandlere i ulike regioner og land kommer frem til de samme resultatene. Dette synes ikke enkelt med de gjeldende diagnosekriterier.

Forståelse av etiologi og patofysiologi er oftest den beste veien mot å finne en kurativ behandling. Inntil man har vunnet innsikt i disse mekanismene vil helsevesenet fortsatt måtte ty til symptombehandling og pasientene vil fortsatt måtte leve med sine plager.

Sekke diagnose

Man skal heller ikke forbigå det faktum at når man har å gjøre med en relativt heterogen pasientgruppe som ikke frembyr noen entydig diagnose, og man heller ikke kan tilby adekvat behandling, da vil man fra helsevesenets side ofte ty til såkalte «sekke diagnoser». Slike sekke diagnoser vil variere over tid og over landegrensene. Det er slik sett interessant at et

land som Sverige bare har halvparten så mange pasienter med diagnosen fibromyalgi som Norge, selv om de har dobbelt så mange innbyggere.

Årsakene til at dette har vært et underprioritert forskningsfelt kan være mange. Men det er vel ikke til å komme forbi at tilstander med høyere grad av morbiditet og mortalitet tradisjonelt har vært viet større interesse både i politiske og medisinskfaglige miljøer

Konklusjon

1. Fenomenologisk – det er grunn til å akseptere at ømme muskelknuter eksisterer, og spesielt ofte ved fibromyalgi og lignende tilstander.
2. Derimot er beskrivelse og terminologi av fenomenet ikke konsistent blant klinikere og forskere. Ulike kriterier brukes for å diagnostisere triggerpunkter.
3. Strukturelle og andre undersøkelser av triggerpunkter har ikke kunnet vise konsistente endringer hverken av bindevevet eller muskelvevet, heller ikke når det gjelder inflammatoriske forandringer.
4. Hvorfor triggerpunktene er smertefulle er ikke klarlagt, men høyst sannsynlig spiller sentral sensitivisering en viktig rolle.

Appendiks I

Lokale forandringer i vevet

Endringer i muskelceller

Flere studier fremholder funn av såkalte *ragged red fibres* og «møllspiste» fibre i muskelcellene. Dette skulle være oppstått som et resultat av en trinnvis prosess der lokal vevshypoksi er en disponerende faktor (Bengtsson et al. 1986). Det er også her interessant å merke seg at det kun var muskelfibre type I som var involvert. Disse morfologiske endringene antar man altså har oppstått som følge av hypoksiinduserte kjemiske prosesser som fører til vevsdestruksjon. I tillegg til lokal inflammasjon kan selvsagt dette også føre til sentral sensitivisering av nociseptorer.

Endringer i bindevev

Som nevnt vil en pågående aktiv prosess kunne resultere i dannelsen av arrvev. Faktum er at en inflammasjon bare har tre mulige utkomme: remisjon, kronisitet eller fibrose (Robins Basic Pathology, 2007). Ved fibrosedannelsen vil viabelt muskelvev erstattes av bindevev. Dette skiller seg fra muskelvev på mange måter, bl.a. ved at det har en annen tekstur og er mindre elastisk. Det vil ikke kunne ivareta de fysiologiske prosesser muskelen gjør, men det skulle normalt heller ikke føre til økt smertefornemmelse. Men man kan ikke utelukke at det er medvirkende til dannelsen av en sentral hevelse i muskelen. Men ingen av av studiene jeg har sett på konkluderer med fibrose som årsak.

Endringer i immunologiske prosesser

Det finnes såkalte tause nociseptorer som man bl.a. mener er med på å modulere immunsystemet. Disse reagerer på mediatorer fra aktive prosesser og videreformidler dette til sentralnervesystemet (Brodal 2010). Også disse stoffene kan teoretisk sett være med på en sensitivisering. Man kan se for seg at en langvarig inflammasjon med lokale inflammasjonsmediatorer oppregulerer disse tause reseptorane til å formidle perseptibel smerte. Særlig potent som stimulerende ligand i så måte er Substans P.

«Substance P is well known for its capacity to cause long-lasting depolarizations in dorsal horn neurons, which is one of the prerequisites of the sensitization of central neurons» (Randic and Miletic, 1977).

Det er her med andre ord snakk om en form for læring, hvor også AMPA- og NMDA-kanaler spiller en rolle. Man antar at det finnes mange ineffektive synapser for hver effektive i CNS, og at ineffektive synapser kan bli effektive som en del av en patologisk prosess (Mense et al 2001).

Kombinasjon av ovenstående

En del av forklaringene i det ovenstående går over i hverandre, og noe kan bare forklares på bakgrunn av beslektede mekanismer. Man skal derfor ikke utelukke at «sannheten» ligger et sted i skjæringspunktet mellom de forholdene som er beskrevet. Det er i det hele tatt mye

som tyder på at utviklingen av triggerpunkt og myalgier er en sammensatt prosess som ikke kan forklares ut i fra én enkelt sykdomsmekanisme. Man må se flere forhold sammen under ett for å forstå patologien. I tillegg kommer det faktum at det kan være ulike individuelle variasjoner hos pasientene som kompliserer bildet.

Sist men ikke minst vil det helt sikkert også kunne være rene psykologiske mekanismer som medvirker til at noen mennesker utvikler sterkere smertepersepsjon mens andre synes være mer immun. I artikkelen «Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects» av Goffaux et al. blir det bl.a. gjort rede for at forventninger om smerte i stor grad er med på å modulere smertepersepsjonen.

“The present study demonstrates that expectations can modulate the activation of endogenous pain inhibitory systems affecting spinal and cortical nociceptive responses.”³

³ Goffaux et al. 2006

Appendiks II

Sentrale mekanismer - smertefysiologi

Siden sentral sensitivisering ser ut til å være den mest sannsynlige mekanismen – i alle fall som forklaring på smerten ved triggerpunkter – går jeg i det følgende mer inn på mekanismer bak dette. Et karakteristisk trekk ved nociseptorer er at de har evnen til å bli sensitisert ved vedvarende stimulering (Brodal, 2010). Dette er det motsatte av adaptasjon. Det er som om kroppen skrur opp lyden på alarmen for riktig å forvise seg om at man kommer seg bort fra det som potensielt kan være skadelig for vevet. Dette fenomenet, som kalles sentral sensitivisering, kan forklare at selv lett berøring kan oppleves som intens smerte.

Fysiologiske prosesser ved sentral sensitivering

Afferente fibre fra nociseptorer i muskelvev har sine første synapser i to regioner i ryggmargen: lamina I og lamina IV-VI. Herfra går signalene videre via ulike nervebaner til ulike deler av hjernen. På kortikalt nivå mangler det imidlertid et senter for muskelsmerte («pain is the only modality for which there is no specialized center i the brain”).

«This is the end of the pathway that can be considered specific for muscle pain. There is no evidence of the existence of an ascending tract that is specific for muscle pain [...] there are virtually no second order neurons that have an exclusive input from muscle nociseptors. The cells receiveing mixed input form the large population of convergent neurons.” (Mense et al 2001)

Sentral sensitivisering består i hovedsak av fem prosesser (Brodal, 2010; Mense et al 2001):

1. økt eksitabilitet av nociseptorer
2. sentral disinhibering
3. åpning av ineffektive eller tause synapser
4. metabolske endringer
5. endret genekspresjon i postsynaptiske nevron

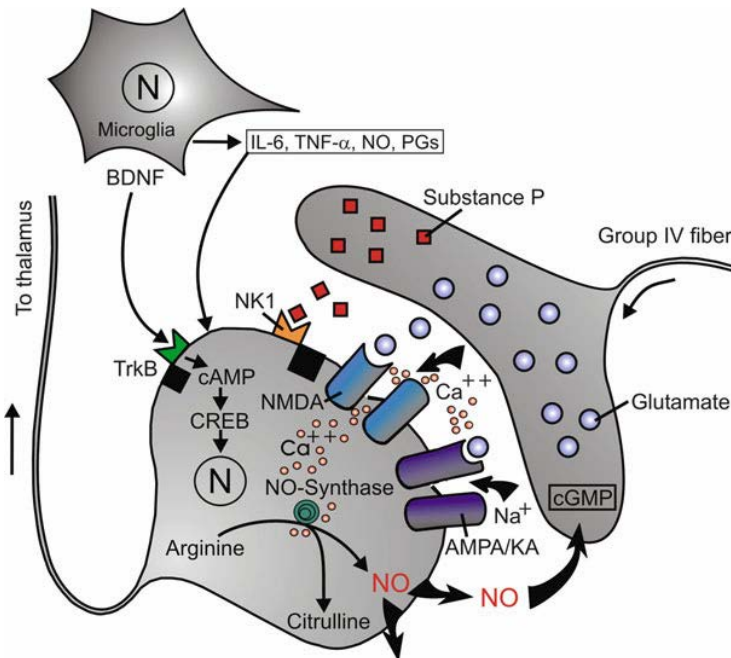
Disse endringene kan bl.a. føre til allodyni, hyperalgesi og spontan smerte. Det siste punktet vil også kunne gi morfologiske endringer som i sin tur kan medføre kronisk patologisk smerte. « ... changes in the wiring of the nociseptive network which perpetuate the chronic hyperexcitability and –activity.» (Mense et al 2001)

Slike morfologiske endringer tar det tid å “bygge opp” – og vil formodentlig også kreve tid for å tilbakedannes. Dette skulle i såfall bety at det ikke finnes noen «quick fix» for kroniske myalgier som har vedvart over tid.

På veien fra reseptor til korteks finnes det også ulike mekanismer for å *modulere* smertesignalene: hemming, forsterkning og kontrastering. Dette skjer både på ryggmargsnivå og i kjernene sentralt. Man kan således tenke seg at forstyrrelser i modulering av smerte også kan være med på å forsterke smerteopplevelsen.

Økt eksitabilitet av nociceptorer

Vedvarende smertesansing kan føre til økt eksitabilitet av nociceptorer. Dette skjer typisk på to måter: Enten ved at terskelverdien senkes i C-fibrene og det oppstår hyperalgesi, eller at A-beta fibre får kvaliteter som ligner C-fibrenes, og det oppstår allodyni (Nielsen og Henriksson, 2007). Et godt eksempel er når man er solbrent og en normalt varm dusj utløser en følelse av brennende smerte i huden.



4

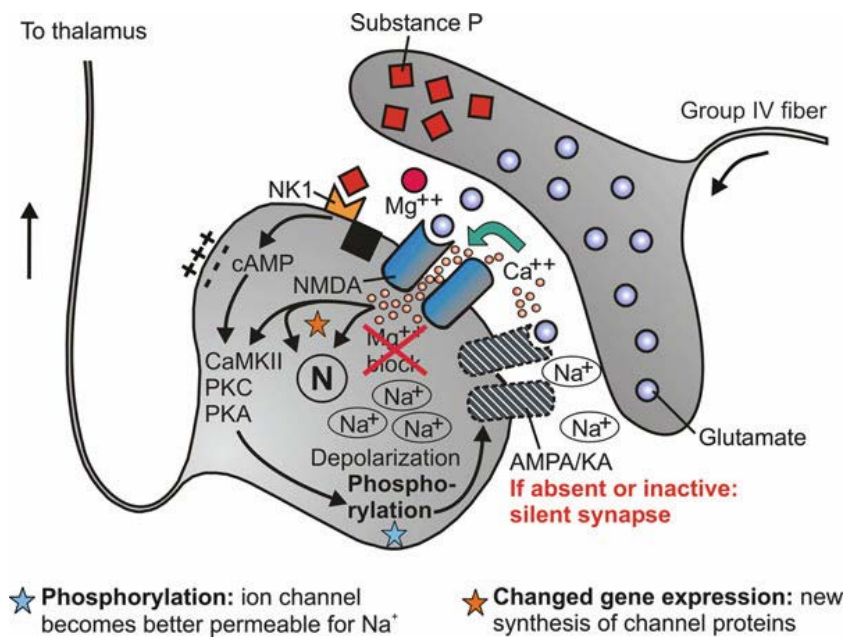
Sentral disinhibering

Som nevnt finnes det modulerende mekanismer for overføring av smerte. En av disse mekanismene er endogen, descenderende smerteinhibering hvor fibre forbinder PAG og rostrale ventromediale medulla med ryggmargen (Nielsen og Henriksson, 2007). En av mekanismene som kan føre til oppregulert smerteperspsjon er disinhibering av denne banen.

Åpning av ineffektive eller tause synapser

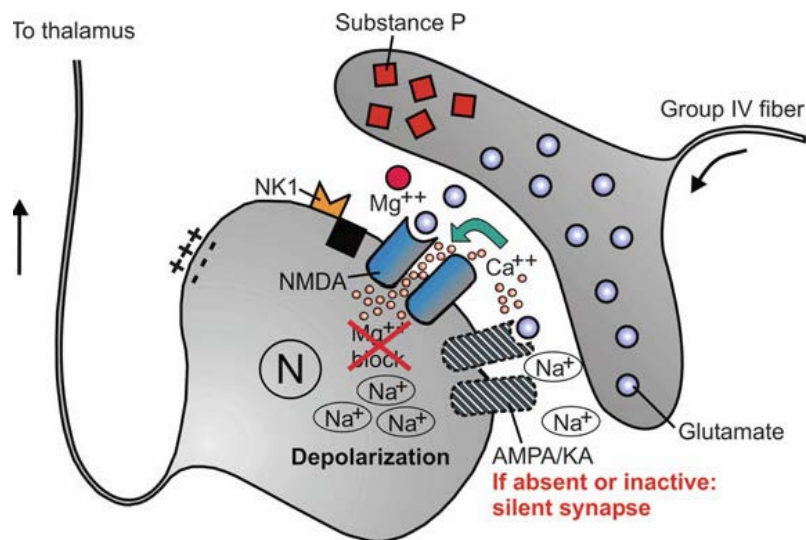
Som tidligere nevnt finnes det såkalte tause nociceptorer. For hver aktiv mener man det finnes tallrike inaktive, som bare venter på å bli aktivert. Dette dreier seg mest sannsynlig om en form for reservekapasitet, og er et vanlig fenomen i all fysiologi. Disse synapsene kan være tause i den forstand at de ikke sender signaler som registreres av vår oppmerksomhet, men kanskje heller til en autonom del av organismen. Videre kan det være fibre som faktisk er helt inaktiv og bare venter på en potensielt farlig situasjon hvor de kalles til innsats. Vedvarende nociceptiv input fra perifere reseptorer vil kunne aktivere denne typen fibre og føre til en oppregulert persepsjon for smerte fra det aktuelle området.

⁴ Illustrasjonene er hentet fra kapittel 4 i boken «Muscle Pain» av Siegfried Mense, 2010.



Metabolske endringer

Vedvarende bombardement av AMPA-kanaler kan føre til at Mg⁺⁺-blokkaden av NMDA-kanaler fjernes, og man får kalsiuminflux. Samme effekt kan man få av Substans P CGRP, men da via fosforylering. Dette er i og for seg en kjent mekanisme i all læring, og det kan interessant nok også være en del av mekanismen ved «læring» av smertesensitivisering.



Endret genekspressjon i postsynaptiske nevron

En spesiell form for sentral sensitivisering er den såkalte transkripsjonsavhengige sensitiviseringen. Denne formen er kjennetegnet ved at det tar lengre tid å indukere den, men at den til gjengjeld varer over lengre perioder.

Reset-fenomen

Hvis man velger å tro at muskelknuter og muskelsmerte er et produkt av sentral sensitivisering, hva skulle da mekanismen være for spontan bedring ved hjelp av et nålestikk? En teori går ut på at et nålestikk i en afferent nerve kan utløse et såkalt *reset-fenomen* kortikalt. Det vil si at man «nuller ut» den sensitivisering som foreligger, eller evt at man slår ut denne nervebanen for en tid slik at systemet får anledning til å komme i fornyet balanse.

Referanser

Aquilonius SM, Askmark H, Gillberg PG, Nandedkar S, Olsson Y, Stålberg E. Topographical localization of motor endplates in cryosections of whole human muscles. *Muscle & Nerve* 7:287-293 1984.

Ashina, M., B. Stallknecht, et al. (2003). Tender points are not sites of ongoing inflammation –in vivo evidence in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 23(2): 109-116.

Bengtsson, A., K.-G. Henriksson, et al. (1986). Muscle Biopsy in Primary Fibromyalgia: Light-Microscopical and Histochemical Findings. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 15(1): 1-6.

Brodal, P: *Sentralnervesystemet*, 4. utgave. Universitetsforlaget, Oslo 2007.

Brodal, P: *The Central Nervous System, Structure and Function*, Fourth Edition. Oxford University Press, USA 2010.

Goffaux, P., W. J. Redmond, et al. (2006). Descending analgesia – When the spine echoes what the brain expects. *Pain* 130(1–2): 137-143.

Ihlebak C, Lærum E. Plager flest – koster mest – muskel-skjelettsmerter I Norge. Rapport nr. 1/2004. Oslo: Forskningsenheten/formidlingsenheten, *Nasjonalt ryggnettverk*, 1: 2004.

Jeschonneck, M., G. Grohmann, et al. (2000). Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatology* 39(8): 917-921.

Kravis, M. M. M., Munk, P. L., McCain, G. A., Dale Vellet, A. and Levin, M. F. (1993), MR imaging of muscle and tender points in fibromyalgia. *J. Magn. Reson. Imaging*, 3: 669–670. doi: 10.1002/jmri.1880030418

Mense, S. (2011). Unterschiede zwischen myofazialen Triggerpunkten und „tender points“. *Der Schmerz* 25(1): 93-104.

Mense S, Simons D, Russel I J: Central Nervous Mechanisms of Muscle Pain: Ascending Pathways, Central Sensitization, and Pain-Modulating Systems. In: *Muscle Pain, Understanding its nature, diagnosis and treatment*. Lippincott Williams and Wilkins, New York 2001, pp 107-168.

Nielsen, L. A. and K. G. Henriksson (2007). Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Practice; Research Clinical Rheumatology* 21(3): 465-480.

Randic M, Miletic V (1977) Effect of Substance p in cat dorsal horn neurones activated by noxious stimuli. *Brain Research* 128: 164-169.

Silbernagl S. *Physiologie*. Thieme Georg Verlag, München 2007.

Tough, E. A., A. R. White, et al. (2007). Variability of Criteria Used to Diagnose Myofascial Trigger Point Pain Syndrome-Evidence From a Review of the Literature. *The Clinical Journal of Pain* 23(3): 278-286 210.1097/AJP.1090b1013e31802fda31807c.

Travell JG, Simons DG: *Travell and Simon's Myofascial Pain and Dysfunction, The trigger point manual*. Lippincott Williams and Wilkins, New York 1998.

Wigers SH, Finset A. Rehabilitering ved kroniske myofascielle smertetilstander. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening* nr. 5, 2007; 127: 604-8.

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., Mccain, G. A., John Reynolds, W., Romano, T. J., Jon Russell, I. and Sheon, R. P. (1990), The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 33: 160–172. doi: 10.1002/art.1780330203

Litteratur som er lest, men ikke henvist til i artikkelen

Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(2):221-227.

Affaitati, G., R. Costantini, et al. (2011). Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *European Journal of Pain* 15(1): 61-69.

Aggarwal, V. R., J. McBeth, et al. (2006). The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *International Journal of Epidemiology* 35(2): 468-476.

Bandell, M., G. M. Story, et al. (2004). Noxious Cold Ion Channel TRPA1 Is Activated by Pungent Compounds and Bradykinin. *Neuron* 41(6): 849-857.

Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006; 10: 287-333.

Cöster, L., Kendall, S., Gerdle, B., Henriksson, C., Henriksson, K. G. and Bengtsson, A. (2008), Chronic widespread musculoskeletal pain – A comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *European Journal of Pain*, 12: 600–610.
doi: 10.1016/j.ejpain.2007.10.001

Fitz-Ritson D. The anatomy and physiology of the muscle spindle, and its role in posture and movement: A review. *The journal of the Canadian Chiropractic Association*, 1982; 26: 4.

Fricton, J. R., R. Kroening, et al. (1985). Myofascial pain syndrome of the head and neck: a review of clinical characteristics of 164 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 60(6): 615-623.

Gerwin RD, Shannon S, Hong CZ et al. Interrater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 69 (1997) 65-73.

Goffaux, P., J. B. de Souza, et al. (2009). Pain relief through expectation supersedes descending inhibitory deficits in fibromyalgia patients. *Pain* 145(1–2): 18-23.

Hong, C.-Z. and D. G. Simons (1998). Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 79(7): 863-872.

Ji, R.-R., T. Kohno, et al. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neurosciences* 26(12): 696-705.

Kalyan-Raman U P, Kalyan-Raman K, Yunus M B, Masi A T. Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome: A light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *The Journal of Rheumatology* 11: 808, 1984.

Kokkorogiannis, T. (2004). Somatic and intramuscular distribution of muscle spindles and their relation to muscular angiotypes. *Journal of Theoretical Biology* 229(2): 263-280.

Kuan, T.-S., Hong, C.-Z., Chen, J.-T., Chen, S.-M. and Chien, C.-H. (2007), The spinal cord connections of the myofascial trigger spots. *European Journal of Pain*, 11: 624–634.
doi: 10.1016/j.ejpain.2006.10.001

Kumar V, Abbas A K, Mitchell R (eds): *Robins Basic Pathology*. Saunders, New York 2007.

Lucas, N., P. Macaskill, et al. (2009). Reliability of Physical Examination for Diagnosis of Myofascial Trigger Points: A Systematic Review of the Literature. *The Clinical Journal of Pain* 25(1): 80-89 10.1097/AJP.1090b1013e31817e31813b31816.

May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 137(1): 7-15.

McCabe, C. and D. Blake (2007). Evidence for a mismatch between the brain's movement control system and sensory system as an explanation for some pain-related disorders. *Current Pain and Headache Reports* 11(2): 104-108.

McCabe, C. S., H. Cohen, et al. (2007). Somaesthetic disturbances in fibromyalgia are exaggerated by sensory–motor conflict: implications for chronicity of the disease? *Rheumatology* 46(10): 1587-1592.

Mhalla, A., D. C. de Andrade, et al. (2010). Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 149(3): 495-500.

Mika, J., I. Obara, et al. (2011). The role of nociceptin and dynorphin in chronic pain: Implications of neuro–glial interaction. *Neuropeptides* 45(4): 247-261.

Niddam, D. (2009). Brain manifestation and modulation of pain from myofascial trigger points. *Current Pain and Headache Reports* 13(5): 370-375.

Pierrynowski, M. R., P. M. Tiidus, et al. (2005). Women with fibromyalgia walk with an altered muscle synergy. *Posture* 22(3): 210-218.

Reichling, D. B. and J. D. Levine (2009). Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends in Neurosciences* 32(12): 611-618.

Ro, J. Y., J.-S. Lee, et al. (2009). Activation of TRPV1 and TRPA1 leads to muscle nociception and mechanical hyperalgesia. *Pain* 144(3): 270-277.

Sciotti, V. M., V. L. Mittak, et al. (2001). Clinical precision of myofascial trigger point location in the trapezius muscle. *Pain* 93(3): 259-266.

Treister, R., D. Pud, et al. (2009). Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans. *Pain* 147(1–3): 187-193.

Tunks, E., J. Crook, et al. (1988). Tender points in fibromyalgia. *Pain* 34(1): 11-19.

Vierck Jr, C. J. (2006). Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain* 124(3): 242-263.

Watson, N. F., Buchwald, D., Goldberg, J., Noonan, C. and Ellenbogen, R. G. (2009), Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 60: 2839–2844. doi: 10.1002/art.24772

White A, Cummings M, Filshie J. *An Introduction to Western Medical Acupuncture*. Elsevier, London, 2008.

Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism* 1995; 38: 19-28.

Woolf, C. J. (2004). Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sciences* 74(21): 2605-2610.