

***Mikrodialys av kappmuskulaturen (trapezius)***  
***hos patienter med kronisk smärta efter whiplash trauma och***  
***hos friska försökspersoner***

Björn Gerdle

Avdelningen för rehabiliteringsmedicin, INR, Hälsouniversitetet, 581 85 Linköping och  
Smärt och rehabiliteringscentrum, Universitetssjukhuset, 581 85 Linköping

Projektet har genomförts i samarbete med:

Med Dr Överläkare Jan Sörensen, Smärt och rehabiliteringscentrum, Universitetssjukhuset, Linköping

Fil Dr Michael Peolsson, Avdelningen för rehabiliteringsmedicin, INR, Hälsouniversitetet, Linköping

Doktorand överläkare Dag Lemming, Avdelningen för rehabiliteringsmedicin, INR, Hälsouniversitetet,  
Linköping

Med Dr Överläkare Britt Larsson, Avdelningen för rehabiliteringsmedicin, INR, Hälsouniversitetet, Linköping

PhD Lars Rosendal, AMI, Köpenhamn, Danmark

Seniorforskare Jesper Kristiansen, AMI, Köpenhamn, Danmark

Seniorforskare Karen Søgaard, AMI, Köpenhamn, Danmark

## Introduktion

### *Klinisk bild, undersökning och rehabilitering*

Vissa av de som utvecklar akuta besvär (oftast i form av smärta) efter whiplash trauma kommer dessvärre att ha dessa under åtskillig tid och ibland även livslångt. De kroniska smärtorna finns oftast både i vila och rörelse, upplevs ofta som arbetshindrande och kan leda till långvarig sjukskrivning. En spridning av smärtan till intilliggande kroppsregioner kan ske och för en del drabbade inträffar en generalisering av smärtan med ökad smärtekänslighet. Diagnosen whiplash relaterat tillstånd (whiplash associated disorder; WAD) fastställs, förutom via sjukhistorien, med klinisk nack/skulderundersökning. Vid undersökningen finner man strama, konsistensökade och ömma muskler i nacke och skuldra (tex i trapeziusmuskulaturen), lätt inskränkt nackrörlighet men i övrigt oftast normalt fysikaliskt status.

Mångahanda metoder såsom mentala, fysikaliska och farmakologiska används i behandlingen. Effekterna av fysikalisk behandling, tex. olika former muskelträning, är begränsade (Peeters *et al.* 2001; Rosenfeld *et al.* 2003). Det är brist på studier som specifikt undersöker effekten av multimodal rehabilitering vid kronisk WAD. De hitintills genomförda studierna ger ingen samstämmig bild av effekterna (Provinciali *et al.* 1996; Heikkilä *et al.* 1998; Vendrig *et al.* 2000; Sterner *et al.* 2001) och man förlitar sig på evidens från multimodal rehabilitering av andra smärttillstånd framförallt ländryggssmärta. Klinisk praxis visar att rehabiliteringen av dessa patienter är ofta svår och dessvärre är långvarigt nedsatt arbetsförmåga och försämrad livskvalitet vanligt.

### *Perifera och central mekanismer vid smärta*

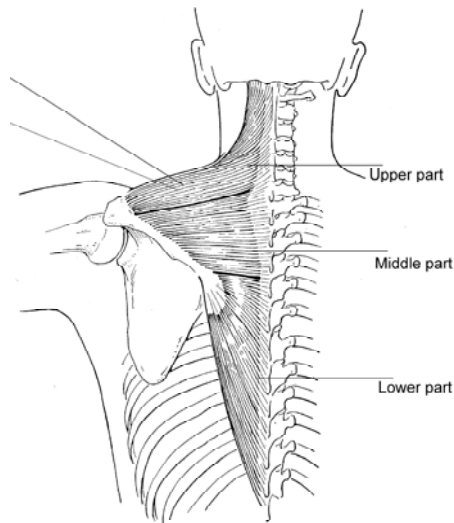
Akut smärta är resultatet av komplexa och integrerade händelser på både perifera och centrala nivåer. Kliniskt framförs ibland att de smärtgenererande mekanismerna i det kroniska skedet skulle vara helt centrala. Men senare tids forskning visar att kronisk smärta är än mer komplext än akut smärta beroende på att plastiska och ibland permanenta förändringar (tex. central hyperexcitabilitet) kan ske på perifera och centrala nivåer i smärtsystemen. Olika psykologiska förhållanden interagerar starkt med smärtupplevelsen i den kroniska situationen (Grachev *et al.* 2000; Woolf & Salter 2000; Hunt & Mantyh 2002; Petersen-Felix & Curatolo 2002; Wilder-Smith *et al.* 2002). Identifierade perifera nociceptiva mekanismer vid akut smärta hos friska personer behöver därför inte nödvändigtvis vara valida vid intermittent, subkronisk eller kronisk smärta.

Kunskaperna om vilka faktorer som ökar respektive minskar riskerna för en kronisk utveckling vid whiplashrelaterad smärta är mycket begränsade enligt nyligen genomförda

systematiska översikter (Cote *et al.* 2001; Gwendolinje *et al.* 2003) . Det har i vissa forskningsstudier ifrågasatts om det kan ske en kronisk utveckling samt hävdats att om ett kroniskt tillstånd kan utvecklas så är detta mycket sällsynt (Schrader *et al.* 1996; Obelieniene *et al.* 1999). Författarna till dessa studierna har menat att kronisk WAD skulle bero på förväntanseffekter och/eller problem som har sin grund i faktorer relaterade till förhållandena innan olyckan. Ett argument har varit att nackproblem är vanligt i befolkningen och att whiplash trauma ej är förknippat med ökad förekomst av kronisk symtomatologi. Dessa studier har dock kritiserats på olika sätt för bristfälligheter i bland annat design (Nygren *et al.* 2000). Studier som presenterats senare och med bättre design visar att förekomsten av nacksmärta och andra symtom kan utvecklas till kronisk problematik (Berglund *et al.* 2000, 2001). Dessa senare studier till trots är det inte sällsynt att man i den kliniska verksamheten möter föreställningar om att den kroniska smärtan efter whiplash trauma inte skulle ha ett neurobiologiskt underlag (dvs det finns inga förändringar i den smärtande muskulaturen) utan helt eller delvis skulle förklaras av psykologiska och/eller socioekonomiska faktorer. På ett liknande sätt har diskussionen ibland förts vad gäller nack skulder smärta framkallad i arbetslivet tex vid städarbete eller monteringsarbete.

#### *Förändringar i metabolism och smärtmarkörer vid muskelsmärta*

Från djurstudier och olika experimentella studier vet man att vissa metaboliska (ämnesomsättning) förändringar samt öknings av olika markörer som är förhöjda vid skada i muskulaturen (smärtmarkörer) kan framkalla smärta. Exempel på sådana smärtmarkörer är: bradykinin, glutamat, PGE<sub>2</sub>, serotonin, thromboxane A<sub>2</sub>, ATP, CGRP, substance P, H<sup>+</sup> and leukotriener (Cairns *et al.* 2003; Babenko *et al.* 1999; Graven-Nielsen & Mense 2001; Mørk *et al.* 2003; Khalsa 2004). Man tror sig också veta att känsligheten hos nervvävnaden som signalerar smärta (muskel nociceptorer) kan ökas genom närvaro av olika endogena substanser (Mense 1993; Khalsa 2004) och genom frisättning av olika metaboliska ämnen (tex mjölksyra; laktat) härrörande från muskelkontraktioner (MacLean *et al.* 1998; Sjøgaard *et al.* 2000).



**Figur 1: Trapeziusmuskulaturens olika delar**

Vid arbetsrelaterad nackskuldersmärtan och vid whiplashrelaterade smärttillstånd är praktiskt taget alltid trapeziusmuskulaturens övre del engagerad (**figur 1**). Vid den arbetsrelaterade trapeziusmyalgin visar muskelprover (biopsier) på en del förändringar i jämförelse med friska försökspersoner men det är svårt att koppla dessa förändringar till smärtan och risken är att dessa förändringar endast ger en ”historisk bild” och då med avseende på strukturella förändringar; de faktiskt aktiverade metaboliska förändringarna och aktivitet hos smärtmarkörer fångas inte direkt.

#### *Mikrodialys teknik*

Sedan drygt ett tiotal år tillbaka finns det en teknik – *mikrodialys* - tillgänglig som gör att man kan fånga de aktuella och pågående förändringarna både i vila och vid arbete i olika vävnader. Tekniken innebär att man lägger in mycket tunna plaströr (kateterar) i den aktuella vävnaden. Via dessa katetrar kan man bestämma koncentrationen av olika biokemiska ämnen som omsätts från vävnaden. *Mikrodialys teknik* innebär således intressanta möjligheter att följa biokemiska förändringar lokalt (interstitiellt) i vävnaden tex. muskulaturen innan dessa förs bort och späds ut av den systemiska cirkulationen.

Kliniskt används tekniken vid övervakning av hjärnans funktion i samband med olika hjärnskador genom inläggande mikrodialyskateter i hjärnan samt vid övervakning av förtidigt födda barn. Intresset för att använda tekniken i muskulatur har varit ganska litet.

Möjligen bidragande till detta har varit svårigheten att applicera tekniken i den förhållandevis ofta drabbade och tunna trapeziusmuskeln. Dock har det på senare tid utvecklats förbättrade möjligheter till studier av trapeziusmuskulaturen.

Våra samarbetspartners i Köpenhamn har genomfört sådana studier av friska försökspersoner; vid ett kortvarigt standardiserat muskelarbete på låg kraftnivå (< 10 % av maximal kraft) hos friska manliga försökspersoner fann man signifikanta ökning av laktat, pyruvat, K<sup>+</sup> och interleukin-6 i trapeziusmuskulaturen (Rosendal *et al.* 2003; 2004b). Resultaten tyder på att anaerob metabolism kan induceras i trapeziusmuskulaturen hos friska personer utan smärta vid ett kortvarigt arbete på låg kraftnivå.

#### *Mikrodialys vid kronisk arbetsrelaterad trapeziusmyalgi – resultat från nyligen genomfört försök*

I ett försök tillsammans med våra forskningspartners i Köpenhamn har 20 friska försökspersoner och 19 patienter med kronisk arbetsrelaterad trapeziusmyalgi studerats med mikrodialysteknik.

Myalgin var flerårig, hade vanligen debuterat efter 1-2 år i företrädesvis industriellt monterings- och paketeringsarbete och i några fall i samband med yrkesmässig lokalvård samt förblivit konstant trots omfattande behandlingsinsatser i form av farmakologiska, fysikaliska och i en del fall beteendemedicinska insatser. Drygt hälften av kvinnorna med smärtor var sjukskrivna, hade sjukbidrag eller sjukpension. Knappt hälften av kvinnorna hade bytt arbete och var åtminstone partiellt arbetsföra.

Gruppen med arbetsrelaterad myalgi hade signifikant lägre smärtrösklar för tryck i nackskulder regionen. Däremot fanns inga skillnader på kontrollpunkterna över tibialis anterior muskulaturen. De biokemiska analyserna har visat att gruppen med trapeziusmyalgi hade signifikant ökade koncentrationer av laktat och pyruvat redan i vila (Rosendal *et al.* 2004a). Vid det standardiserade kortvariga arbetet ökade laktat och pyruvat; ökningarna var endast signifikanta i myalgigruppen. Det fanns inga skillnader i ökningarna av blodflödet vid det standardiserade kortvariga arbetet, men gruppen med myalgi uppvisade en fördröjd återhämtning innan blodflödet hade normaliserats.

Vilonivåerna av serotonin (en smärtmarkör) var ca 6 gånger högre (signifikant) i myalgigruppen än hos den friska gruppen. Serotonin koncentrationerna korrelerade signifikant med smärtintensiteten i vila. Vilonivåerna av glutamat skiljde sig signifikant mellan grupperna och vid det standardiserade arbetet steg nivåerna av glutamat (smärtmarkör) - liksom smärtintensiteten (VAS) – signifikant kraftigare hos myalgigruppen. En signifikant korrelation fanns mellan glutamatnivåerna och smärtintensiteten (Rosendal *et al.* 2004a). I myalgigruppen korrelerade smärtrösklarna för tryck negativt med glutamatnivåerna; dvs höga glutamatnivåer innebar ökad känslighet för smärtprovokation.

*Sammanfattningsvis* visade studien att det vid kronisk arbetsrelaterad myalgi finns en ökad anaerob

metabolism samt förhöjda nivåer av olika smärtmediatorer. Nivåerna av smärtmediatorer var kopplad till den rapporterade smärtintensiteten i vila och vid provokation. För första gången påvisades objektiva tecken på förändrade intramuskulära förhållanden vid kronisk trapeziusmyalgi samt att den smärtande muskulaturen hade ett annat reaktionsmönster än muskulaturen hos friska. Studien öppnar upp för att utveckla en ingående kunskap om de ofta ifrågasatta kroniska belastningsskadorna/myalgierna samt vad som kan vara lämpliga interventioner.

Med tanke på att trapeziusmuskulaturen unilateralt eller bilateralt ofta är engagerad skulle mikrodiagnostik av smärtande muskulatur kunna innebära ökade insikter i smärtmekanismer vid kronisk WAD.

### **Projektets övergripande hypotes**

Projektets övergripande hypotes är att det finns signifikanta skillnader i anaerob metabolism, omsättning av smärtmediatorer, inflammatorisk aktivitet samt blodflöde i trapeziusmuskulaturen mellan friska och personer med kroniska whiplashrelaterade smärtor från trapeziusmuskulaturen samt att högrepitivt/statiskt arbete accentuerar dessa skillnader mellan grupperna. Inom ramen för hypotesen föreslår vi att det finns ett samband mellan smärtintensiteten och nivåerna av smärtmediatorer.

### **Specifika frågeställningar**

Relaterat till ovan formulerade övergripande hypotes ska följande specifika frågeställningar besvaras:

Skiljer sig anaerob metabolism, omsättning av smärtmediatorer, inflammatorisk aktivitet, samt blodflöde i muskulatur mellan friska försökspersoner och personer med kroniska whiplashrelaterade smärtor från trapeziusmuskulaturen vid:

- a) akut minimalt trauma (inläggning av mikrodiagnostisk kateter)?
- b) belastning (arbetssimulerat trapeziusmuskulaturarbete)?

## Försökspersoner och Metoder

### *Försökspersoner*

Kvinnorna med *kronisk whiplashrelaterad trapeziusmyalgi* (N=20) rekryterades från före detta patienter vid en multidisciplinär smärtmottagning (Smärt och rehabiliteringscentrum, Universitetssjukhuset, Linköping). Ämnesomsättningssjukdomar, systemsjukdomar, neuromuskulära sjukdomstillstånd och andra ortopediska nack/skuldersjukdomar utgjorde exklusionskriterier. Smärteckning och mätning av smärtrösklar med algometer (Somedic, Hörby, Sweden) över trapezius och tibialis anterior muskulaturen kompletterar den kliniska undersökningen. Försökspersonerna (25-60 år) skulle förutom den whiplashrelaterade trapeziusmyalgin vara helt friska och således inte ha generaliserade smärtor inkl. fibromyalgi. Samtliga försökspersoner ombads att inte inta anti-inflammatorisk medicin under de två veckorna omedelbart före försöket.

De *friska kvinnliga försökspersonerna* (N=20) rekryteras bland anställda med administrativa tjänster samt bland studenter vid Universitetet och Universitetssjukhuset i Linköping. Resultat från denna grupp har presenterats tidigare (Rosendal *et al.* 2004).

### *Metoder*

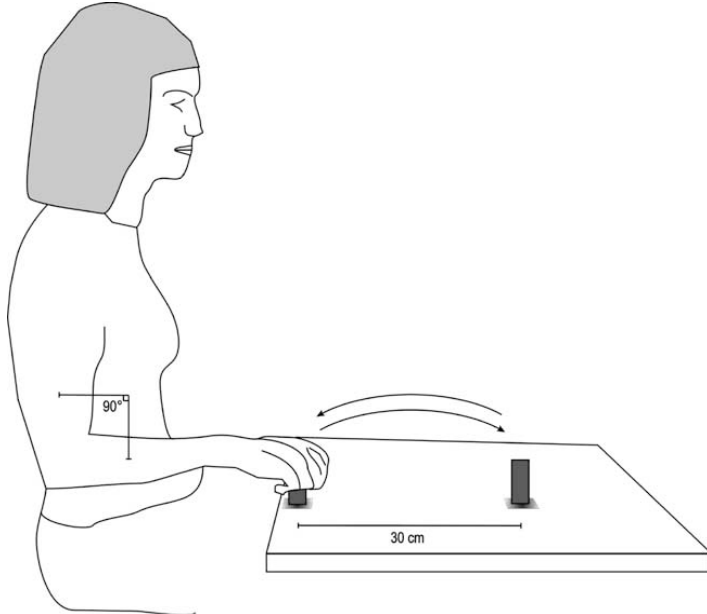
#### *Mikrodialys*

Under ultraljudsvägledning och efter det att huden och den subcutana vävnaden har bedövats med lidocain utan adrenalin, i den mest smärtande (patienter) respektive dominanta sidans (friska försökspersoner) inlades mikrodialyskatetrar med porstorlekarna 5 respektive 3000 kDa i den nedåtgående delen av trapeziusmuskeln med hjälp av en spinalkanyl (1,3x8,8mm)(**Figur 2**). Katetrarna har ett tre centimeter långt mikrodialysmembran och de läggs in mitt emellan acromions laterala del och sjunde halskotans spinalutskott. Mikrodialyskatetrarnas funktion bekräftades genom att de genomsköljs med isoton NaCl. Därefter anslöts de till en mikrodialyspump med flödet 5\_l/min. Mikrodialyskatetrarna genomsköljdes med en fysiologisk NaCl-lösning med tillsats av radioaktivt H<sup>3</sup>-vatten/C<sup>14</sup>-laktat/H<sup>3</sup>-human typ 4 prokollagen. Den radioaktiva in-märkningen är nödvändig för beräkning av utbytet över membranerna i katetern. En viloperiod på två timmar följde därefter. Viloperioden följdes av en period med 20 minuter standardiserat högrepetitivt armbete i sittande där försökspersonen för 5 cm långa trästavar mellan standardiserade positioner på ett arbetsbord i en standardiserad takt (1 Hz); samtidigt registreras yt-EMG från trapezius (**Figur 3**). Arbetet följdes av en



**Figur 2: Införandet av katetrar i trapeziusmuskulaturen. En kateter är på plats medan den andra håller på att införas via spinalkanyl.**

viloperiod på tre timmar efter vilken katetrarna avlägsnas. Vätska som passerat katetern (dialysat) uppsamlades var 20 minut (nedfrostes omedelbart) från kateter-inläggningen och under hela försöken. Smärta och ansträngning i nacke/skuldra skattades direkt före och efter kateterinläggning medelst visuell-analog skala (VAS). Dessa skattningar görs också 60, 120, 160 (experimentella arbetet påbörjas), 165, 170, 175, 180 (experimentella arbetet avslutas), 190, 230 och 290 minuter efter katetern inläggningen.



**Figur 3: Det standardiserade arbetet i form av ett 20 minuter långt högrepetitivt armarbete i sittande där försökspersonen rör 5 cm långa trästavar mellan standardiserade positioner på ett arbetsbord i en standardiserad takt (1 Hz).**

### *Analys*

Dialysaten analyseras på innehåll av:

- laktat
- pyruvat
- glutamat
- serotonin
- Laktat dehydrogenas; LDH
- interleukin-6; IL-6.

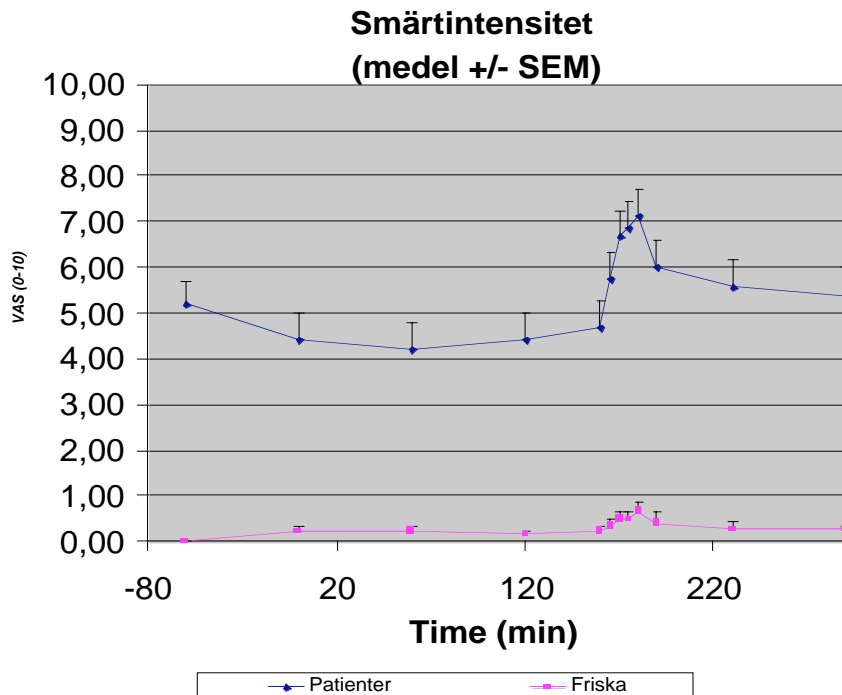
Utifrån dialysaten bestämdes också blodflöde. Metodiken för dessa bestämningar liksom den använda statistiken har rapporterats tidigare (Rosendal 2004).



## Resultat

### Smärtintensitet

I **figur 4** visas smärtintensiteten under försöket. Patientgruppen med kronisk WAD har en initial smärtintensitet enligt VAS på cirka 5. Vid det standardiserade arbetet stiger smärtintensiteten brant för att därefter sakta sjunka ner mot nivån före det standardiserade



**Figur 4:** Smärtintensitet under mikrodialysförsöket (medelvärde  $\pm$  SEM).

arbetet. De friska försökspersonerna har i praktiken ingen ökning av smärtan under försöket.

### Analys från mikrodialysaten

I Tabell I redovisas analyserna av mikrodialysaten.

#### *Metabolism*

Laktat och pyruvat används som indikatorer på ökad anaerob metabolism och för pyruvat fanns en generell gruppskillnad där WAD gruppen hade högre pyruvat koncentration i dialysatet. För både laktat och pyruvat fanns signifikant olika förlopp mellan WAD gruppen och den friska gruppen (dvs tid\*grupp faktorn var signifikant). Detta ses tydligast för pyruvat

där de friska personerna har en stegring under det standardiserade arbetet för att därefter sjunka ner till ursprungsnivån. WAD gruppen däremot uppvisade en stegring under arbetet men denna fortsatte även efter arbetet. För laktat har omedelbart efter det standardiserade arbetet skett en relativt kraftig ökning i WAD gruppen medan det i den friska gruppen återgått till förevärdet.

#### *Smärtmarkörer, glutamat och serotonin*

För glutamat och serotonin finns inga gruppskillnader.

IL-6 ökar under det standardiserade arbetet och sjunker därefter tillbaka till nivåer som är lägre än innan arbetet. IL-6 koncentrationen är signifikant högre i WAD gruppen än i den friska gruppen.

#### *LDH*

LDH stiger i båda grupperna sammantaget i samband med det standardiserade arbetet och sjunker därefter tillbaka och vid det sista provet är koncentrationen halverad jämfört med förevärdet. WAD gruppen har en signifikant högre nivå än den friska gruppen.

#### *Blodflödet*

I båda grupperna ökade blodflödet under det standardiserade arbetet, men det fanns inga generella gruppskillnader eller skillnader i förloppmellan grupperna.

**Tabell I:** Ämnen och blodflödet som bestämts från mikrodialysatet vid fyra olika tillfällen under försöket: a) 150 min: provet togs alldeles innan det standardiserade arbetet, b) 170 min: under pågående arbete, c) 190 min: alldeles efter det standardiserade arbetet och d) 290 min: efter vila i ytterligare 100 minuter. För serotonin (5HT) har endast gjorts en vilobestämning. Blodflödet visas i praktiken inverterat dvs en ökning av blodflödet visas som minsat värde. I kolumnerna längst till höger framgår resultatet av den statistiska analysen (s= signifikant, ns= ej signifikant, -=ej relevant). *Tid* innebär en analys av om det sker förändring över tid (150-290 min) oberoende av vilken grupp man tillhör. *Grupp* testar om det sammantaget för alla fyra mätningarna finns en gruppskillnad (WAD vs friska). *Tid\*grupp* undersöker om det finns olika förlopp av det aktuella ämnet över tid.

Group Variabel	Friska Medel	N=20 ±SD	WAD Medel	N=17 ±SD	Statistik		
					Tid	Grupp	Tid*grupp
<b>Serotonin (5HT)</b> (nmol/l)	3,8	±5,8	10,6	±13,3	-	ns	-
<b>Laktat</b> (mmol/l)					s	ns	s
150 min	3,1	±1,3	2,8	±1,0			
170 min	3,4	±1,6	3,0	±1,7			
190 min	3,1	±1,4	4,1	±2,3			
290 min	2,7	±1,3	2,8	±1,3			
<b>Pyruvat</b> (mmol/l)					s	s	s
150 min	127,7	±52,3	91,7	±41,4			
170 min	155,4	±62,3	131,4	±67,5			
190 min	132,1	±56,2	178,7	±71,0			
290 min	126,2	±40,6	215,4	±89,4			
<b>Glutamat</b> ( $\mu$ mol/l)					s	ns	ns
150 min	36,7	±18,1	38,3	±27,6			
170 min	45,9	±19,0	37,3	±19,2			
190 min	44,3	±26,2	45,1	±24,3			
290 min	34,5	±15,9	27,6	±15,6			
<b>IL-6</b>					s	s	ns
150 min	1760	±1152	3026	±1674			
170 min	2920	±2224	4551	±4009			
190 min	2677	±2061	3504	±2330			
290 min	1233	±1298	1868	±1540			
<b>LDH</b>					s	s	ns
150 min	1198	±766	1782	±1267			
170 min	2363	±2994	2990	±2745			
190 min	1681	±1282	2042	±1330			
290 min	558	±434	835	±770			
<b>Blodflöde</b>					s	ns	ns
150 min	0,54	±0,07	0,55	±0,09			
170 min	0,46	±0,07	0,47	±0,11			
190 min	0,54	±0,07	0,52	±0,09			
290 min	0,54	±0,06	0,52	±0,10			

## Diskussion

Viktiga preliminära fynd i studien som kommer att diskuteras är:

- Det finns tecken på en förändrad metabolism i gruppen med kronisk WAD.
- WAD gruppen hade inte signifikant förhöjda nivåer av glutamat och serotonin i jämförelse med en frisk kontroll grupp.
- Gruppen med WAD uppvisade tecken på ökat läckage hos muskelmembranerna enligt LDH.
- IL-6 nivåerna steg vid det standardiserade arbetet. WAD gruppen hade genomgående signifikant högre koncentrationer av IL-6.
- WAD gruppen har inte samma mönster av förändringar som nyligen har rapporterats i en grupp med kronisk yrkesrelaterad trapeziusmyalgi.

## Metabolism och blodflöde

Laktat och pyruvat ökar vid ökad anaerob metabolism. I denna studie skiljde sig pyruvat mest tydligt mellan de två grupperna. För både laktat och pyruvat fanns tecken på interstitiell ackumulation i WAD gruppen. Detta var mest utdraget för pyruvat. Studien indikerar tydligt att den muskulära metabolismen skiljer sig mellan WAD gruppen och den friska gruppen. Fynden är något annorlunda jämfört med de resultat som vi har rapporterat för kronisk yrkesrelaterad trapeziusmyalgi (Rosendal et al 2004a) där både laktat och pyruvat var signifikant ökade jämfört med kontrollgruppen. I gruppen med kronisk yrkesrelaterad trapeziusmyalgi skedde ingen ackumulation av pyruvate eller laktat. Å andra sidan hade gruppen med yrkesrelaterad trapeziusmyalgi ett högre blodflöde omedelbart efter det standardiserade arbetet, vilket kan ha förhindrat en sådan utveckling.

Även om båda grupperna av försökspersoner utförde samma typ av standardiserat arbete (dvs. ett 20 minuter långt standardiserat högrepetitivt armarbete i sittande där försökspersonen för 5 cm långa trästavar mellan standardiserade positioner på ett arbetsbord i en standardiserad takt (1 Hz)) kan det möjligen ha funnits skillnader i belastningen på trapeziusmuskulaturen. Vid ett standardiserat repetitivt maximalt skulderflexionsarbete uppvisar patienter med kronisk WAD en signifikant sämre förmåga att utnyttja pauserna mellan skulderflexionerna enligt yt-elektromyografi (Fredin *et al.* 1997; Elert *et al.* 2001), vilket kan innebära ett annat belastningsmönster på muskulaturen. Mot detta kan anföras att det här studerade standardiserade arbetet utfördes på en låg kraftnivå. En annan förklaring skulle kunna vara att WAD gruppen är signifikant svagare än den friska kontrollgruppen och därför arbetar på en högre andel av sin maximala kapacitet (styrka) och av detta skäl uppvisar tecken på en ökad

anaerob metabolism. Dock är litteraturen motstridig med avseende på huruvida kronisk smärta är förknippat med nedsatt muskelstyrka (Fredin *et al.* 1997; Elert *et al.* 2001; Larsson *et al.* 2000; Ylinen *et al.* 2004).

*Sammanfattningsvis* finns tecken på en förändrad metabolism i gruppen med kronisk WAD.

### **Smärtmarkörer; glutamat och serotonin (5HT)**

I studien av personer med kronisk yrkesrelaterad trapeziusmyalgi fann vi 6 gånger så hög nivå av serotonin jämfört med den friska kontrollgruppen (Rosendal *et al.* 2004a). I denna studie fanns en tendens till högre nivåer enligt medelvärdena, men det förelåg inte statistiskt skilda nivåer; variationen i WAD gruppen var betydande.

Det fanns inte heller någon gruppskillnad med avseende på glutamat. Här skiljer sig resultaten också från de resultat vi rapporterat för kronisk yrkesrelaterad trapeziusmyalgi där nivåerna genomgående var signifikant förhöjda (Rosendal *et al.* 2004a). Vi har inga definitiva förklaringar till dessa skillnader mellan de två patientgrupperna, men det kan indikera att olika mekanismer är verksamma perifert vid kronisk WAD och kronisk yrkesrelaterad trapeziusmyalgi.

*Sammanfattningsvis* uppvisar WAD gruppen - till skillnad från gruppen med yrkesrelaterad trapeziusmyalgi - inte signifikant förhöjda nivåer av glutamat och serotonin i jämförelse med en frisk kontroll grupp.

### **Laktat dehydrogenas; LDH**

LDH används för att indikera skador på muskelmembranen (Gissel 2000; Gissel & Clausen 2003). I djurförsök har man visat att långvarig lågfrekvent stimulering leder till ökade nivåer av intracellulärt  $Ca^{++}$  och samtidig läckage av LDH (Gissel 2000; Gissel & Clausen 2001; 2003). Själva kateterinläggningen gjordes på samma sätt i de två grupperna vilket talar mot att själva kateterinläggningen kan förklara den genomgående gruppskillnaden. Möjligen skulle ett annat belastningsmönster som diskuterats ovan kunna var en del i förklaringen till ett ökat läckage av LDH.

*Sammanfattningsvis* uppvisar gruppen med WAD ökat läckage hos muskelmembranerna enligt LDH.

### **Interleukin-6; IL-6**

Nya studier indikerar att IL-6 ska klassificeras som en anti-inflammatorisk cytokin beroende på dess hämmande effekt på låg gradig inflammation via undertryckning av TNF- $\alpha$  (Rosendal *et al.* 2005; Rosendal 2004 för referenser). Det har också föreslagits att IL-6 har en viktig metabol

funktion med en hormonliknade funktion på lever och fettväv. Rosendal och medarbetare (2005) har i enlighet med föreliggande studie visat att IL-6 ökar under ett standardiserat muskelarbete engagerande trapeziusmuskulaturen; i denna studie fann vi det både i den friska gruppen och i gruppen med kronisk WAD. Man konkluderade också att huvuddelen av förändringen vid arbete inte var orsakad av traumat i form av kateterinläggning (Rosendal et al. 2005). Orsaken till de signifikant förhöjda nivåerna av IL-6 i WAD gruppen är oklar, men en möjlighet är att det är relaterat till en förändrad metabolism (dvs en mer anaerob metabolism) som diskuterats ovan. I enlighet med detta har föreslagits att IL-6 är en viktig co-regulator av metabolismen vid hög-repetitivt muskelarbete på låga kraftnivåer (Rosendal et al 2005). Ett annat alternativ är att de signifikant förhöjda nivåerna är en reaktion på en låg-aktiv inflammation.

*Sammanfattningsvis* steg IL-6 nivåerna vid det standardiserade arbetet. WAD gruppen hade genomgående signifikant högre koncentrationer av IL-6.

## **Konklusion**

Denna i huvudsak explorativa studie visade på flera skillnader i muskulaturen hos patienter med kronisk WAD i jämförelse med en frisk kontrollgrupp. Skillnaderna var relaterade till metabolismen, cellskada samt anti-inflammatorisk aktivitet. WAD gruppen har inte samma mönster av förändringar som nyligen har rapporterats från en grupp med kronisk yrkesrelaterad trapeziusmyalgi.

## **Referenser**

- Babenko, V., Graven-Nielsen, T., Svensson, P., Drewes, A. M., Jensen, T. S., & Arendt-Nielsen, L. (1999). Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. *Pain* 82, 1-8.
- Berglund A, Alfredsson L, Cassidy JD, Jensen I, Nygren A. The association between exposure to a rear-end collision and future neck or shoulder pain: A cohort study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1089-1094.
- Berglund A, Alfredsson L, Jensen I, Cassidy JD, Nygren A. The association between exposure to a rear-end collision and future health complaints. *J Clin Epidemiol* 2001;54:851-856.
- Cairns, B. E., Svensson, P., Wang, K., Hupfeld, S., Graven-Nielsen, T., Sessle, B. J., Berde, C. B., & Arendt-Nielsen, L. (2003). Activation of peripheral NMDA receptors contributes to human pain and rat afferent discharges evoked by injection of glutamate into the masseter muscle. *J. Neurophysiol.* 90, 2098-2105.
- Cote P, Cassidy JD, Carroll L, Frank JW, Bombardier C. A systematic review of the prognosis of acute whiplash and a new conceptual framework to synthesize the literature. *Spine* 2001;26:E445-E458.
- Elert J, Aspegren Kendall S, Larsson B, Månsson B, Gerdle B. Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *J Rheumatol* 2001;28:1361-8.
- Fredin Y., Elert J., Britschgi N., Vaher A. and Gerdle B. A decreased ability to relax between repetitive muscle contractions in patients with chronic symptoms after whiplash trauma of the neck. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1997, 5:55-70.
- Gissel, H. & Clausen, T. (2001). Excitation-induced Ca<sup>2+</sup> influx and skeletal muscle cell damage. *Acta Physiol Scand.* 171, 327-334.
- Gissel, H. & Clausen, T. (2003). Ca<sup>2+</sup> uptake and cellular integrity in rat EDL muscle exposed to electrostimulation, electroporation, or A23187. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 285, R132-R142.
- Gissel, H. (2000). Ca<sup>2+</sup> accumulation and cell damage in skeletal muscle during low frequency stimulation. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 83, 175-180.
- Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000;89:7-18.

- Graven-Nielsen T, Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: Evidence from animal and human studies. *Clin J Pain* 2001; 17: 2-10.
- Gwendolijne G. M. Scholten-Peeters, Arianne P. Verhagen, Geertruida E. Bekkering, Daniëlle A. W. M. van der Windt, Les Barnsley, Rob A. B. Oostendorp and Erik J. M. Hendriks Prognostic factors of whiplash-associated disorders: a systematic review of prospective cohort studies *Pain* 104: 303-322, 2003
- Heikkilä H, Heikkilä E, Eisemann M. Predictive Factors for the Outcome of a Multidisciplinary Pain Rehabilitation Program on Sick-leave and Life Satisfaction in Patients with Whiplash Trauma and Other Myofascial Pain: a Follow-up Study. *Clin Rehabil* 1998;12:487-496.
- Hunt SP, Mantyh PW. Understanding the neurobiology of chronic pain: molecular and cellular biology. In: Giamberardino MA, ed. *Pain 2002- An updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press; 2002, p. 237-247.
- Khalsa P S. Biomechanics of musculoskeletal pain: dynamics of the neuromatrix. *J Electromyography Kinesiol* 14: 109-120, 2004
- Larsson B, Björk J, Elert J, Gerdle B. Mechanical performance and electromyography during repeated maximal isokinetic shoulder forward flexions in female cleaners with and without myalgia of the trapezius muscle and in healthy controls. *Eur J Appl Physiol* 83:257-267, 2000.
- MacLean, D. A., LaNoue, K. F., Gray, K. S., & Sinoway, L. I. (1998). Effects of hindlimb contraction on pressor and muscle interstitial metabolite responses in the cat. *J Appl Physiol*. 85, 1583-1592.
- Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain *Pain* 1993;54(3):241-89
- Mørk, H., Ashina, M., Bendtsen, L., Olesen, J., & Jensen, R. (2003). Experimental muscle pain and tenderness following infusion of endogenous substances in humans. *Eur.J.Pain* 7, 145-153.
- Nygren Å, Magnusson S, Grant G. Neck injuries after car accidents. Whiplash Associated Disorders. (In Swedish). Student litteratur, 2000
- Obelieniene D, Schrader H, Bovim G, Miseviciene I, Sand T. Pain after whiplash: a prospective controlled inception cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:3 p279-3 p283.
- Ohlsson, K., Attewell, R. G., Johnsson, B., Ahlm, A., & Skerfving, S. (1994). An assessment of neck and upper extremity disorders by questionnaire and clinical examination. *Ergonomics* 37, 891-897.



- Peeters GG, Verhagen AP, de Bie RA, Oostendorp RA. The efficacy of conservative treatment in patients with whiplash injury: a systematic review of clinical trials. *Spine* 2001;26:E64-E73.
- Petersen-Felix S, Curatolo M. Neuroplasticity--an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Med Wkly* 2002;132:273-278.
- Rosendal L, Sogaard K, Kjaer M, Sjogaard G, Langberg H, Kristiansen J. Increase in interstitial interleukin-6 of human skeletal muscle with repetitive low-force exercise. *J Appl Physiol*. 2005 Feb;98(2):477-81.
- Rosendal L. Interstitial changes in trapezius muscle during repetitive low-force work. PhD thesis. National Institute of Occupational Health, Denmark 2004.
- Rosendal, L., Blangsted, A. K., Kristiansen, J., Sjøgaard, K., Langberg, H., Sjøgaard, G., & Kjær, M. (2003). Interstitial muscle lactate, pyruvate, and potassium dynamics in the trapezius muscle during repetitive low-force contractions, measured with microdialysis. *Acta Physiol Scand*.
- Rosendal, L., Larsson, B., Kristiansen, J., Peolsson, M., Sjøgaard, K., Kjaer, M., Sørensen, J., & Gerdle, B. (2004a). Increase in muscle nociceptive substances and anaerobic metabolism in patients with trapezius myalgia: microdialysis in rest and during exercise. *Pain* 2004a Dec;112(3):324-334.
- Rosenfeld M, Seferiadis A, Carlsson J, Gunnarsson R. Active Intervention in Patients with Whiplash-Associated Disorders Improves Long-Term Prognosis: A Randomized Controlled Clinical Trial *Spine* 28(22):2491-2498, 2003
- Provinciali L, Baroni M, Illuminati L, Ceravalo MG. Multimodal treatment to prevent the late whiplash syndrome. *Scand J Rehabil Med* 1996;28:105-111.
- Schrader H, Obelieniene D, Bovim G, Surkiene D, Mickeviciene D, Miseviciene I, Sand T. Natural evolution of late whiplash syndrome outside the medicolegal context. *Lancet* 1996;347:1207-1211.
- Sjøgaard, G., Lundberg, U., & Kadefors, R. (2000). The role of muscle activity and mental load in the development of pain and degenerative processes at the muscle cell level during computer work. *Eur J Appl Physiol* 83, 99-105.
- Sterner Y, Löfgren M, Nyberg V, Karlsson A-K, Bergström M, Gerdle B. Early interdisciplinary rehabilitation program for whiplash associated disorders. *Disabil Rehabil* 2001;23:422-429.

- Vendrig AA, van Akkerveeken PF, McWhorter KR. Results of a multimodal treatment program for patients with chronic symptoms after a whiplash injury of the neck. *Spine*. 2000 Jan 15;25(2):238-44.
- Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Arendt-Nielsen L. Preoperative back pain is associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain* 2002;97:189-194.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-1769
- Ylinen J, Salo P, Nykanen M, Kautiainen H, Hakkinen A. Decreased isometric neck strength in women with chronic neck pain and the repeatability of neck strength measurements. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:1303–8.