



UiT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelig fakultet

Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES) – En oversikt

Et litteraturstudie som tar for seg ulike aspekter ved tilstanden

Harald Heie Ellingsen, MK-14

Masteroppgave i profesjonsstudiet Medisin, UiT Norge Arktiske Universitet, juni 2019

Veileder: Petter Fosse Gjessing

Biveileder: Rolv-Ole Lindsetmo



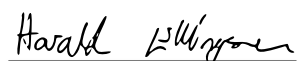
Forord

Arbeidet med planleggingen av masteroppgaven begynte i januar 2018. Jeg hadde flere ideer til hva jeg kunne skrive om, men det viste seg vanskelig å få tankene overført til konkrete prosjekter. Jeg var uansett sikker på at jeg ville skrive om et gastrokirurgisk tema, da dette er et felt jeg finner interessant. Underveis i prosessen var jeg i kontakt med flere ved UNN. Etter hvert kom jeg i kontakt med Petter Fosse Gjessing og Rolv-Ole Lindsetmo som begge uttrykte et ønske om å få skrevet en artikkel om det aktuelle temaet. I løpet av våren 2018 ble vi enige om formålet og hvilke rammer som skulle ligge til grunn. Det har ikke vært nødvendig med økonomisk bistand for å fullføre prosjektet.

Hensikten med rapporten er å belyse ulike aspekter ved tilstanden til informasjon for helsepersonell som finner tilstanden interessant eller som ikke kjenner til den fra før av. For å belyse tilstanden ble vi enige om at et litteraturstudie var best egnet for formålet, slik at relevant informasjon ville bli samlet i en oversiktsartikkel.

Jeg vil utrette en stor takk til hovedveileder Petter Gjessing, som har bidratt med gode tilbakemeldinger samt veiledning og oppklaringer rundt forskjellige aspekter vedrørende tilstanden over mail og i møter. I tillegg vil jeg rette en takk til Rolv-Ole Lindsetmo, som var initiativtaker bak oppgaven og som også har bidratt med veiledning underveis. Takk til begge for at dere satt av tid til veiledning i en ellers travel hverdag.

Oslo, 24.05.2019



Harald Heie Ellingsen

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
2	Materiale og metode.....	4
3	Resultater.....	6
3.1	Epidemiologi:.....	6
3.2	Anatomi:.....	8
3.3	Etiologi og patofysiologi:	11
3.4	Klinikk:.....	12
3.5	Behandling.....	15
3.5.1	Triggerpunktinjeksjoner (TPI):.....	15
3.5.2	Nevrektomi:	19
3.5.3	Annet:	22
3.6	Pediatri.....	25
4	Diskusjon.....	29
5	Konklusjon.....	39
6	Referanser	40
7	Sammendrag av kunnskapsevalueringer av hovedartikler	46

Sammendrag

Bakgrunn: ACNES er en tilstand i bukveggen som ofte oversees og er en viktig differensialdiagnose ved magesmerter. Formålet med oppgaven er å samle eksisterende litteratur om tilstanden i en oversiktsartikkel og på denne måten bidra til å øke kunnskapen hos andre.

Materiale og metoder: Oppgaven baserer seg på systematisk litteratursøk via PubMed. I tillegg ble enkelte artikler inkludert via veileder og biveileders artikkelbank, samt ved å se gjennom relevante artiklers referanser. Total 40 artikler ble inkludert.

Resultater: Det er estimert at ACNES finnes hos mellom 5-30% av de med kroniske magesmerter henvist til spesialistklinikker, 3,6% av de med en funksjonell magesykdom, samt 2% av de som presenterer seg med magesmerter i akuttmottaket. Tilstanden rammer alle aldre og kvinner i større grad (3-4:1). Patofysiologien er ikke fullstendig forstått, men det antas at terminale grener av intercostalnervene blir klemt av i forløpet gjennom rectusmuskelen og dens fascieblader. Smerter er pasientens hovedplage, ofte intense, med hyppigste lokalisasjon i høyre nedre kvadrant. Diagnosen stilles gjennom en kombinasjon av anamnese, grundig klinisk undersøkelse og forsøksvis lindring ved injeksjon av lokalanestetikum i bukveggen. ACNES behandles hovedsakelig med to intervensjonsalternativer; triggerpunktinjeksjoner (TPI) av lokalanestetikum og/eller nevrektomi. Andre intervensjonsalternativer er også beskrevet. TPI gir lindring av smertene kun en kort periode for majoriteten, og for en liten andel er behandling effektiv også på lang sikt uten behov for videre behandling. Kirurgi er effektivt for om lag 2/3 av pasientene i det lange løp.

Konklusjon: ACNES er en relativt vanlig, men dessverre ofte oversett tilstand til magesmerter. Patofysiologien er ufullstendig forstått. Tilstanden diagnostiseres ved hjelp av anamnese, klinisk undersøkelse og injeksjon av lokalanestetikum i bukveggen. ACNES kan behandles effektivt i et stegvis regime av en eller flere TPI etterfulgt av kirurgi for de uten effekt. Andre alternativer finnes også.

1 Innledning

Abdominal smerte kan klassifiseres som visceral (som følge av intra-abdominal patologi), parietal (som følge av bukveggsplager) eller funksjonell. Helsepersonell er trent i å avklare visceral sykdom, men overser ofte at magesmerter med parietal årsak kan mistolkes for å være viscerele. Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES) er et eksempel på en oversett tilstand i bukveggen. I *Tidsskrift for den norske legeforening* i 1986 skrev Bjerklund Johannesen & Gran: "En nøyaktig anamnese og klinisk undersøkelse vil gi diagnostiske holdepunkter, og dersom man er oppmerksom på tilstanden, kan man hos slike pasienter unngå unødige undersøkelser og laparotomier, og at somatisk syke gis psykiatriske diagnoser" (1). I en lederartikkel i *The Lancet* i 1991 ble det på nytt presisert at mangel på kjennskap til Carnetts test og bukveggen som årsak til magesmerter resulterte i økte kostnader i helsevesenet (2). Hershfield så på 100 pasienter som til slutt endte opp med bukveggen som årsak til sine plager og fant at disse til sammen hadde gjennomgått 418 diagnostiske prosedyrer i forkant (3). Greenbaum et al. så på 30 pasienter diagnostisert med ACNES som i forkant hadde fått utført 67 diagnostiske prosedyrer uten funn. Disse bestod av 21 ultralyd, 11 CT, 11 røntgen av tykktarm, 5 øvre gastrointestinale røntgenserier (magesekk og tolvfingertarm), 4 røntgen oversikt abdomen, 4 i.v. urogrammer, 4 laparoskopier, 2 gastrokopier, 2 hepatobiliære scintigrafier, 1 scintigrafi av nyre, 1 ERCP og 1 tynntarmserie. Den estimerte kostnaden for disse spesifikke undersøkelsene for å avdekke årsak til magesmertene endte på 1269\$ (1993-dollar) per pasient (4). Thompson et al. estimerte en snittkostnad på over 6000\$ (2001 dollar) per pasient for tidligere testing og kostnader relatert til sykehuset blant 16 pasienter som endte opp med diagnosen "abdominal wall syndrome" (5). Costanza et al. undersøkte kostnader blant en gruppe pasienter som endte opp med en kronisk bukveggsmerte-diagnose (CAWP) 12 måneder i for- og etterkant at diagnosen ble stilt. Resultatet var et markant falt på 48% der kostnadene ble redusert fra 1133,87\$ ($\pm 953,37$ \$) til 541,33\$ ($\pm 989,04$ \$) ($p < 0.0001$) (6). En case rapport fra Skottland (publisert i 2018) beskrev et ni måneders langt pasientforløp før diagnosen ACNES ble stilt med en total kostnad på $\approx 11\,500$ £ for gjentatte besøk, utredning og behandling (7). I pediatrik sammenheng fant Armstrong et al. at 20 av 26 barn hadde vært undersøkt av gastroenterologer med i snitt 8

diagnostiske prosedyrer (bestående av eksempelvis MR, CT, røntgen, øvre og nedre skopi, appendektomi) i forkant av at ACNES-diagnosen ble stilt (8).

I sin åpningserklæring fra 1926 skrev pioneren John B Carnett: *"Neuralgia of nerves which supply the abdominal wall is a subject which has never recieved merited recognition in medical literature. It is an exceedingly common affection, and failure to recognize its presence inevitably leads to erroneous diagnoses and often results in failure"* (9).

Uttalelsen fra den amerikanske kirurgen er fortsatt gjeldende i dag der bukveggen, inkludert ACNES, som årsak til smerteplager ofte overses. I en undersøkelse blant 23 leger i spesialisering var det kun 6 av 23 som gjenkjente symptomatisk bukveggsplager og kunne angi neste steg (5). I en populasjon der bukveggen ble funnet som årsak til magesmerter var bukveggen mistenkt av henvisende lege i kun 3% av tilfellene (6). I en undersøkelse blant nederlandske kirurger (responstrate på 35%, 507 av 1450) oppga > 85% at de aldri hadde hørt om ACNES. Blant de med > 10 års erfaring var det kun 18% som var klar over at syndromet eksisterte (10).

Historisk sett beskrev Frank allerede i 1792 hvordan smerter fra bukveggen simulerte visceral smerte (11). På starten av 1900-tallet rapporterte Cyriax og Janowski lignende funn (11, 12). Nevnte Carnett (9) beskrev i 1926 det som i dag ligner smertesyndromet han mente var forårsaket av intercostal nevrergi. Samme mann har gitt opphav til Carnetts test, en enkel klinisk undersøkelse, som et hjelpemiddel for å skille visceral og parietal årsak. Testen brukes fortsatt i dag, og utførelsen av denne beskrives senere i oppgaven. I siste halvdel av 1900-tallet var det flere forfattere som beskrev smertesyndromet, og i 1972 ga Applegate opphav til nomenklaturen (ACNES) som er mest brukt i dag (13, 14). I det 21. Århundre har diagnosen fått mer omtale og forskningen har blitt mer målrettet mot pasientgruppen. I Nederland er det opprettet et senter, *Maxima Medical Center (MMC)* med undergruppen *SolviMax Center of Expertise for ACNES and Center of Excellence for abdominal Wall and Groin pain*, som spesialiserer seg på tilstanden. Mellom 2003 -2017 har MMC behandlet over 1500 pasienter med bukveggnervesmerter (ACNES) (15). Majoriteten av originalforskningen gjort i nyere

tid, og som i stor grad ligger til grunn for denne oppgaven, har sitt utgangspunkt fra Nederland og dette senteret.

Terminologi:

Mange overlappende betegnelser har blitt brukt for å beskrive den aktuelle tilstanden. Betegnelsen "kroniske bukveggsmarter" (Chronic Abdominal Wall Pain, CAWP) beskriver lite presist etiologien bak smertene og omfatter flere potensielle årsaker. Begrepet er historisk dog mye brukt for å beskrive magesmerter som skyldes nerveproblematikk. Blant årsakene til CAWP finner vi "bukveggnervesmerter", på engelsk "Anterior/abdominal Cutaneous Nerve Entrapment syndrome" (ACNES). ACNES beskriver mer presist de anatomiske strukturer som er involvert ved tilstanden. ACNES er også akronymet som i nyere forskning benyttes hyppigst og benyttes således videre i oppgaven. Andre overlappende betegnelser brukt i litteraturen er "abdominal wall pain syndrome", "abdominal wall tenderness", "Ibrahim/Kumar syndrome", "intercostal nerve syndrome", "pseudovisceral pain syndrome" med fler (14, 16).

Formål:

De siste årene har antall studier som omhandler ACNES økt betraktelig. Formålet med denne oppgaven er å gjøre helsepersonell oppmerksomme på tilstanden. Oppgaven skal se på tilstanden med fokus på studier som omhandler epidemiologi, anatomi, klinikk og ulike behandlingsalternativer. Et videre mål er å få publisert en sammenfatning av oppgaven i *Tidsskrift for den norske legeforening*, med den hensikt å nå ut til flest mulig.

Valget av denne problemstillingen kom som et resultat av en interesse for feltet. Da anledningen bød seg for å skrive om et tema som var ukjent for meg, og sannsynligvis mange andre i min posisjon, så jeg på 5.årsoppgaven som en mulighet for å lære noe nytt og spennende. I og med at informasjonen om tilstanden er relativt begrenset avgrenses oppgaven mer naturlig av tilgjengelig litteratur for å gi en best mulig informativt oversikt.

2 Materiale og metode

Oppgaven er et litteraturstudie, der bakgrunns materialet baseres på søk i PubMed sine databaser. Datainnsamlingen ble gjort i perioden 01.05.2018-01.04.2019.

Søkestrategien baserte seg på MeSH terminologi. Det finnes ingen egen MeSH term for bukveggnervermerter (ACNES). Søket vil derfor settes sammen på følgende måte:

1. ("*Abdominal pain*"[Mesh]) AND "*Nerve Compression syndrome*" [Mesh]
2. ("*Abdominal Wall*"[Mesh]) AND "*Nerve Compression Syndromes*"[Mesh]

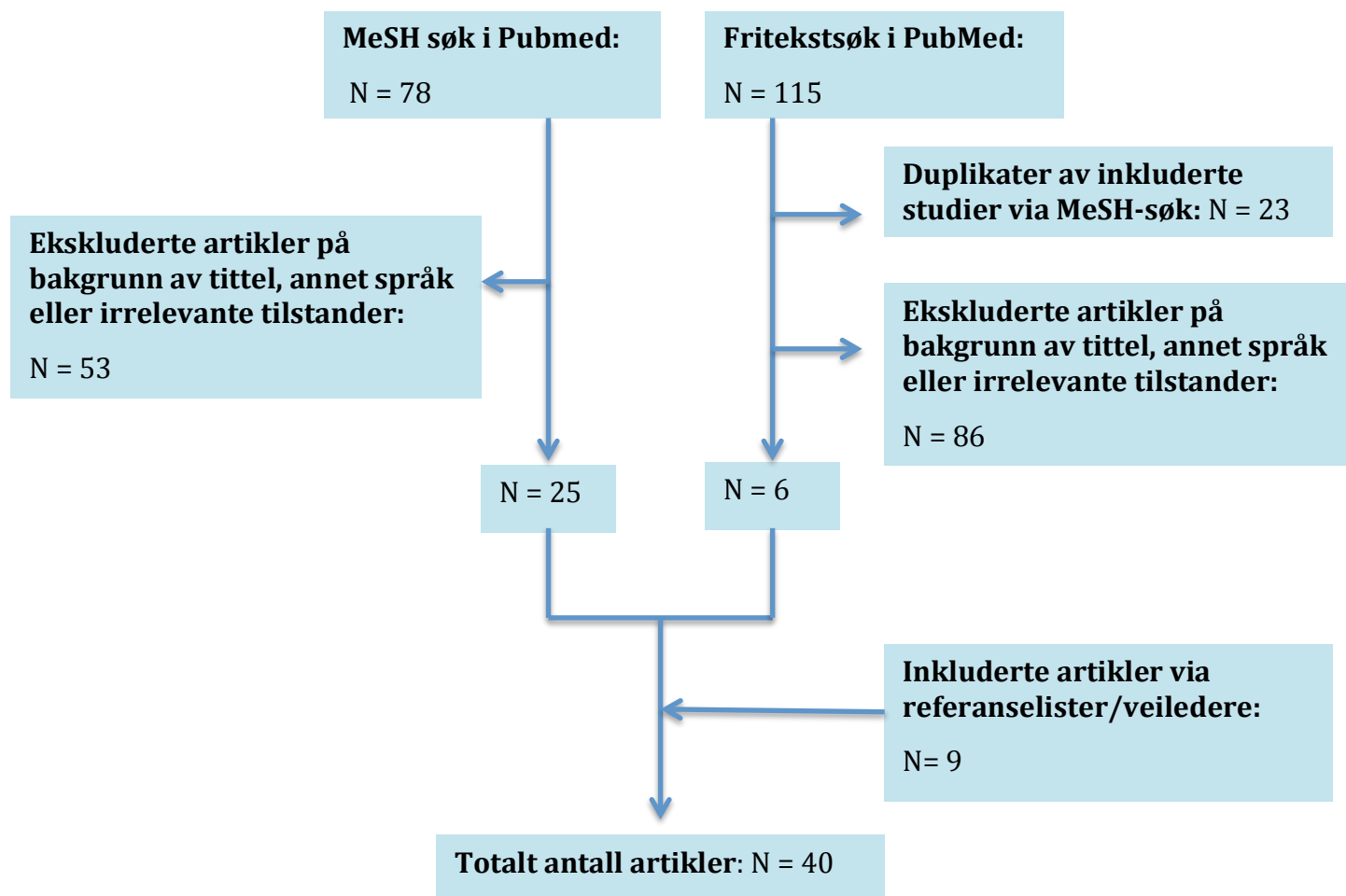
Søkene inkluderer alle artikler som omhandler både magesmerter/bukveggen og nerveavklemmingssyndromer. Artiklene på engelsk eller norsk fra søk i databasen til PubMed vil bli vurdert på bakgrunn av tittel og sammendrag. Artikler som omhandler epidemiologi, anatomi, etiologi, diagnostisk vurdering og behandling blant voksne og barn vurderes. Irrelevante artikler, artikler på andre språk enn engelsk eller norsk, og artikler som omhandler andre tilstander ekskluderes. Det ble ikke satt restriksjoner for artikkeltype, antall pasienter per studie eller tid for publisering grunnet lite antall tilgjengelige artikler, men jeg prøvde i den grad det lot seg gjøre å ikke hente ut informasjon fra case-rapporter.

Resultatet av søket ved slutten av innsamlingsperioden (01.04.2019) var henholdsvis 71 og 34 artikler for søk en og to. 27 av artiklene i søk en var overlappende med artikler fra søk nummer to, og førte til at 78 artikler ble vurdert. 53 artikler ble ekskludert på bakgrunn av tittel, sammendrag eller at de omhandlet andre tilstander. Søkestrategien resulterte således i at 25 artikler (24 fra søk nr. en, 1 fra søk nr. to) ble inkludert.

Ikke alle artikler i PubMed er indeksert med MeSH termer. Det var derfor nødvendig med et fritekst søk i PubMed på "*Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome*" for å inkludere nye og eldre studier som ikke enda har blitt indeksert med MeSH.

Fritekstsøket gav 115 artikler hvorav 6 artikler var ansett som aktuelle og inkludert for vurdering. Ytterligere 9 artikler ble inkludert ved manuell kryssreferanse av relevante artiklers referanseliste og/eller ved anbefaling fra veiledere ettersom nomenklaturen og terminologien brukt for å beskrive tilstanden har variert gjennom tiden.

Figur 1: Skjema over arbeidsprosess og selektering av artikler



Det endelige antall artikler som ble vurdert er dermed 40. Dette inkluderer 8 oversiktsartikler, 3 randomiserte kontrollstudier (RCT), 26 observasjonsstudier og 3 kadaverstudier.

Jamfør utfyllende bestemmelser for masteroppgaven skal fem av artiklene graderes etter FHIs sjekklister for vurdering av litteratur. De fem artiklene som velges ut anses å være de mest relevante for oppgaven. Skjemaene utfylles og legges ved etter referanselisten.

3 Resultater

3.1 Epidemiologi:

Prevalens/insidens:

Det egentlige prevalens og insidens av ACNES i den generelle befolkningen er ikke kjent, dette som en konsekvens av mangel på definerte diagnostiske kriterier kombinert med mangel på kjennskap til diagnosen.

Kroniske magesmerter av ukjent etiologi utgjorde 43% av tilfellene henvist til en spesialklinikk for smerter av gastroenterologer (17). Blant pasienter henvist til spesialklinikker for kroniske magesmerter er det anslått at opptil 5-30% av disse pasientene har bukveggen som årsak til plagene (6, 12). Jamfør avsnittet om differensialdiagnostikk er det flere andre tilstander i bukveggen som kan gi smerter, men ACNES antas å være en av de vanligste.

I en tverrsnittstudie der man undersøkte forekomsten av ACNES blant de diagnostisert med en symptomatisk funksjonell magesykdom (inkludert IBS) ble prevalensen beregnet til 3,6% (10).

I en annen nederlandsk retrospektive studie (18) over 2 år så man på en uselektert gruppe i akuttmottaket som ble nydiagnostisert med ACNES. 8,3% av alle konsultasjoner i akuttmottaket omhandlet magesmerter, og da man videre så på hvor mange av disse som endte opp med en ACNES-diagnose fant man en insidensrate på 1:50 (2%). I studien ble det i tillegg kalkulert en insidensrate for ACNES i den generelle befolkningen som kom til akuttmottaket (22/100 000 pr år) og som ble sett poliklinisk (35/100 000), noe som resulterte i en kombinert insidensrate på 1:1800.

Demografi:

I 2019 ble den til nå største analysen av ACNES-pasienter publisert. Studien (19) tok for seg 1116 pasienter som hadde blitt diagnostisert med ACNES i perioden 2011-2016 og analyserte pasientkarakteristikken hos disse. Et utdrag av de viktigste funnen er gjengitt i tabell 1.

Tabell 1: Demografi av 1116 pasienter diagnostisert med ACNES (19)	
Alder:	
<ul style="list-style-type: none"> • Median alder • Peak: 	42 (range: 7-81) Rundt 15-16 og 40
Kjønnsfordeling (Kvinne : Mann)	3,7:1
BMI	24 (\pm 9)
Etiologi:	
<ul style="list-style-type: none"> • Spontant: • Nylig abdominal kirurgi: • Traume/Sport: • Graviditet: • Etter ØLI: • Annet: 	57% 28% 5% 3% 3% 3%
Varighet av smerte før diagnose	18 mnd (range: 1 til >120)
Debut av smerter	Plutselig 53% vs. gradvis 42%
Smerteintensitet:	
<ul style="list-style-type: none"> • Gjennomsnittlig: • Topper: 	NRS 6 (\pm 2) NRS 8 (\pm 1)
Lokalisasjon:	
<ul style="list-style-type: none"> • Høyre: • Venstre: • Bilateralt: 	55% 30% 13%
Dermatom affisert:	
<ul style="list-style-type: none"> • Th7 • Th8 • Th9 • Th10 • Th11 • Th12 	2% 9% 13% 27% 34% 14%
Komorbide smertesyndrom (fibromyalgi, kompleks regionalt smertesyndrom, RA)	17%

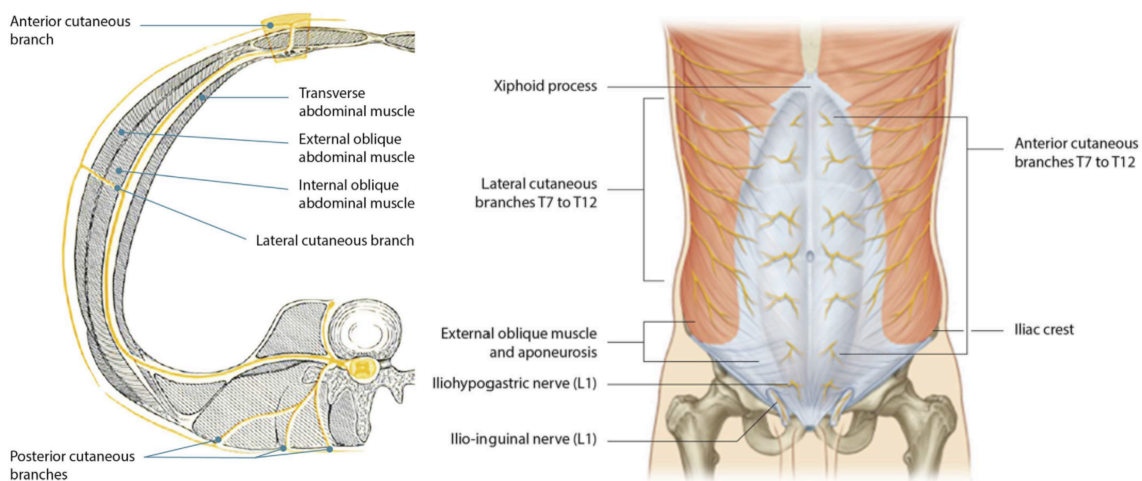
Tabell 1 gjengir de viktigste funnene av pasientkarakteristikken funnet blant ACNES-pasienter

Det at tilstanden forekommer i alle aldre, men rammer unge og middelaldrende kvinner hyppigere enn menn (3-4:1), hyppigste lokalisasjon er høyre nedre kvadrant og at de fleste oppgir spontan debut av plagene, sammenfaller godt med demografiske data publisert i andre studier (18, 20-28).

3.2 Anatomi:

Grunnleggende anatomi:

Figur 2A og 2B



Figur 2A viser lagvis musklene i bukveggen samt forløpet av intercostalnervene. Figur 2A og 2B viser hvor de terminale nervegrenene penetrerer m. Rectus Abdominis og fremre fascieblad. Bildene er hentet fra Mol et al. sin kadaverstudie (29)

Bukveggen består lagvis av huden, fascie (Campers og Scarpas), muskler og tilhørende fascie samt parietale peritoneum. Musklene i bukveggen består av m. rectus abdominis i midtlinjen, mens den lateralt (overfladisk til dyp) består av m. obliquus externus abdominis, m. obliquus internus abdominis og m. transversus abdominis.

Intercostalnervene forløper sammen med sin korresponderende arterie og vene i planet mellom interne obliquus og m. transversus (30). Hver nerve er forankret på fem steder langs forløpet: ryggmargen, der hvor den posteriore og laterale grenen bøyer av, der nerven bøyer av 90° inn i m. rectus abdominis og til huden. Utenom dette er det antatt at nerven flyter fritt (11, 29).

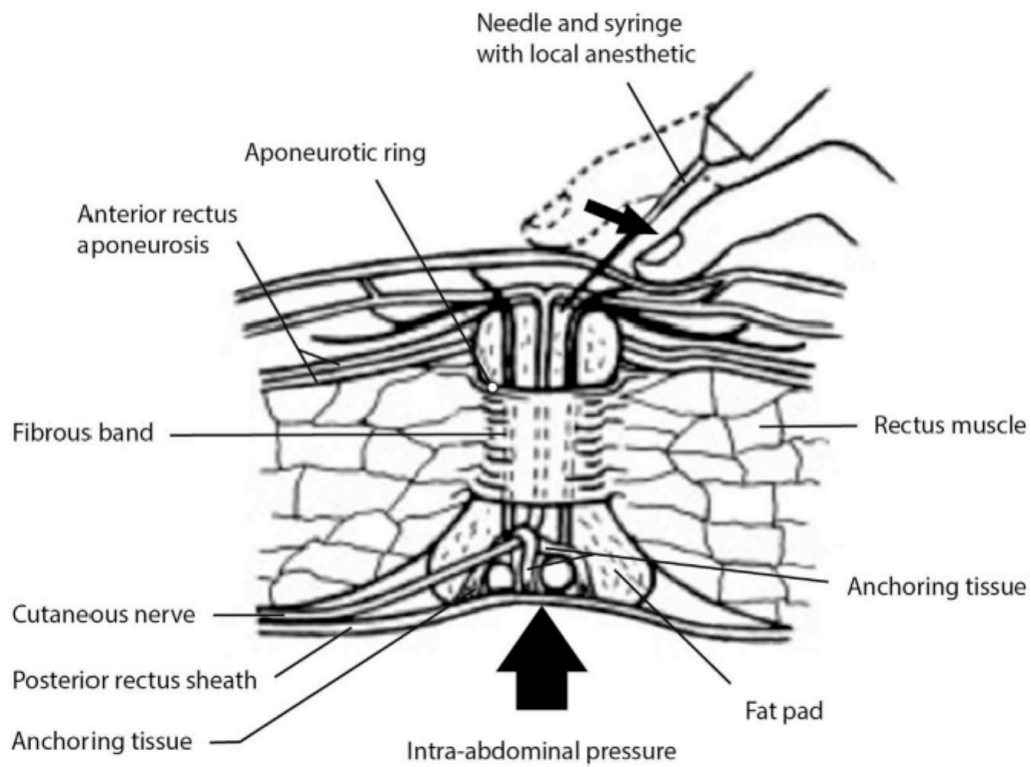
Smerte formidles via to reseptorer; A-delta i hud og C nociseptorer i overliggende og underliggende strukturer. Smerte fra huden er skarp, brennende og mer lokalisert.

Smerte via C-fibre oppfattes mer dump og diffust lokalisert. Sensorisk afferent informasjon fra underliggende viscera og overfladisk strukturer konvergerer i det dorsale horn av ryggmargen (1, 30, 31). Dette gir opphav til fenomenet "referert smerte" som kan føre til at smerteimpulsene blir tolket galt sentralt.

Studier:

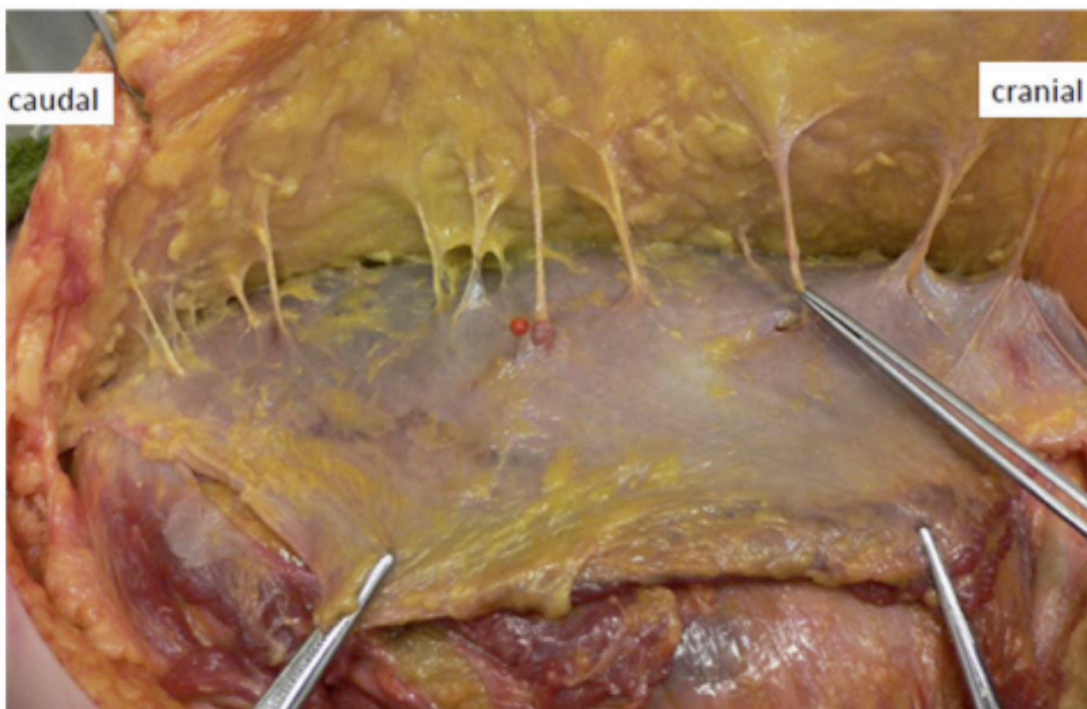
Bjerklund Johansen & Gran (1) publiserte i *Tidsskrift for den norske legeforening* i 1986 en artikkel som viste anatomien av de fremre kutane nervegreinene fra intercostalnervene Th7-Th12, og hvordan disse penetrerte fremre fascieblad lateralt i rectusskjeden, med tilhørende kolateralgrener medially. Lignende funn er presentert i andre studier i etterkant (11, 29). Det er identifisert 5 foramina langs den laterale kanten av rectusmuskelen inneholdende en nevrovaskulær bunt i hver. Applegate & Buckwalter (11) så histologisk i sin mikroanatomiske kadaverstudie av 8 kadavre at de 5 ulike foramina var omkranset av en fibrøs ring (figur 3) utgått fra fremre aponeurose. Andre studier har problemer med å gjenfinne en fibrøs ring (1, 29), men histologi har bekreftet tilstedeværelse av tynt fibrøst materiale (1).

Figur 3



Figur 3 viser den fibrøse ringen slik W. Applegate originalt beskrev den. I tillegg vises korrekt plassering av nål ved triggerpunktinjeksjon. Bildet er hentet fra Mol et al. sin artikkel (29)

Figur 4



Figur 4 viser fremre fascie på høyre side observert medial fra venstre med flere penetrerende nevrovaskulære bunter, eksemplifisert med rød nål. Bildet er hentet fra Mol et al. sin kadaverstudie (29)

I en kadaverstudie fra 2017 (29) utført på en eldre kvinne dissekerte man frem intercostalnervene og fulgte disse proksimalt og distalt. Ved bakre fascieblad fant man at intercostalnervene utvekslet et rikt nettverk av fibre til nabosegementer. Distal for dette var den fremre kutane nervegrenen som skilte seg i flere perforatorgrener inn i rectusmuskelen tilhørende hvert dermatom. Forløpet av disse var relativt fritt. Konklusjonen var således at forløpet av nervene som innerverer bukveggen var mer kompleks enn tidligere antatt.

3.3 Etiologi og patofysiologi:

Patofysiologien bak ACNES er ufullstendig forstått. Teoriene baserer seg i stor grad på hvordan de anatomiske forholdene predisponerer for strekk eller såkalt "entrapment" av nerven langs forløpet (1). Applegate & Bukwalter (11) foreslår tre mekanismer:

1. Økning av abdomen/press fører til herniering av materiale som omkranser den nevrovaskulære bunten, med påfølgende entrapment/press på nerven (= "push-mekanisme").
2. Økning av abdomen med påfølgende strekk på nerven som vil resultere i smerter (= "pull-mekanisme")
3. Terminale kutane nervegrener fanges i arrvev etter traume eller operasjon (= "pull-mekanisme").

Nevnte mekanismer som årsak bak tilstanden er sannsynligvis bare deler av sannheten, ettersom $\approx 60\%$ oppgir at smerten debuterte spontant uten forklaring eller tilstedeværelse av risikofaktorer. Foreslåtte risikofaktorer som er assosiert med tilstanden er (19):

- Tidligere kirurgi med arrdannelse (oppgitt hos 28%)
 - Eksempelvis etter laparoskopisk kirurgi i området Th12 etter appendektomi, eller Th8/Th9 etter en kolecystektomi
- Ytre skade/traume (5%)
- Forhold som gir økt intra-abdominal trykk
 - Eksempelvis graviditet (3%)
- Overforbruk av rectusmuskelen

3.4 Klinikk:

Symptomer:

Smerter er pasienten hovedplage, og har som regel vart i flere måneder før diagnosen stilles (1, 19). Smerten er oftest unilateralt lokalisert på samme sted (jfr. tabell 1) og pasientene klarer oftest selv å peke direkte på området med mest smerteintensitet med en fingers presisjon. Ved bilateral distribusjon er som regel tilsvarende dermatom affisert. Smertene kan radiere lateralt eller opp mot costalbuen, og dette forekommer hyppigere dersom smertene er intense. Smertene beskrives som stikkende/brennende, men hos noen oppleves den mer dump. Smertene kan være meget intense og hos enkelte invalidiserende med en jevn bakgrunnsmerter. Akutte forverringer av tilstanden, med toppen opp mot VAS 10, kan være så smertefulle at pasienten legges inn under bilde av "akutt abdomen". Utløsende faktorer er svært varierende. Spesielt vil mange angi at fysisk aktivitet som løfting eller arbeid i lett fremoverbøyd stilling forverrer eller fremprovoserer smertene (eks knyte sko, hoste/nyse). Andre beskriver smerteforverring bruk av tettsittende klær (eks belter, korsett). Pasienten kan oftest ikke ligge på aktuell side, men vil oppleve lindring av å ligge flatt stille (1, 12, 14, 16, 32, 33).

47% av pasienter med ACNES hadde tilstedeværelse av ledsagende pseudoviscerale symptomer som kvalme/oppkast, redusert matlyst, oppblåsthet, svette og svimmelhet (19). Disse er antatt å oppstå som en konsekvens av endret input via autonome nervebaner, og reverseres dersom tilstanden behandles (14).

Van Assen og kolleger (10) utviklet et spørreskjema, bestående av 18 spørsmål, designet for å skille ut ACNES fra de som er feilaktig diagnostisert med IBS. Skjema har blitt validert og fant at en grenseverdi på >10 poeng skilte ACNES fra IBS med en sensitivitet på 94% og en spesifisitet på 92%.

Klinisk undersøkelse:

Buken kan lett oppfattes peritonittisk dersom undersøker ikke er trent i å skille bukveggen fra visceral årsak. Innledningsvis bes pasienten om å lokalisere området med smerte, triggerpunktet, med en fingerpunkts bredde. Triggerpunktet markeres. Deretter begynner den kliniske undersøkelsen med en generell bukstatus. Det relativt lille området med maks smerteintensitet kan være omkranset av et større område med endret sensibilitet i form av hypoestesi, hyperestesi, dysestesi eller allodyni. En vattpinne (berøring) og en tupfer med alkohol (kulde) strykes over buken dermatom for dermatom for å finne områder med endret sensibilitet. Hudfolden over triggerpunktet klypes og løftes deretter opp (= klypetest) for å reprodusere/forverre smertene (14, 18, 31).

Avslutningsvis utføres Carnetts test. Pasienten ligger i ryngleie og bes om å løfte hode og toraks fra benken (eventuelt med armene i kryss), samtidig som undersøker palperer triggerpunktet. Alternativt kan beina løftes. Poenget er å sikre tilstrekkelig kontraksjon av m. rectus abdominis. Dersom testen utløser/forverrer smertene anses testen positivt, og er nesten obligat for tilstanden da muskelkontraksjonen irriterer nerven ytterligere. Negativ test er lindring av smerten og tyder på at bukveggen beskytter underliggende viscera. Carnetts test er uegnet dersom pasienten ikke er i stand til å utføre instruksjoner eller kommunisere smerteendring, eksemplifisert hos de aller minste og eldste, eller dersom smerten er "global" (9). Testen kan være falsk positiv dersom andre sykdomsmekanismer involverer parietal peritoneum med inflammasjon av overliggende strukturer, og er rapportert hos 3-9% (12, 34, 35).

Blant en stor ACNES-populasjon så man tilstedeværelsen av somatosensorisk endringer hos 78%, positiv klypetest hos 78% og positiv Carnetts test hos 87% (19). Med andre ord gir disse funnene sterk mistanke om tilstanden, men fravær utelukker ikke tilstanden hos alle.

Diagnostiske kriterier:

ACNES er en klinisk diagnose, men det er til nå ingen enighet om diagnostiske kriterier. Flere studier har foreslått ulike sett med kriterier, og disse er i stor grad varianter av hverandre. Triaden kronisk (>1 mnd) lokalisert magesmertesmerte langs den laterale kanten av m. rectus abdominis med konstant lokalisasjon til et lite område (<2cm²),

triggerpunkt med positiv Carnetts test og fravær av funn i blod- og billedundersøkelser (dersom utført) bør føre til mistanke (10, 18). En variant av det kliniske aspektet ved triaden hadde i en liten populasjon en sensitivitet på 85% og spesifisitet på 97% (12). Blodprøver og billedundersøkelser (inkludert ultralyd, CT og MR) er som regel normale, og tas i all hovedsak for å utelukke andre årsaker. En oversiktsartikkel om ACNES nevner at det i en studie ble funnet at ¼ av ACNES-pasienter demonstrerte middels elevert SR fra 20-40 (14).

Ved sterk klinisk mistanke kan en lokal blokade av triggerpunktet i bukveggen svarende til nerveforløpet rectusskjeden være til nytte diagnostisk, og for noen også terapeutisk (14, 20, 22, 33). Umiddelbar smertelindring bekrefter på lang vei at det er bukveggen som er årsak og ikke underliggende viscera. 15 min etter injeksjon av et lokal anestetikum hos ACNES-pasienter var 42% smertefrie, 39% hadde $\geq 50\%$ smertereduksjon, mens 19% opplevde en smertereduksjon $< 50\%$ (19).

Diagnosekode:

I ICD-10 eksisterer ikke tilstanden som en egen diagnosenehet og må kodes G58.8- Andre spesifiserte mononevropatier, eventuelt i kombinasjon med R10–Smerte i buk og bekken/R10.3–Smerte lokalisert til andre deler av nedre abdomen. I ICPC-2 er D06- Abdominalsmerte lokalisert IKA foreslått som kode (10).

Differensialdiagnoser:

Differensialdiagnostikken av ACNES er bred. Selv om pasient og undersøker blir enige om at tilstanden er forenelig med ACNES, finnes det andre, delvis overlappende, årsaker til kroniske bukveggsmerter. Diagnostikk av ACNES utelukker ikke alene tilstedeværelse av andre diagnoser, og komorbide tilstander er funnet hos 17% (jfr. tabell 1). Differensialdiagnoser til ACNES kan være Spigellihernie, rectushematom, endometriose, affeksjon av nerven spinalt (eksempelvis via tumor), postherpetisk nevralgi, slipping-rib syndrom eller diabetisk nevropati (30, 32, 36, 37).

3.5 Behandling

Konservativ tilnærming:

Dialog og opplæring sammen med pasienten er viktig for de fleste tilstander, og ACNES er intet unntak. En forklaring og bekreftelse på smertene kan for de pasientene som ikke føler seg hemmet av smertene med hensyn på livskvalitet og livsutfoldelse være tilstrekkelig. Dette gjelder dog de aller færreste (6, 12, 16, 22, 32, 34, 36).

En betydelig andel av pasientene oppgir bruk av smertestillende. Det finnes ingen oversikt over alle medikamenter og i hvilken dose disse er brukt, men medikamenter som hyppig er nevnt er Paracetamol med og uten opioider, opiater, NSAIDS, antiepileptikum (gabapentin) og trisyklisk antidepressiva (amitriptyline) (14, 36). Det er vanskelig å sammenfatte fra eksisterende litteratur om behandling med medisiner alene har effekt, men man kan derimot anta at bruk av medisiner i kombinasjon med andre intervensjonsalternativer kan fasilitere rask tilheling og økning av livskvalitet (36). De mest smerteplagete vil imidlertid ikke oppleve varig eller tilstrekkelig effekt med denne type behandling alene (12).

Intervensjonsalternativer:

Blant intervensjonsalternativene er det hovedsakelig to behandlinger som oppgis i litteraturen; triggerpunktinjeksjoner av et anestetikum med eller uten kortikosteroid og nevrektomi (fremre og bakre). Andre tilnærminger er også beskrevet og omfatter anlegging av MESH nett, radiofrekvensablasjon (PRF), Botox, nevromodulering og kjemisk nevrolyse. De ulike intervensjonsalternativene presenteres kategorisk under.

3.5.1 Triggerpunktinjeksjoner (TPI):

Tabell 2: Inkluderte studier som omhandler behandling med TPI									
Forfatter	År	D	N	B	Lokalanestetikum	Mål av utfall	KE	LE	Opf
Kanakarajan et al. (24)	2011	CS	9	UTPI	Bupivacaine 0,5% + triamcinolon 40mg	> 50% reduksjon av NRS	US	≈ 66%	12 uker* (11-20)
Boelens et al. (22)	2011	RK	135	TPI	1: 10ml lidokain 1%	VAS (0-100) og VRS (1-5).	Umiddelbar (VAS):	Smerter eduksjo	18 mnd

					≥2: 10ml lidokain 1% + 40mg metylprednisolon		86% KE (VAS): 33%	n: US VRS: 76%	
Boelens et al. (28)	2013	RCT	48	TPI	10ml lidokain 1% vs. 10ml NaCl 0,9%	≥ 50% reduksjon av VAS og/eller ≥2 poengs forbedring på VRS	Lidokain: 54,1% Saltvann: 16,6%	US	2 uker
Towfigh et al. (33)	2013	CS	10	TPI	9 ml 0,5% bupivacaine + 1 ml triamcinolonacetonid	US	Umiddelbar: 100%	50%	US
Alnahhas et al. (38)	2017	CS	120	UTPI	0,25% bupivacain/1% lidokain + 40 mg depomedrol/3 mg/ml betametason	≥ 28 (av 40) poeng ved bruk av TEQ	US	37%	6-12 mnd
Mol et al. (20)	2019	RCT	136	TPI	5-10 ml lidokain 2%(LA) vs 5-9 ml lidokain 2% + 40 mg metylprednisolon (LC)	≥ 50% reduksjon av VAS og/eller ≥2 poengs forbedring på VRS	LA: 43% LC: 34%	LA: 20% LC: 18%	12 uker

Tabell 2 oppsummerer inkluderte studier som omhandler behandling med triggerpunktinjeksjoner og gjengir hovedforfatter, årstall publisert, studiedesign, antall pasienter inkludert, hvilken behandling som er gitt og utfallet av behandlingen på kort- og langsikt samt hvor lenge pasientene ble fulgt. Forkortelser: D = Studiedesign, CS = Case-serie, RK = Retrospektiv kohort, RCT = randomisert klinisk studie, N = antall pasienter B = Behandling, TPI = Triggerpunktinjeksjoner, UTPI = Ultralydveiledet TPI, NRS = Numeric rating scale, VAS = Visual analog scale, VRS = Verbal rating scale, TEQ = Treatment efficacy questionnaire, KE = Kortidseffekt (< 3 mnd) , LE = Langtidseffekt (≥ 3mnd), Opf = Oppfølging, US = Uspesifisert

*Median

Frihånds triggerpunktinjeksjoner:

De aller fleste studier setter triggerpunktinjeksjoner uten veiledning av ultralyd. Punktet med mest smerteintensitet markeres før injeksjon. Nålen settes gjennom huden, subkutant fett og ned til fremre fascieblad. Når nålen treffer triggerpunktet utløses vanligvis økte smerter, og man får på denne måten bekreftet at man er i umiddelbar nærhet til nerven (30, 36).

I Boelens et al. (22) sin retrospektive kohorte så han og kollegaene på 139 pasienter med ACNES behandlet med et regime av bestående av TPI (med eller uten kortikosteroider, avhengig av om det var diagnostisk/1. eller 2. injeksjon) med påfølgende kirurgi for de som ikke opplevde effekt av TPI. 4 pasienter hadde ikke behov for behandling ettersom de ble beroliget av diagnosen. I gruppen som ble behandlet med TPI, fikk de først en diagnostisk injeksjon med lidokain. Smerteintensitet ble registrert

ved bruk av VAS (0-100) før injeksjon og ≈ 10 minutter i etterkant. Pasientene ble fulgt opp etter to uker, og dersom de opplevde at smertene var tilbakevendende fikk de en ny injeksjon lidokain i kombinasjon med et kortikosteroid. Diagnostisk injeksjon med lidokain ga smertereduksjon hos 86% (116/135). 28 pasienter opplevde permanent smertereduksjon etter kun en injeksjon, mens de resterende 88 (av 116) opplevde delvis effekt eller tilbakevendende smerter. 56 av de 88 mottok en ny injeksjon (istedenfor operasjon), noe som resulterte i at ytterligere 16 ble permanent smertefri. Dermed var det totalt 33% (44/134, 1 tapt ut av studien) som ble smertefri etter et regime bestående kun av TPI med og uten kortikosteroider. Ved median oppfølging på 18 måneder oppga 76% av de som mottok TPI at det var fornøyde med resultatet (VRS 1-2).

Samme forfattere utga i 2013 en dobbelt-blindet RCT (28) hvor de sammenlignet effekten av injeksjoner med lidokain versus saltvann/placebo. Totalt 126 pasienter ble vurdert som aktuelle for studien, hvorav 48 av disse møtte inklusjonskriteriene samtidig som de ikke hadde eksklusjonskriterier. Med andre ord ble 24 stykker tilfeldig randomisert til hver gruppe, og det var ingen statistiske forskjeller mellom disse gruppene vedrørende demografi, smertekarakteristikk (VAS, VRS) eller påvirkning av funksjon i hverdagen. 54,1% (13/24) av de som fikk lidokain opplevde effekt sammenlignet med 16,6% (4/24) av de som mottok placebo ($p = 0.007$). Av bivirkninger ble det rapportert 1 hematoma som spontant gikk i regress, samt forverring av smerter i noen få dager etter injeksjon hos 7.

Towfigh et al. (33) så i sin studie på 11 pasienter med ACNES. 10 av pasientene ble behandlet med TPI i form av gjentatte biukentlige injeksjoner (range 1-5) med 9 ml 0,5% bupivacaine + 1 ml Kenalog (triamcinolonacetonid). Det er ikke spesifisert hva endemålet er, ei heller hvor lang tid hver pasient ble fulgt, men forfatterne oppgir at 5 av pasienten (50%) ble smertefrie.

Mol et al. (20) ønsket i sin singel-blindete RCT å sammenligne effekten av TPI med 5-10 ml lidokain 2%(LA) vs 5-9 ml lidokain 2% kombinert med 40 mg methylprednisolon (LC) i behandlingen av ACNES-pasienter. Alle inkluderte pasienter mottok en diagnostisk injeksjon med lidokain før de ble randomisert til hver sin behandling og fikk oppfølging etter 2, 4 og 6 uker. Effekt var definert som $\geq 50\%$ reduksjon av smerter målt

med NRS (0-10) og/eller en forbedring på > 2 på en verbal rating skala (VRS 0-5), målt 6 (korttids) og 12 (langtids) uker etter injeksjon. Totalt 136 pasienter ble tilfeldig randomisert til hver sin behandling, det vil si 68 i hver gruppe uten signifikante forskjeller. Frafall i hver gruppe skyldtes at pasienten ble smertefrie, ikke dukket opp eller krevde annen behandling grunnet manglende effekt. 51 (LC) og 50 (LA) var igjen ved primært endemål. Av de som mottok TPI med steroider hadde 34% effekt versus 43% hos de uten etter 6 uker. Både "Intention To Treat" og "Per Protocol" analyse ble utført uten at det ble funnet signifikante forskjeller i gruppene. Etter 12 uker hadde 18% i LC-gruppen effekt versus 20% av LA ($p = 0.80$), og forfatterne kunne konkludere med at tilførsel av et kortikosteroid til lidokain i behandlingen av ACNES ikke øker andelen pasienter som oppnår suksess, hverken ved 6 eller 12 ukers oppfølging. Det var heller ingen signifikante forskjeller i rapporterte bivirkninger (LA: 23/68 vs LC 29/68, $p = 0.46$). Bivirkninger var forbigående økning av smerter etter injeksjon (30-40%), ømhet/hematom ved innstikksted eller følelse av uvelhet.

Ultralydveiledet triggerpunktinjeksjon:

Det er få studier som beskriver bruk av ultralyd for å veilede injeksjonene med et lokalanestetikum.

Kanakarajan et al. (24) publiserte en case-serie bestående av 9 pasienter diagnostisert med ACNES etter kliniske symptomer kombinert med positiv Carnetts test. Alle mottok ultralydveiledet injeksjoner med bupivacaine 0,5% + triamcinolon 40 mg med maks volum på 3 ml, utenom en pasient som kun fikk 9 ml bupivacaine. 6/9 pasienter opplevde smertereduksjon på >50% ved bruk av en 11-punkts smerteskala (NRS 0-10) med en median oppfølgingstid på 12 uker. Blant de med effekt krevde 5 kun en injeksjon, mens 1 måtte ha to injeksjoner.

I en amerikansk studie (38) undersøkte man retrospektivt om pasientene var fornøyde med ultralydveiledet triggerpunktinjeksjoner som behandling mot ACNES. TPI bestod av 0,25% bupivacaine (hos 41%)/1% lidokain (hos 59%) kombinert med 40 mg/ml Depomedrol (hos 42%) eller 3 mg/ml betametason (hos 58%), volum er ikke spesifisert. Endemål ble definert som ≥ 28 poeng ved bruk av "Treatment Efficacy Questionare" (TEQ, 8-40 poeng). Av de 218 som mottok skjemaet var det 120 som svarte (55%

respons-rate). 44 (37%) ble klassifisert til å ha oppnådd effekt. Ved spørsmål om hvordan smertene var etter behandling sammenlignet med før oppga 36% signifikant bedring, 22% noe bedring og 33% at den var det samme. Varigheten av smertereduksjon varierte fra timer til > 12 uker.

3.5.2 Nevrektomi:

Kirurgisk prosedyre:

Anterior nevrektomi utføres dagkirurgisk i lokal bedøvelse med sedasjon eller i generell anestesi. En fordel med å utføre inngrepet i lokal bedøvelse er at pasienten kan samarbeide og bekrefte lokalisasjon av smerter, men for de mest smertepregete lar ikke dette seg gjøre. Inngrepet hos større pasienter krever mer manipulering og bør derfor legges i generell anestesi. Området med maks smerteintensitet lokaliseres og merkes preoperativt ved hjelp av Carnetts test. Deretter legges et 5-7 cm transversalt snitt i huden, avhengig av mengde subkutant vev. Subkutant vev og Scarpias fascia åpnes ved hjelp av saks. Foramen med den nevrovaskulære bunten identifiseres omkring 1 cm medialt for laterale begrensning av m. rectus abdominis. Som regel foreligger det i tillegg flere grener medialt, og den anatomiske variasjonen er stor. Foramina åpnes og nervebunten med tilhørende grener diatermeres og resesseres i en radius på 5cm. Avslutningsvis kan man sette 10 ml bupivacaine 0,25% og huden lukkes. Pasientene bør følges opp etter 6 og 12 uker postoperativt for å monitorere effekt og komplikasjoner (16, 21, 22, 25, 30, 39).

Få studier beskriver den kirurgiske prosedyren ved en **posterior nevrektomi**. Operasjonen utføres i generell anestesi på grunn av manipulering av bukveggen. Innledningen foregår på samme måte som en fremre nevrektomi. Deretter gjør man en vertikal incisjon av fremre fascieblad ved laterale rektuskant, før m. rectus abdominis løftes medialt slik at bakre rectusfascie kommer til syne. De mediale og laterale nervegrenene diatermeres og resesseres der de penetrerer bakre rektusfascie (23, 30, 39).

Komplikasjoner etter nevrektomi er de samme som oppgis for annen type kirurgi. Det er rapportert om postoperativt hematom, serom, infeksjoner og abscess samt økt smerte

i en periode i etterkant (21, 23, 25). De sensoriske og motoriske grenene møtes lateralt, og fjerner man for mye av nerven står man i fare for å gi pasienten motorisk sekvele, spesielt hvis dette gjøres på flere dermatomnivåer.

Effekt av kirurgi:

Tabell 3: Inkluderte studier som omhandler behandling med nevrektomi								
Forfatter	År	D	N	Behandling	Mål	KE	LE	Opf
Boelens et al. (22)	2011	RK	69	Anterior nevrektomi	VAS (0-100) og VRS (1-5).	71%	69%	18 mnd*
Boelens et al. (25)	2013	RCT	44	Anterior nevrektomi vs. "sham-kirurgi"	≥ 50% reduksjon av VAS og/eller ≥2 poengs forbedring på VRS	73% vs. 18%	US	6 uker
Towfigh et al. (33)	2013	CS	5	Anterior nevrektomi	US	100%	US	US
Van Assen et al. (23)	2014	CS	41	Sekundær anterior nevrektomi eller posterior nevrektomi	< 50% smertescore PI-NRS og/eller ≥2 poengs forbedring på VRS	US	66%	25 mnd *
Van Assen et al. (21)	2015	CS	154	Anterior nevrektomi	Korttids: ≥ 50% reduksjon av PI-NRS og/eller ≥2 poengs forbedring på VRS Langtids: < 50% smertescore PI-NRS og/eller ≥2 poengs forbedring på VRS	70%	61%	32 mnd*

Tabell 3 oppsummerer inkluderte studier som omhandler behandling med nevrektomi og gjengir hovedforfatter, årstall publisert, studiedesign, antall pasienter inkludert, hvilken behandling som er gitt og utfallet av behandlingen på kort- og langsikt samt hvor lenge pasientene ble fulgt. Forkortelser: D = Studiedesign, CS = Case-serie, RK = Retrospektiv kohort, RCT = randomisert klinisk studie, N = antall pasienter, PI-NRS = Pain intensity numeric rating scale, VAS = Visual analog scale, VRS = Verbal rating scale, KE = Korttidseffekt (< 3 mnd), LE = Langtidseffekt (≥ 3mnd), Opf = Oppfølging, US = Uspesifisert

*Median

Som nevnt utførte Boelens et al. (22) en retrospektive analyse av pasienter som gjennomgikk et terapeutisk regime bestående av triggerpunktinjeksjoner og fremre nevrektomi. 135 pasienter deltok og av disse ble totalt 69 operert. 6 uker postoperativt var 71% fornøyde med resultatet med en VRS score på 1-2, mens 20% ikke var fornøyde (VRS 4). Etter en median oppfølging på 18 måneder oppga 69% å være fornøyd med behandling med en VRS score på 1-2 (svarprosent 87%, 121/139).

I en dobbelt blindet RCT fra Nederland sammenlignet forfatterne effekten av anterior nevrektomi med "sham-kirurgi" (placebo) (25). 44 pasienter diagnostisert med ACNES

ble tilfeldig randomisert til kirurgi (n=22) eller placebo (n=22) etter utilstrekkelig effekt av TPI. Kirurgisk prosedyre ble utført som tidligere beskrevet. Ved placebo ble det laget en incisjon som eksponerte fremre rectusskjede før operatør fikk beskjed om avslutte inngrepet. Smerteintensitet ble målt pre- og postoperativt ved bruk av VAS og VRS. Operasjonen ble ansett som vellykket dersom pasientene opplevde $\geq 50\%$ reduksjon av VAS og/eller ≥ 2 poengs forbedring av VRS 6 uker postoperativt, vurdert av en annen undersøker enn kirurgen som opererte. Av de inkluderte var andelen pasienter med suksess signifikant høyere ($p = 0.001$) i gruppen med anterior nevrektomi (73%, 16/22) versus placebo (18%, 4/22). 18 av de i placebo-gruppen ble re-operert med anterior nevrektomi hvorpå 61% (11/18) hadde effekt av behandling etter nye 6 uker. Alle 4 som initialt opplevde effekt av placebo returnerte med smerter innen 6 mnd. Disse ble re-operert og ytterligere 75% ($\frac{3}{4}$) nådde endemålet. I snitt ble 2 nervegrener fjernet under hver operasjon.

I nevnte studie av Towfigh et al. (33) var det 4 av 11 pasienter som ikke opplevde tilstrekkelig effekt etter triggerpunktinjeksjoner, samt en pasient som ikke ønsket behandling med TPI og således ble operert som første alternativ. Alle disse fem er oppgitt som kureret for abdominale smerter etter en anterior nevrektomi. Som nevnt har ikke denne studien definert endemål eller oppfølging.

Van Assen et al. (23) så i sin case-serie på alternativer for andelen ACNES-pasienter som ikke oppnådde effekt etter primær anterior nevrektomi. To kirurgiske alternativer ble foreslått; (1) en sekundær anterior nevrektomi hvor man fjerner nervegrener man ikke fjernet ved første operasjon eller (2) en posterior nevrektomi hos de man ikke fant gjenværende nervegrener eller som et tredje alternativ til de uten effekt av en sekundær anterior nevrektomi. Operasjonen ble ansett som vellykket dersom smertescoren var $< 50\%$ postoperativt (≥ 3 mnd) sammenlignet med preoperativ score ved bruk av PI-NRS (0-10), eller at VRS (1-6) var ≥ 2 punkt lavere postoperativ sammenlignet med preoperativ verdi. Blant de 41 inkluderte i studien ble det identifisert 2 pasientgrupper; de med initial effekt av operasjon, men som opplever tilbakevendende smerter ("tilbakevendende", n= 15) og de uten effekt av primær anterior nevrektomi ("mislykket", n = 26). En sekundær nevrekotmi ble utført på 10 pasienter. 3 av disse hadde effekt, og 2 av de uten effekt fikk utført en posterior nevrektomi som 3. operasjon med effekt hos begge. Posterior nevrektomi (som 2. operasjon) ble utført på 31

pasienter og var vellykket hos 71% (22/31). Blant de som gjennomgikk sekundær operasjon, uansett metode, var det vellykket resultat hos 66% (27/41) ved en median oppfølging etter 25 måneder (range 3-49). Dersom man så nærmere på de to pasientgruppene var det signifikant høyere effekt hos de med "tilbakevennende" smerter (14/15 vs. 13/26, p = 0.01) enn hos de med mislykket første operasjon.

Van Assen et al. (21) analyserte retrospektiv 154 pasienter som fikk utført primær anterior nevrektomi. Korttidseffekt, definert som $\geq 50\%$ reduksjon av PI-NRS (0-10) og/eller minimum 2 poengs reduksjon av VRS (1-6) 1-3 måneder postoperativt, ble funnet hos 70%. Langtidseffekt, definert ved en smertescore $< 50\%$ postoperativt sammenlignet med preoperativ verdi ved bruk av PI-NRS, eller postoperativ VRS var ≥ 2 punkt lavere sammenlignet med preoperativt, ble funnet hos 61% etter median oppfølging på 32 måneder (range 3-92). Gjentakelses-rate ble kalkulert til 16%.

3.5.3 Annet:

Tabell 4: Inkluderte studier som omhandler annen behandling							
Forfatter	År	D	N	Behandling	Mål	Utfall	Opf
Stirler et al. (26)	2015	RK	30	Intraperitoneal mesh	VRS 1-2 definert som vellykket	Korttids: 90% Langtids: 71%	28 mnd*
Weum & de Weerd (40)	2016	CS	15	Botox injeksjoner	US	US	US
Mol & Roumen (41)	2017	CS	5	Nevromodulering	$\geq 50\%$ reduksjon av smerte ved NRS (0-10) ved 12 mnd	60% med effekt	12 mnd
Maatman et al. (27)	2018	CS	26	Radiofrekvensablasjon	$\geq 50\%$ reduksjon av NRS (0-10) og en Patient satisfactory scale (PGIC) > 5	Korttids: 50% Langtids: 8-23%	15 mnd*

Tabell 4 oppsummerer inkluderte studier som omhandler mer "eksperimentell" behandling og gjengir hovedforfatter, årstall publisert, studiedesign, antall pasienter inkludert, hvilken behandling som er gitt og utfallet av behandlingen samt hvor lenge pasientene ble fulgt. Forkortelser: D = Studiedesign, CS = Case-serie, RK = Retrospektiv kohort, N = antall pasienter B = Behandling, NRS = Numeric rating scale, VAS = Visual analog scale, VRS = Verbal rating scale, Opf = Oppfølging, US = Uspesifisert

*Median

Intraperitoneal mesh

Stirler et al. (26) publiserte i 2015 en retrospektiv kohorte om en ny kirurgisk teknikk i behandlingen av ACNES-pasienter uten effekt av to eller flere ultralydveiledet injeksjoner med bupivacaine eller lidokain kombinert med et kortikosteroid. Forfatterens hypotese var at laparoskopisk anlegging med intraperitoneal mesh (IPOM) ville redusere overdreven økning av intra-abdominalt trykk og avlaste bukveggen, og således forhindre videre entrapment. IPOM foregår ved at 1mm tykk polyetrafluorethylen mesh legges over triggerpunktet med 4cm dekning i alle retninger og minner i stor grad om laparoskopisk anlegging av mesh ved brokk. 40 pasienter ble inkludert i studien hvorav 30 ikke hadde tilstrekkelig effekt av TPI, og dermed ble operert. Oppfølging skjedde etter 2, 6 og 12 uker for å måle effekt, der VRS 1-2 var ansett som vellykket. Kortidseffekten ble beregnet til 90% og en langtidseffekt ble beregnet til 71%. Det var ingen tidlige komplikasjoner. En pasient utviklet hemmende smerter en måned etter laparoskopien i relasjon til festepunktene av nettet, og måtte reopereres med samme teknikk med vellykket resultat. 5 pasienter, 4 av disse med initial VRS 1-2, opplevde mislykket effekt (VRS 4-5) av behandlingen ved en median oppfølging på 28 måneder (range 12-43mnd).

Botox injeksjoner

I Weum & de Weerd (40) sin case serie ble 15 pasienter behandlet med ultralydveiledet injeksjoner med botulinum toxin 40IU/ml. De markerte smertepunktene ble undersøkt med ultralyd med Doppler, der man identifiserte hvor perforatorer penetrerte den fremre fascien som landemerker for hvor nerven forløper som del av den nevrovaskulære bunten. Botox (median 42 IU per triggerpunkt) ble deretter satt under og over fascien uten tilskudd anestetikum. Antall injeksjoner per pasient varierte fra 1-35 fordelt over flere runder. Ingen pasienter opplevde komplikasjoner til behandlingen. I denne studien er det derimot ikke noe detaljert endemål med tanke på effekt, selv om det noteres at majoriteten opplevde effekt og returnerte for nye injeksjoner etter hvert som effekten av botox avtok.

Nevromodelering

Mol & Roumen (41) publiserte i 2017 en case-serie bestående av 5 pasienter som ikke opplevde varig effekt av injeksjoner, radiofrekvensablasjon (se under) eller kirurgi. Alle disse ble forsøkt behandlet med en ryggmargsstimulator (dorsalrotganglion-stimulering, DRG). Etter 6 og 12 måneder var det varierende resultater. 1 pasient var smertefri, 3 pasienter hadde smertereduksjon (25-100%) vist ved fall i NRS 0-10, og 1 pasient opplevde ingen effekt av behandling. 4 av pasientene opplevde komplikasjoner til apparatet som var operert inn.

Radiofrekvensablasjon ("Pulsed radiofrequency", PRF)

Radiofrekvensablasjon (PRF) er en relativt ny behandling av liten invasiv grad brukt i behandlingen av ACNES. Maatman et al. (27) publiserte en retrospektiv analyse av 26 pasienter behandlet med PRF. PRF er en behandling som sender intermitterende administrering av høyfrekvente radiobølger, noe som resulterer ødeleggelse av vev. En RF kanyle føres inn under veiledning av ultralyd og plasseres mellom den anteriore og posteriore fascie i m. rectus abdominis. Deretter gir man PRF behandling i 6 min ved 45V, <42°C, 20 ms, 2 PPs, impedanse < 500 Ohm, samtidig som man holder nålen stabilt på samme lokalisasjon. Avslutningsvis ble 1 ml ropivacaine 0,2% kombinert med 40mg metylprednisolon satt dersom behandlingen ga smerter. Alle 26 pasienter inkludert i analysen hadde blitt behandlet med en eller flere TPI uten langvarig effekt. Effekt var definert som $\geq 50\%$ reduksjon av NRS (skala 0-10) og en Patient satisfactory scale (PGIC) >5 (dvs 6 og 7 = "(very) much improved"). Etter 6 uker hadde 50% effekt (13/26) og median NRS 3.8 ± 2.3 (95% KI: 2,9-4,8, $p < 0,001$) falt signifikant sammenlignet med verdier før behandling på $6.7 \pm 1,2$ (95% KI: 6,2-7,1). Ved en median oppfølging på 15 måneder (3-26) var det kun 6 pasienter som var permanent smertefrie. 2/6 forble smertefrie i det lengre løp. 7 av de med initial effekt opplevde tilbakefall av smertene, hvorpå 4 av disse fikk ny PRF-behandling, alle med effekt. Et Kaplan-Meier plot konkluderte med at PRF var effektiv i median 4 mnd. Behandlingen hadde ingen bivirkninger.

Kjemisk nevrolyse

Behandlingen omtales i andre oversiktsartikler, men det finnes få studier som benytter seg av kjemisk nevrolyse der phenol 5-6% injiseres. Behandlingen fremgår ikke i nyere studier, og blant litteraturen som finnes oppgis ikke langtidseffekten av behandlingen. Inntrykket er at det ikke brukes lenger (32, 36, 37).

3.6 Pediatri

Abdominale smerter er vanlig hos barn, og kan oppfattes skremmende for foresatte og lege. Det finnes lite epidemiologiske data for barn, men ACNES eksisterer også hos barn og bør ikke glemmes i differensialdiagnostisk tankegang. En studie (42) fant at 12/95 barn ($\approx 13\%$) diagnostisert med en funksjonell magesykdom (etter ROM-III kriterier) av pediater senere ble funnet å ha ACNES.

En annen studie (43) analyserte karakteristikkk hos 71 barn diagnostisert med ACNES. Median alder var 15 år (range 8-17), 77% var jenter og det tok median 10 måneder før diagnosen ble stilt. Smertene var alvorlig (NPRS: median 8, range 6-9), stikkende/brennende (84%), overfladisk (88%), forverret ved fysisk aktivitet (91%) og lokalisert til et område (97%), som oftest høyre nedre kvadrant (75%). Ved klinisk undersøkelse fant man hypo/hyperestesi (87%), positiv klypetest (89%) og positiv Carnetts test (97%). 25% oppga en tidligere kirurgisk eller medisinsk tilstand som utløsende årsak. 97% hadde $\geq 50\%$ smertereduksjon 15 minutter etter diagnostisk TPI med 5 ml lidokain 1%.

Andre studier oppgir lignende demografisk spredning (8, 42, 44-47). Kort oppsummert ligner det klinisk bildet hos barn på det som vises hos voksne.

Behandling:

I pediatrik litteratur er det beskrevet behandling med injeksjoner av et anestetikum med eller uten kortikosteroid, eller med kirurgi i form av anterior nevrektomi.

Tabell 5: Inkluderte studier som omhandler behandling av barn							
Forfatter	År	D	N	Behandling	Mål	Utfall	Opf
Scheltinga et	2011	CS	6	Anterior nevrektomi	Andelen som returnerte til	100%	6 mnd*

al. (46)					daglig aktivitet		
Bardain et al. (48)	2015	CS	48	TAP + Anterior nevrektomi	Reduksjon av smerte uten bruk av standardiserte verktøy	9/48 med kirurgi, alle med smertereduksjon	9 mnd*
Siawash et al. (42)	2016	CS	12	TPI + anterior nevrektomi	VRS 1-2	11/12	6-8 uker
Siawash et al. (47)	2016	CS	85	TPI	Smertereduksjon \geq 50% ved PI-NRS	38% langtidseffekt	17 mnd*
Siawash et al. (45)	2016	CS	60	Anterior nevrektomi	Fravær av smerte ved PI-NRS	78%	4-6 uker
Armstrong et al. (8)	2018	CS	26	Anterior nevrektomi	US	Korttids: 88% Langtids: 46%	25 mnd*
Kifer et al. (44)	2018	CS	38	UTPI + anterior nevrektomi	Fravær av smerte	UTPI: 63% Kirurgi: 100%	1,7 år*

Tabell 5 oppsummerer inkluderte studier som omhandler behandling av pediatrike pasienter med ACNES og gjengir hovedforfatter, årstall publisert, studiedesign, antall pasienter inkludert, hvilken behandling som er gitt og utfallet av behandlingen samt hvor lenge pasientene ble fulgt. Forkortelser: D = Studiedesign, CS = Case-serie, N = antall pasienter, TAP = Transversal abdominal plane blokk, TPI = triggerpunktinjeksjon, UTPI = Ultralydveiledet TPI, VRS = Verbal rating scale NRS = Numeric rating scale, Opf = Oppfølging, US = Uspesifisert

*Median

Scheltinga et al. (46) fulgte i sin prospektive case-serie 6 barn \leq 16 år med ACNES. Alle hadde positiv Carnetts test samt negative billedundersøkelser og normal blodprøver. De hadde gjennomgått et regime med 2 triggerpunktinjeksjoner i forkant av operasjonen, men opplevde utilstrekkelig smertereduksjon. I etterkant av operasjon oppga samtlige at de var smertefrie og hadde returnert til daglig aktiviteter igjen etter 2 uker og ved en median oppfølging på 6 mnd.

Bardain et al. (48) så retrospektivt på en gruppe barn diagnostisert med ACNES. Totalt 48 pasienter ble inkludert i et behandlingsregime av ultralydveiledet TAP blokkade og kirurgi for de som ikke oppnådde effekt (n=9). En TAP-blokkade varte i snitt i 3 måneder. Alle 9 som fikk utført en fremre nevrektomi rapporterte om bedring av smerte og hadde returnert til dagligdagse aktiviteter. Det er verdt å nevne her at dette er en amerikansk studie, hvor "barn" defineres annerledes. Følgelig er en av de ni som ble operert 19 år, alle andre er \leq 17 år.

I en annen studie (42) ble 12 barn mellom 10-18 år og suspekt ACNES fulgt. Alle mottok en diagnostisk injeksjon med 5ml lidokain 1%. Ved oppfølging 2 uker senere ble de gitt en ny injeksjon med 4 ml lidokain 1% kombinert med 1 ml metylprednisolon (40mg)

dersom smertene vedvarte. De uten effekt av injeksjoner fikk tilbud om kirurgisk behandling med anterior nevrektomi. Etter diagnostisk injeksjon falt NPRS 7 ± 2 til 2 ± 2 ($p < 0.001$). 2 uker senere var 3/12 fornøyde med en VRS på 1. 9 mottok ny injeksjon hvor på 2 nye ble tilstrekkelig fornøyd (VRS 1). Totalt 7 ble operert hvorav 6 av disse hadde en $VRS \leq 2$ ved oppfølging etter 4 og 6 uker. Med andre ord hadde 11/12 oppnådd definert korttidseffekt.

I en case-serie (47) på 85 barn med ACNES vurderte man effekten av subfascielle frihånds TPI. Alle mottok en initial injeksjon med 5ml 1% lidokain. Ved oppfølging etter 2 uker mottok de med tilbakevendende smerter en kombinasjon av 4ml lidokain 1% og 1 ml metylprednisolon 40mg. Effekten ble på nytt evaluert etter 2 uker. Antall TPI var begrenset til 4. Endemål var definert som $\geq 50\%$ smertereduksjon ved bruk av PI-NRS. Etter den første injeksjonen falt PI-NRS fra 7.4 (95% KI 7.3-7.7) til 0 (95% KI 0.2-0.7). 83 (98%) opplevde en smertereduksjon $> 50\%$. Etter 2 uker var det 13 barn (15%) som fortsatt var smertefrie. De gjenværende 72 mottok biukentlige injeksjoner (range 1-3) som resulterte i at ytterligere 19 ble smertefrie, inkludert 2 som ikke responderte på den første injeksjonen. Ved en median oppfølging på 17 måneder var det altså totalt 32 (38%) som oppnådde effekt med et regime bestående bare av triggerpunktinjeksjoner.

Siawash et al. (45) fulgte prospektivt 104 barn under 18 år med ACNES. 38 av disse hadde effekt etter gjentatte injeksjoner. 6 ble ekskludert på grunn av tidligere kirurgi. Således var det 60 som endte opp med kirurgisk behandling. Operasjonen ble ansett vellykket ved "fravær av smerte" ved bruk av PI-NRS etter 4-6 uker postoperativt. 78% rapporterte fravær av smerte og at de hadde returnert til daglige rutiner uten tilbakefall av smerter, 10% hadde bedring av smertene med enkelte tilbakefall under aktivitet, mens 12% ikke bedring av smerter eller funksjon i det daglige.

I Armstrong et al. (8) sin retrospektive studie så forfatterne på 26 barn med ACNES som hadde hatt minst 1 vellykket TAP-blokade før de ble vurdert for operasjon. Barna fikk utført i snitt 3 TAP-blokader (range 1-6). Ved operasjon ble det fjernet median 2 nervegrener per pasient. 23 (88%) pasienter oppga smerten til 0/10 på en smertescore sammenlignet med et snitt på 9.4 (6-10) preoperativt. 2 pasienter oppga smerten til 1/10. Pasientene ble fulgt i median 25,5 måneder (15-36) hvorpå 11 fikk tilbakevendende smerter. Med andre ord var langtidseffekten av kirurgi i denne

gruppen egentlig 46%, og ikke 88% som oppgis i studien. Tallet ville vært høyere dersom de 2 pasientene med smertescore 1/10 hadde blitt tatt med i effektmålet.

I Kifer et al. (44) sin prospektive observasjonsstudie fulgte man barn under 18 år diagnostisert med ACNES ved klinisk undersøkelse og positive Carnett. Disse mottok ultralydveiledet TPI med 40 mg 1% lidocain og 4 mg dexamethason. I løpet av de første 4 ukene ble pasientene behandlet med maks 5 injeksjoner, alle klassifisert som "første behandling". Dersom smerten kom tilbake etter en 4 ukers smertefri periode var dette et "tilbakefall". Vellykket behandling var ansett som ingen smerter i løpet av de 12 månedene de ble fulgt. Totalt 38 pasienter ble fulgt over median 1,7 år. 24 (63%) av disse hadde effekt etter første behandling, med median 1 injeksjon (snitt 1,6, range 1-5). 12 (ikke de samme) hadde tilbakefall av smertene og krevde ytterligere injeksjoner, hvorav 6 nye ble smertefrie. 3 nye ble smertefrie etter gjentatte injeksjoner. Totalt 5 pasienter (13%) hadde ingen effekt av ultralydveiledet TPI (UTPI), og måtte opereres. Alle 5 hadde effekt, men hos tre av disse utviklet ACNES seg på en ny lokalisasjon. Antall injeksjoner under første behandling var signifikant høyere hos gruppen som endte opp med operasjon sammenlignet med de som kun mottok UTPI ($p = 0.01$).

4 Diskusjon

Oppgaven har belyst tilstanden ACNES og det er gjort et poeng av at økt kunnskap rundt tilstanden kan bidra til å reduserte kostander og bedre pasientbehandlingen. Det er naturlig å anta at kostander relatert til utredning av en tilstand, uansett hvilken, vil falle slik Costanza et al. (6) viser. Dog er realiteten for ACNES pasienter at de går i flere måneder, noen også årevis før de møter en lege som tenker i disse baner. Med økt kjennskap til tilstanden antar jeg at man kan få ned en diagnostisk forsinkelse på 18 måneder (jfr. tabell 1), og dermed også redusere pre-diagnostiske utgifter.

En annen side ved kostnadsaspektet er nok at store deler av utgiftene går til å utelukke tilstanden. Hvorvidt ACNES er en eksklusjonsdiagnose eller en diagnose som kan stilles på klinikk alene, diskuteres fortsatt.

Veileders og biveileders kliniske erfaring med denne pasientgruppen er at smerten er så alvorlige at mange blir invalidiserte og medfører til dels stort forbruk av smertelindrende preparater, inkludert opiater. Dette er også eksemplifisert gjennom kasuistikkene presentert av Bjerklund Johannesen & Gran med langvarige sykemeldinger (1). Det er således naturlig å anta at målrettet og effektiv behandling er av samfunnsmessig gevinst ved å bringe pasienter tilbake i arbeid og unngå eventuell avhengighet av smertestillende medikamenter.

Epidemiologi:

Det er usikkert i hvor stor grad de kalkulerte epidemiologiske tallene for smerter i bukveggen og ACNES kan overføres til den generelle befolkningen. Mange av studiene ser på en selektert gruppe, og legene som undersøker (særlig i Nederland) er i større grad bevisst på tilstanden, med risiko for overdiagnostisering og overestimering av et klinisk syndrom.

Til sammenligning, med de tallene som er presentert, er insidensraten for akutt appendisitt 1:1000. Skal man tro studiene vil det for hver 4-5 pasient med akutt appendisitt som kommer i akuttmottaket grunnet magesmerter diagnostiseres en pasient med ACNES (18).

De aller fleste studier rapporterte om samsvarende demografiske data. En liten del av dette kan tilskrives overlappende studiepopulasjoner. Det finnes dog noen studier med sprikende data. I Costanza et al. (6) sin artikkel var andelen med høy BMI betydelig høyere der 45,8% hadde en BMI mellom 25-29, og 38,1% hadde en BMI \geq 30. Dette er interessant i seg selv da fedme er foreslått som risikofaktor.

Anatomi, etiologi og patofysiologi:

Det at viscerale og parietale nerver konverger kan bidra til forvirrende kliniske bilder. Normalt vil referert smerte fra underliggende viscera oppleves som lite lokalisert, nær midtlinjen og dump. Perifere påvirkninger av nerven vil som nevnt være mer lokalisert og skarp, og vil kunne hjelpe undersøker å skille tilstandene fra hverandre.

I den nyeste anatomiske studien (29) fant man at nervene i de ulike segmentene hadde et rikt nettverk av fibre mellom seg. Dette funnet kan om mulig forklare hvorfor en del av pasientene ikke får effekt av behandling, da anatomisk variasjon gjør det utfordrende for operatør å kunne være sikker på at han eller hun fjerner alle nødvendige nervegrener ved operasjon.

Patofysiologien bak tilstanden er som nevnt ufullstendig forstått, og funnene i nevnte anatomiske studie der nerven forløp relativt fritt gjør at man må revurdere mekanismene bak. Tidligere kirurgi er oppgitt som en risikofaktor. Tar man hensyn til antall pasienter operert generelt og hvor mange som utvikler ACNES, er nok denne risikofaktoren begrenset i det store bildet, selv om \approx 30% blant ACNES pasienter har denne risikofaktoren i forkant (19). En del av pasientene i studiene har fått utført negative eksplorative laparotomier for å utelukke andre tilstander. I disse tilfellene vil det være problematisk å stadfeste om debut av smertene kom før eller etter kirurgi.

Klinikk:

Som nevnt foreligger det ingen konsensus vedrørende diagnostiske kriterier for ACNES. I oversiktsartikkelen utført av Chrona et al. (36) foreslås følgende kriterier:

1. Unilateral lokoregional smerte i bukveggen med varighet $>$ 1 mnd.

2. Triggerpunkt med areal $< 2\text{cm}^2$ med maksimalt smerte
3. Positiv Carnetts test
4. Positiv klype test og/eller endret somatosensorisk forstyrrelse i form av kulde og/eller trykk
5. Normale laboratoriefunn uten indikasjon på inflammasjon eller infeksjon
6. Negative billedundersøkelser (dersom utført)
7. Midlertidig effekt av TPI

I hvor stor grad alle disse kriteriene må være tilstede for å stille diagnosen diskuteres ikke. Basert på tilgjengelige studier kan man si at disse kriteriene i stor grad er veiledende, og fravær av ett punkt vil ikke være tilstrekkelig grunn til å forkaste diagnosen.

I en retrospektiv analyse (15) prøvde man å identifisere faktorer assosiert med negativt utfall i behandlingen av ACNES-pasienter. Behandlingsregime bestod av biukentlige injeksjoner med TPI i en periode på 6 uker, fulgt av radiofrekvensablasjon og nevrektomi for de uten effekt. Signifikante negative prediktorer var:

- Bruk av medisiner (OR 1,84, KI 1,07-3,17, P = 0.027)
- Tidligere abdominal kirurgi (OR 1,85, KI 1,08-3,18, P = 0.026)
- Tilstedeværelse av paravertebrale triggerpunkt/ømhet (OR 2,58, KI 1,39 – 4,80, P = 0.003)
- Liten eller negativ effekt av diagnostisk blokk (OR 3,74, KI 3,74-7,10, P = 0.000)

Disse fire faktorene ble satt sammen i en ROC-kurve, men modellen hadde dårlig nøyaktighet med et areal under kurven (AUC) på 0,64 og kunne ikke brukes for å predikere utfall. "Bruk av medisiner" inkluderte opioider, TCA, antiepileptika og Paracetamol. Vedrørende "tidligere kirurgi" var det ingen signifikante forskjeller i gruppen som oppga debut av smerter etter kirurgi versus spontant. "Tilstedeværelse av paravertebrale triggerpunkt" kan gjenspeile graden nerven er påvirket, og at det ikke like enkelt kan korrigeres ved behandling i disse tilfellene. "Liten eller negativ effekt av diagnostisk blokade" er den risikofaktoren med høyest OR og lavest p-verdi. Ser man denne i sammenheng med de foreslåtte diagnostiske kriteriene over, bør punkt nummer syv tilegnes ekstra oppmerksomhet. En enkel frihånds injeksjon med 5-10 ml lidokain

1% kan således enkelt bidra til å bekrefte bukveggen som årsak. Dog er det påvist tilfeller av pasienter med ACNES som ikke føler ønsket smertelindring av "diagnostisk blokade", mulig pga mer kompleks anatomi, men som senere effektivt blir behandlet med andre intervensjonsalternativer. Med andre ord bør ikke denne faktoren alene resultere i at man ikke går videre med behandling, dersom den kliniske mistanken er stor.

De foreslåtte kriteriene omfatter i stor grad "klassisk ACNES", og tar ikke hensyn til de som for eksempel presenterer seg med bilateral smertelokalisasjon eller de som har komorbide tilstander (jfr. tabell 1). For klinikeren som møter denne pasientgruppen vil det naturligvis være viktig å se det store bildet. Tilstedeværelse av symptomer som ikke stemmer overens med ACNES bør føre til at andre diagnoser må overveies. Det er viktig både for pasient og lege at eventuell bakenforliggende malignitet blir utelukket. Fravær av "røde flagg", smertens kroniske karakter og manglende funn ved klinisk undersøkelse, lab og billedundersøkelse (dersom tatt) gjør malignitet lite sannsynlig. Dersom man finner suspekke funn må andre mer alvorlige tilstander utelukkes først (34).

Som nevnt tidligere er det rapportert om tilfeller med positiv Carnetts test hvor det senere viste seg at pasientene hadde intra-abdominal patologi. Gray et al. (35) så på 158 pasienter med magesmerter i akuttmottaket. 53 av disse hadde appendisitt, 5 med positiv Carnetts test ($\approx 9\%$). 38 hadde intra-abdominal patologi (divertikulitt, magesår, pankreatitt, kolecystitt, med mer) hvorav 0 hadde positiv Carnetts. 67 pasienter hadde uspesifikke magesmerter, og 19 av disse hadde positiv Carnetts. En annen studie fulgte 120 pasienter med magesmerter; 96 pasienter med negative Carnetts test fikk alle en visceral diagnose, mens 23 av de resterende 24 med positiv Carnetts ikke fikk en diagnose med negativ laparotomi hos 10. 1 av de 24 ($\approx 4\%$) hadde inflammert appendiks med involvering av bukveggen (12, 35). Greenbaum et al. (4) fant i sin studie at 4/72 ($\approx 6\%$) med mistenkt ACNES hadde andre årsaker (gallegangsstenose, refluksøsofagitt, divertikulitt og mulig diabetes nevropati) til sine plager etter en median oppfølging på 13,8 måneder. Longstreth (34) diagnostiserte 137 pasienter med ACNES hvorav 4 pasienter ($\approx 3\%$) viste seg å ha viscerale årsaker. Dog hadde $\frac{3}{4}$ av disse ufrivillig vekttap

i forkant og burde ha blitt vurdert for andre tilstander. Dette illustrerer nok en gang at en god anamnese kombinert med enkel klinisk undersøkelse godt skiller bukveggen fra intra-abdominal patologi.

Som ellers i medisin er det sjeldent man har 100% sensitivitet og spesifisitet, og man kan aldri være helt sikker. Det er heller ikke utenkelig at tilstander uten sammenheng med bukveggen kan utvikle seg over tid, ettersom pasientene i enkelte studier følges over lang tid.

Ser man tilbake på de foreslåtte patofysiologiske mekanismene vil det også være sannsynlig at man kan ha en underliggende tilstand som eksempelvis gir strekk på bukveggen, noe som igjen kan resultere i ACNES, slik at pasienten har to forskjellige diagnoser på samme tid.

Appendisitt nevnes naturlig som en av differensialdiagnosene. ACNES og appendisitt ligner på den måten at begge kan ha et lokalisert ømt punkt i nedre høyre kvadrant med endret sensorisk input (31) samt en epidemiologisk overlapp. Appendisitt vil dog arte seg annerledes systemisk, biokjemisk og vil eventuelt også være synlig ved hjelp av billedundersøkelser. Under avsnittet om differensialdiagnoser ble mange tilstander i bukveggen nevnt. Spigellihernie er en sjelden diagnose som kan opphav til lokalisert magesmerte. Brokket sitter langs linea semilunaris oftest under linea arcuata. Dersom man ikke palperer en utbulning vil også billeddiagnostikk (eks ultralyd) her kunne skille tilstandene. I en studie hvor man så på 14 pasienter med magesmerter i nærhet til linea semilunaris hadde 22% Spigelli hernie og 78% ACNES (33). Rectushematom presenterer seg hos majoriteten med magesmerter og en palpabel øm masse, og er i størst grad assosiert med traume eller bruk av antikoagulasjon (49). Endometriose kan eksistere i bukveggen. Sykliske smerter og en følbart abdominal masse gir hint om diagnosen, og de fleste har gjennomgått operasjon på livmoren i forkant (50). Dersom nerven affiseres spinalt eller paraspinalt (eks tumor, herniert thorakal diskus) kan dette gi opphav til radikulopati som kan resultere i refererte smerter til abdomen (51, 52). Derfor kan det være nyttig å også undersøke lateralt og langs ryggen ved klinisk undersøkelse. Herpes zoster kan affisere intercostale nerver og gi svie og smerter i bukveggen, mens det først etter noen dager utvikles synlig utslett. Dersom den nevropatiske smerten vedvarer etter at utslettet har gått i regress kalles tilstanden

postherpetisk nevralgi, og er vanligere hos eldre og immunsupprimerte (53). "Slipping-rib syndrome" av de nederste ribbeina kan gi en skarp unilateral smerte lokalisert langs costalbuen som forverres ved palpasjon og fysisk aktivitet. "Hooking"-manøver, der man drar costa anteriort, reproduserer smertene og gir mistanke om diagnosen (54, 55). Diabetisk nevropati fører til nevropatisk smerte. Tilstanden affiserer normalt distale nerveender på ekstremitetene, men kan også ramme fokalt i abdomen. Kontroll av blodsukker er her essensielt og kan, sammen med andre tiltak, reversere noe av smerten (56).

Diagnostisk forsinkelse

I snitt tok det 18 måneder fra symptomdebut til diagnosen var stilt. En potensiell medvirkende årsak til dette kan være at såpass mange av pasientene rapporterer tilstedeværelse av pseudoviscerale symptomer. Hvorfor så mange har disse ledsagende uspesifikke symptomene er uvisst, men det er antatt at disse oppstår pga segmental relasjon mellom somatiske og viscerale nerver (14). For å få ned tiden det tar å diagnostisere pasientene er det viktig at legen er oppmerksom på dette.

I en nederlandsk studie (57) forsøkte man å undersøke om andelen som ikke responderte på behandlingen viste tegn på endret sentral prosessering. Med sentral prosessering menes her hvordan kronisk smerte kan gjøre nerveledningen hypereksitabel og lede til hyperalgesi med senket smerteterskel, som kan vedvare selv etter at det nociseptiske stimuli er fjernet. Forfatterne fant at varigheten av symptomer var signifikant ($p = 0.02$) lenger hos de med tilbakevinnende smerte (sammenlignet med respondere), samt at varigheten av symptomer korrelerte med VAS-verdien etter behandling. Andelen ACNES-pasienter uten effekt viste også tegn på sensitivisering og sentral prosessering, som en potensiell forklaring på hvorfor disse ikke responderte. Funnene i studien understreker viktigheten av å øke kunnskapen blant helsepersonell og få ned tiden det tar å diagnostisere ACNES i håp om å behandle flere.

Triggerpunktinjeksjon:

Hvorfor effekten av triggerpunktinjeksjoner varer lengre enn halveringstiden til lidokain skulle tilsi er foreløpig uvisst. Foreslåtte mekanismer er placebo, hydrodisseksjon, påvirkning av natrium-kanaler eller en nål-effekt tilsvarende akupunktur (20, 22, 24, 28). Tre av fire nevnte mekanismer har alle blitt gjort mindre sannsynlig ved Boelens og kollegaers dobbelt-blindete RCT (28), der effekten av lidokain var signifikant høyere enn placebo, effekten ikke var tilskrevet volum (hydrodisseksjon) da volum injisert var lik i gruppene, eller en akupunktur lignende effekt da begge grupper ble behandlet med injeksjoner.

Tillegg av et kortikosteroid til et lokalanestetikum er antatt å forlenge varigheten av effekt. I Mol et al. (20) sin RCT var trenden heller dårligere effekt av kombinasjonen lokalanestetikum + kortikosteroid sammenlignet med et lokalanestetikum alene. En feilkilde i denne studien er dog at alle pasienter mottok en injeksjon med lidokain først for å bekrefte diagnosen. Konsekvensen av dette er at man får en selektert gruppe mer sannsynlig å ha effekt av lidokain enn ikke. Bivirkningene av gjentatte injeksjoner med steroider er benigne (fettnekrose, depigmentering, tynning av fascien), men kan bli et kosmetisk problem for noen (20, 30). Det er ikke enighet om steroider fortsatt har en plass i behandlingen. En oversiktsartikkel med eldre studier oppgir at effekten av kombinasjonen med kortikosteroider er høyere (32) enn lokalanestetikum alene. Basert på funnen i den nyeste RCT bør man vurdere å kun bruke et lokalanestetikum alene.

Foreslåtte årsaker til at man ikke oppnår smertelindring ved triggerpunktinjeksjoner er unøyaktig plassering av nålen, årsaken til smertene sitter mer proksimalt eller at diagnosen er feil (12). Forkjempere for at injeksjoner skal settes under veiledning av ultralyd vil hevde at ultralyd vil øke diagnostisk validitet med en potensiell økning av terapeutisk effekt ettersom man visuelt bekrefter å være riktig lokalisert (24, 38). Ingen studier sammenligner effekten av TPI med og uten ultralyd. Det er også vanskelig ut ifra eksisterende litteratur å sammenligne effekten grunnet varierende bruk av medikamenter, doseringer og antall injeksjoner gitt. Studier som omhandler ultralydveilede injeksjoner har ikke vist overbevisende høyere effekt, og trenden har vært tilsvarende effekt sammenlignet med frihånds injeksjoner. Hos mer anatomisk utfordrende pasienter, eksempelvis de mest overvektige, kan det argumenteres for at ultralyd vil være til hjelp.

Bare en av de to studiene som omhandler ultralydveiledete injeksjoner oppgir injisert volum. I denne studien (24) har deponert volum vært opp til 3 ml, noe som er betydelig mindre enn 10 ml brukt i frihåndsstudier. Man kan da undre om effekten på noe vis er relatert til dosen gitt, og om det ved samme mengde volum ville vært høyere effekt blant pasienter som mottok ultralydveiledet injeksjoner.

Nevrektomi:

Studier viser at fremre nevrektomi er den behandlingen med jevnt over best resultater, der om lag to tredjedeler har effekt av denne form for behandling. I tillegg har en RCT vist at den kirurgiske effekten ikke kan tilskrives placebo (25). Hvorfor en tredjedel ikke oppnår effekt vites ikke. Van Assen og kollegaer (23) fant i sin studie ut at en re-operasjon hos denne gruppen var vellykket hos ytterligere to tredjedeler. Dersom man ser tilbake på anatomien er det ikke nødvendigvis like enkelt for kirurgen å fjerne alle involverte og synlige nervegrener. Denne problemstillingen forverres ytterligere når man utfører en sekundær anterior nevrektomi med arrvev tilstede. Videre er det ikke utenkelig at årsaken opprinnelig sitter lengre proksimalt langs nervens forløp hos noen. I nevnte studie var andelen med effekt høyere blant de som fikk utført en posterior nevrektomi sammenlignet med de som først fikk gjort en sekundær anterior nevrektomi. I lys av dette bør kirurgen fjerne alle synlige nerver innenfor en radius på 5 cm ved primær anterior nevrektomi, slik at man ved en eventuell re-operasjon utfører posterior nevrektomi.

Andre intervensjonsalternativer:

Kirurgisk anlegging av nett er en av behandlingene som viser høyest effekt (26). Teknikken var inspirert av kirurgisk behandlingen av idrettsbrokk, med samme antatt virkningsmekanisme. Det er dog få pasienter i studien samt et retrospektivt design som gjør at man videre må validere disse resultatene.

Botox brukes blant annet i behandling av migrene, samt for andre smertesyndromer. En oversiktsartikkel (58) gir Botox anbefalinger varierende fra 1A-2C avhengig av hvilket syndrom man snakker om. For perifere nevropatier og nerveentrapment ligger

anbefalingene mellom 1C og 2C. Behandlingen er brukt ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) med god erfaring.

Studien som omhandlet nevromodelering inneholdt kun 5 pasienter, hvorav 4 opplevde komplikasjoner i større eller mindre grad (41). For noen få uten effekt av noen som helst annen behandling kan DRG dog være et alternativ.

Studien som omfattet PRF behandlingen oppga noe bedre kortidseffekt sammenlignet med injeksjonsbehandling, men dårligere enn kirurgi. Varigheten av effekt var ca. 4 måneder, og ingen komplikasjoner ble funnet (27). PRF kan således bli et trygt og lite invasivt alternativ i behandlingen av ACNES for noen, og en RCT er angivelig underveis for å bekrefte eller avkrefte dette (59).

Oppsummering behandling hos voksne:

Variierende studiepopulasjoner, antall pasienter og lengde på oppfølging gjør det vanskelig å sammenligne effekt av ulike behandlingsalternativer, jamfør tabell 2-4. Teoretisk, basert på eksisterende studier, kan man ved hjelp av et regime bestående av triggerpunktinjeksjoner, operasjon og re-operasjon effektivt behandle $\approx 90\%$ av pasientene (23). I en større populasjon hadde dog $\approx 70\%$ effekt av et regime bestående av TPI, PRF, operasjon og re-operasjon (19).

Pediatri:

Generelt samsvarer pediatrik epidemiologisk og demografisk litteratur hvordan ACNES arter seg. Forskjellen ligger i at enkelte studier oppgir sportslige aktiviteter/gjentatt irritasjon av rectusskjeden som utløsende faktor hos majoriteten i sine pediatriske populasjoner (42, 48).

Rapportert behandlingseffekt hos barn ligger noe høyere sammenlignet med studier utført i voksne populasjoner (jfr. tabell 5). Hva dette skyldes vites ikke. Et interessant moment er at den diagnostiske forsinkelsen er åtte måneder mindre enn hos voksne. Endemålene i studiene kan også her spille inn. "Fravær av smerte" eller "returnerte til dagligdagse aktiviteter" er alle subjektive mål som kan varierer avhengig av hvilken

pasient eller lege man har med å gjøre, og skiller seg således fra voksen-litteraturen hvor $\geq 50\%$ smertereduksjon er hyppigst brukt som endemål. I Kifer et al. (44) sin studie har man også gitt flere injeksjoner og kalt dette for "første behandling", og tallene kan derfor ikke direkte sammenlignes med studier som kun gir en injeksjon. Et annet interessant funn i nevnte studie er at de som mottok gjentatte injeksjoner i mindre grad oppnådde effekt, og således burde vært operert tidligere. Hvordan det går med barna som mottar behandling når de blir voksne vites heller ikke.

Styrker og svakheter ved oppgaven:

Oppgavens styrke er at den omfatter mange studier som i stor grad sammenfaller med hverandre. Blant disse studiene er det noen få RCT som gir høygradig evidens.

Oppgaven har flere svakheter. Søkestrategien begrenser artikler kun via Pubmed og ikke andre søkemotorer. I og med at ulik terminologi har blitt brukt i litteraturen over lengre tid fører dette til, i kombinasjon med søkestrategien, at enkelte sentrale artikler sannsynligvis ikke har blitt funnet. Tillegg av referanser ved manuell sjekk av andres litteraturliste har forhåpentligvis gjort denne svakheten mindre evident.

Majoriteten av studiene inkludert i oppgaven er case-serier, mange av disse med retrospektiv karakter hvor faren for bias og feilkilder er tilstede. Retrospektiv angivelse av smerte kan være unøyaktig. Man kan i tillegg anta at man i større grad får svar fra de med effekt enn de uten effekt i retrospektive spørreundersøkelser. Svarprosent i disse studiene blir således viktig i tolkningen.

I og med at mange av studiene kommer fra et spesialisert senter i Nederland er noe av populasjonen overlappende, selv om pasienter med tidligere diagnostisert ACNES ofte ekskluderes og studieperioden er forskjellige. I tillegg ser studiene på en selektert gruppe.

5 Konklusjon

ACNES er en vanlig årsak til magesmerter der årsaken sitter i bukveggen. Mangel på kunnskap om tilstanden gjør at ACNES ofte overses, og at det går lang tid før pasientene ender opp med diagnosen og får adekvat behandling. Kroniske lokaliserte intense magesmerter langs den laterale kanten av m. rectus abdominis bør føre til mistanke. Anamnesen kombinert med en klinisk undersøkelse og lindring ved injeksjon av et lokalanestetikum gjør diagnosen sannsynlig og kan bidra til å redusere ytterligere unødvendig og kostbar utredning.

Tilstanden kan effektivt behandles i et stegvis regime bestående av en eller flere triggerpunktinjeksjoner med et lokalanestetikum etterfulgt av kirurgi for de uten effekt. Andre intervensjonsalternativer er beskrevet for de som ikke har effekt av et slikt regime, men effekten av disse behandlingene er i mindre grad validert. En multimodal biopsykososial tilnærming bør alltid ligge til grunn for behandling, da ikke alle kommer i mål med intervensjonsalternativene alene.

Det er fortsatt mye som er uvisst vedrørende patofysiologi og risikofaktorer knyttet til utviklingen av smertesyndromet. Videre forskning bør fokusere på å identifisere etiologien bak tilstanden, noe som igjen vil bidra til å kunne gi mer nøyaktig behandling av tilstanden. Validering av diagnostiske kriterier vil også være til hjelp for helsepersonell, slik at de i større grad kan tas i bruk. For intervensjonsalternativene som i mindre grad er validert, bør det gjennomføres RCTer for å øke evidensgraden.

Opgaven bør føre til at flere må tenke på tilstanden med bakgrunn i de studiene og litteratur som ligger til grunn for oppgaven.

6 Referanser

1. Johansen T, Gran L. Parietal abdominal pain. Abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome 1986. 2151-4 p.
2. Abdominal wall tenderness test: could Carnett cut costs? . Lancet 1991;337(8750):1134.
3. Hershfield NB. The abdominal wall. A frequently overlooked source of abdominal pain. Journal of clinical gastroenterology. 1992;14(3):199-202.
4. Greenbaum DS, Greenbaum RB, Joseph JG, Natale JE. Chronic abdominal wall pain. Diagnostic validity and costs. Digestive diseases and sciences. 1994;39(9):1935-41.
5. Thompson C, Goodman R, A. Rowe W. Abdominal wall syndrome: A costly diagnosis of exclusion 2001.
6. Costanza CD, Longstreth GF, Liu AL. Chronic abdominal wall pain: Clinical features, health care costs, and long-term outcome. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004;2(5):395-9.
7. Dancer SJ, Macpherson SG, de Beaux AC. Protracted diagnosis of ACNES: a costly exercise. Journal of surgical case reports. 2018;2018(9):rjy230.
8. Armstrong LB, Dinakar P, Mooney DP. Neurectomy for anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in children. Journal of pediatric surgery. 2018;53(8):1547-9.
9. Carnett JB. Intercostal Neuralgias as a Cause of Abdominal Pain and Tenderness. Surg Gynecol Obstet. 1926;42:625-32.
10. van Assen T, de Jager-Kievit JW, Scheltinga MR, Roumen RM. Chronic abdominal wall pain misdiagnosed as functional abdominal pain. Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM. 2013;26(6):738-44.
11. Applegate WV, Buckwalter NR. Microanatomy of the structures contributing to abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. The Journal of the American Board of Family Practice. 1997;10(5):329-32.
12. Srinivasan R, Greenbaum DS. Chronic abdominal wall pain: a frequently overlooked problem. Practical approach to diagnosis and management. Am J Gastroenterol. 2002;97(4):824-30.
13. Applegate WV. Abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. Surgery. 1972;71(1):118-24.

14. Scheltinga MR, Roumen RM. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*. 2018;22(3):507-16.
15. Mol FMU, Jansen CH, Dijk WV, Eerten PV, Scheltinga MR, Roumen RM. Factors predicting outcome after anterior neurectomy in patients with chronic abdominal pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES). *Surgery*. 2019;165(2):417-22.
16. Lindsetmo RO, Stulberg J. Chronic abdominal wall pain--a diagnostic challenge for the surgeon. *Am J Surg*. 2009;198(1):129-34.
17. McGarrity TJ, Peters DJ, Thompson C, McGarrity SJ. Outcome of patients with chronic abdominal pain referred to chronic pain clinic. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(7):1812-6.
18. van Assen T, Brouns JA, Scheltinga MR, Roumen RM. Incidence of abdominal pain due to the anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in an emergency department. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2015;23:19.
19. Mol FMU, Maatman RC, De Joode L, Van Eerten P, Scheltinga MR, Roumen R. Characteristics of 1116 Consecutive Patients Diagnosed With Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES). *Annals of surgery*. 2019.
20. Mol FMU, Jansen CH, Boelens OB, Stronks DL, Eerten PV, Huygen F, et al. Adding steroids to lidocaine in a therapeutic injection regimen for patients with abdominal pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): a single blinded randomized clinical trial. *Scandinavian journal of pain*. 2018;18(3):505-12.
21. van Assen T, Boelens OB, van Eerten PV, Perquin C, Scheltinga MR, Roumen RM. Long-term success rates after an anterior neurectomy in patients with an abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *Surgery*. 2015;157(1):137-43.
22. Boelens OB, Scheltinga MR, Houterman S, Roumen RM. Management of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in a cohort of 139 patients. *Annals of surgery*. 2011;254(6):1054-8.
23. van Assen T, Boelens OB, van Eerten PV, Scheltinga MR, Roumen RM. Surgical options after a failed neurectomy in anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. *World J Surg*. 2014;38(12):3105-11.
24. Kanakarajan S, High K, Nagaraja R. Chronic abdominal wall pain and ultrasound-guided abdominal cutaneous nerve infiltration: a case series. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2011;12(3):382-6.

25. Boelens OB, van Assen T, Houterman S, Scheltinga MR, Roumen RM. A double-blind, randomized, controlled trial on surgery for chronic abdominal pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. *Annals of surgery*. 2013;257(5):845-9.
26. Stirler VM, Raymakers JT, Rakic S. Intraoperative onlay mesh reinforcement of the abdominal wall: a new surgical option for treatment of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome—a retrospective cohort analysis of 30 consecutive patients. *Surgical endoscopy*. 2016;30(7):2711-5.
27. Maatman RC, Steegers MAH, Kallewaard JW, Scheltinga MRM, Roumen RMH. Pulsed Radiofrequency as a Minimally Invasive Treatment Option in Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome: A Retrospective Analysis of 26 Patients. *Journal of clinical medicine research*. 2018;10(6):508-15.
28. Boelens OB, Scheltinga MR, Houterman S, Roumen RM. Randomized clinical trial of trigger point infiltration with lidocaine to diagnose anterior cutaneous nerve entrapment syndrome. *The British journal of surgery*. 2013;100(2):217-21.
29. Mol FMU, Lataster A, Scheltinga M, Roumen R. Anatomy of abdominal anterior cutaneous intercostal nerves with respect to the pathophysiology of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): A case study. *Translational Research in Anatomy*. 2017;8-9:6-10.
30. Glissen Brown JR, Bernstein GR, FriedenberG FK, Ehrlich AC. Chronic Abdominal Wall Pain: An Under-Recognized Diagnosis Leading to Unnecessary Testing. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(10):828-35.
31. Roumen RMH, Vening W, Wouda R, Scheltinga MM. Acute Appendicitis, Somatosensory Disturbances ("Head Zones"), and the Differential Diagnosis of Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome (ACNES). *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2017;21(6):1055-61.
32. Koop H, KoprdoVA S, Schurmann C. Chronic Abdominal Wall Pain. *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(4):51-7.
33. Towfigh S, Anderson S, Walker A. When it is not a Spigelian hernia: abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *The American surgeon*. 2013;79(10):1111-4.
34. Longstreth GF. Carnett's Legacy: Raising Legs and Raising Awareness of an Often Misdiagnosed Syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(2):337-9.

35. Gray DW, Dixon JM, Seabrook G, Collin J. Is abdominal wall tenderness a useful sign in the diagnosis of non-specific abdominal pain? *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 1988;70(4):233-4.
36. Chrona E, Kostopanagiotou G, Damigos D, Batistaki C. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: management challenges. *J Pain Res*. 2017;10:145-56.
37. Oor JE, Unlu C, Hazebroek EJ. A systematic review of the treatment for abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome. *Am J Surg*. 2016;212(1):165-74.
38. Alnahhas MF, Oxentenko SC, Locke GR, 3rd, Hansel S, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Outcomes of Ultrasound-Guided Trigger Point Injection for Abdominal Wall Pain. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(2):572-7.
39. Thorsen EV. Intraktable kroniske bukveggssmerter - Nerve Entrapment? *Kirurgen*. 2018(3):132-5.
40. Weum S, de Weerd L. Perforator-Guided Drug Injection in the Treatment of Abdominal Wall Pain. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2016;17(7):1229-32.
41. Mol FMU, Roumen RMH. DRG Spinal Cord Stimulation as Solution for Patients With Severe Pain Due to Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome: A Case Series. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2018;21(3):317-9.
42. Siawash M, de Jager-Kievit JW, Ten WT, Roumen RM, Scheltinga MR. Prevalence of Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome in a Pediatric Population With Chronic Abdominal Pain. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(3):399-402.
43. Siawash M, Roumen R, Ten WTA, van Heurn E, Scheltinga M. Diagnostic characteristics of anterior cutaneous nerve entrapment syndrome in childhood. *European journal of pediatrics*. 2018;177(6):835-9.
44. Kifer T, Misak Z, Jadresin O, Hojsak I. Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome in Children: A Prospective Observational Study. *The Clinical journal of pain*. 2018;34(7):670-3.
45. Siawash M, Maatman R, Tjon ATW, van Heurn E, Roumen R, Scheltinga M. Anterior neurectomy in children with a recalcitrant anterior cutaneous nerve entrapment syndrome is safe and successful. *Journal of pediatric surgery*. 2017;52(3):478-80.

46. Scheltinga MR, Boelens OB, Tjon ATWE, Roumen RM. Surgery for refractory anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES) in children. *Journal of pediatric surgery*. 2011;46(4):699-703.
47. Siawash M, Mol F, Tjon ATW, Perquin C, van Eerten P, van Heurn E, et al. Anterior rectus sheath blocks in children with abdominal wall pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome: a prospective case series of 85 children. *Paediatric anaesthesia*. 2017;27(5):545-50.
48. Bairdain S, Dinakar P, Mooney DP. Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome in Children. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(7):1177-9.
49. Hatjipetrou A, Anyfantakis D, Kastanakis M. Rectus sheath hematoma: a review of the literature. *International journal of surgery (London, England)*. 2015;13:267-71.
50. Grigore M, Socolov D, Pavaleanu I, Scripcariu I, Grigore AM, Micu R. Abdominal wall endometriosis: an update in clinical, imagistic features, and management options. *Medical ultrasonography*. 2017;19(4):430-7.
51. Meyer GW, Friedman SF, Grover S. Anterior cutaneous nerve entrapment syndrome UpToDate [updated 1. Oktober 2018 : Cited 3. mai 2019]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/anterior-cutaneous-nerve-entrapment-syndrome?search=anterior cutaneous nerve entrapment&source=search_result&selectedTitle=1~119&usage_type=default&display_rank=1 - H7](https://www.uptodate.com/contents/anterior-cutaneous-nerve-entrapment-syndrome?search=anterior%20cutaneous%20nerve%20entrapment&source=search_result&selectedTitle=1~119&usage_type=default&display_rank=1-119).
52. Park JE, Chung ME, Song DH, Choi HS. Inexplicable Abdominal Pain due to Thoracic Spinal Cord Tumor. *Annals of rehabilitation medicine*. 2014;38(2):273-6.
53. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, et al. Post-herpetic Neuralgia: a Review. *Current pain and headache reports*. 2016;20(3):17.
54. Gallegos NC, Hobsley M. Abdominal wall pain: an alternative diagnosis. *The British journal of surgery*. 1990;77(10):1167-70.
55. Foley CM, Sugimoto D, Mooney DP, Meehan WP, 3rd, Stracciolini A. Diagnosis and Treatment of Slipping Rib Syndrome. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*. 2019;29(1):18-23.

56. Morales-Vidal S, Morgan C, McCoyd M, Hornik A. Diabetic peripheral neuropathy and the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Postgraduate medicine*. 2012;124(4):145-53.
57. van Rijckevorsel DC, Boelens OB, Roumen RM, Wilder-Smith OH, van Goor H. Treatment response and central pain processing in Anterior Cutaneous Nerve Entrapment Syndrome: An explorative study. *Scandinavian journal of pain*. 2017;14:53-9.
58. Jeynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting--a review of the literature. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2008;8(4):269-76.
59. Maatman RC, Steegers MAH, Boelens OBA, Lim TC, van den Berg HJ, van den Heuvel SAS, et al. Pulsed radiofrequency or anterior neurectomy for anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES) (the PULSE trial): study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):362.

7 Sammendrag av kunnskapsevalueringer av hovedartikler

Referanse: "A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial on Surgery for Chronic Abdominal Pain Due to Anterior Cutaneous Nerve Entrapment syndrome" Boelens et al, Ann Surg. 2013;257: 845-849			Studiedesign: RCT
		Grade - kvalitet	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne effekten av anterior neurektomi med "sham"kirurgi hos ACNES-pasienter uten effekt av injeksjoner.	Rekruttering deltakere: Alle > 18 år med lokal magesmerter > 1 mnd, unilateral, konstant lokalisasjon langs lateral recutskant, positivt Carnetts test, normal lab og billedundersøkelse samt midlertidig smertereduksjon etter injeksjon og utilstrekkelig effekt av gjentatte TPL	Effekt: - Neurektomi: 16/22 (≈72%) hadde effekt av operasjon - Sham: 4/ 22 (≈18%) hadde effekt av placebo → Signifikant forskjell mellom gruppene (P=0.001)	Er formålet klart formulert? Ja Var gruppene like ved starten? Ja Randomiseringsprosedyre? 1:1 Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja Primære endepunktet - validert? Ja Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Hva er resultatene? Presisjon? Signifikant smertereduksjon ved neurektomi vs. placebo Kan resultatene overføres til praksis? Ja Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja
Konklusjon	Ekkludert dersom nærhet til arr, komorbiditet språkbarriere eller nylig intra-abdominal patologi	De 18/22 som ikke hadde effekt av sham-kirurgi ble operert på nytt (etter de-blinding ved 6 uker). 11/18 hadde effekt (61%) 6 uker postoperativt	Styrke: RCT, dobbelblind, første av sin type Svakheter: Seleksjonsbias, kort oppfølgingstid
Land	Datagrunnlaget: 44 pasienter randomisert, ingen oppgitte signifikante forskjeller mellom gruppene	De 4 som initialt hadde effekt av placebo kom tilbake innen 6 mnd hvor de ble re-operert → ¾ med effekt	Annen litteratur som styrker resultatene? Ja Har resultatene plausible forklaringer? Ja
Nederland	Utfall: ≥ 50% reduksjon av smerter ved VAS (0mm-100mm) og/eller ≥ 2 poeng forbedring på en verbal rating skala (VRS 0-4), målt 6 uker postoperativt sammenlignet med preoperativ verdi	Komplikasjoner: - Hematom hos 5 - 1 sårinfeksjon, antibiotika behandlet - Økt smerteintensitet hos 1	
År data innsamling:	Statistiske metoder: Yates corrected X ² test, p < 0.05 signifikant	Alle pas. gjort rede for.	
2008 til 2010			

Referanse: "Randomized clinical trial of trigger point infiltration with lidocaine to diagnose anterior cutaneous nerve entrapment syndrome" Boelens et al, British Journal of Surgery 2013; 100: 217-221			Studiedesign: RCT
		Grade - kvalitet	Høy
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne effekten av en enkel triggerpunktsinjeksjon bestående Lidokain vs. Saline i diagnostisk setting av ACNES	Rekruttering deltakere: Alle > 18 år med lokal magesmerter > 1 mnd, unilateral, konstant lokalisasjon langs lateral recutskant, positivt Carnetts test, normal lab og billedundersøkelse. Ekskludert dersom tidligere behandling, nærhet til arr, allergi, komorbiditet språkbarriere eller nylig intra-abdominal patologi Datagrunnlaget: 48 pasienter randomisert, ingen signifikante forskjeller mellom gruppene Utfall: 1) $\geq 50\%$ reduksjon av smerter ved VAS (0mm-100mm) og/eller ≥ 2 poeng forbedring på en verbal rating skala (VRS 0-5), målt etter 15-20 min 2) Undersøker og pasientens evne til å forutse behandling	Primær: Lidokain: 13/24 med effekt NaCl: 4/24 med effekt → Signifikant forskjell mellom gruppene (p = 0.007) Sekundær: - 26/48 av pasientene forutså hvilken behandling de hadde fått (8/24 lidokain vs 18/24 NaCl) - Undersøker forutså hvilken agens som ble injisert hos 36/48 (lidokain 14/24 vs 22/24 NaCl) Bifunn: Ingen alvorlige komplikasjoner. 1 hematom, 7 med økt smerter i en kort periode. Alle pas. gjort rede for.	Er formålet klart formulert? Ja Var gruppene like ved starten? Ja Randomiseringsprosedyre? 1:1 Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja Primære endepunktet - validert? Ja Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Hva er resultatene? Presisjon? Signifikant smertereduksjon ved lidokain vs. saline Kan resultatene overføres til praksis? Ja Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Styrke: RCT, dobbelblind, første av sin type Svakheter: Frihånd TPI, utfall målt etter 15-20 min Annen litteratur som styrker resultatene? Ja Har resultatene plausible forklaringer? Ja
Konklusjon			
Pasienter med suspekt ACNES erfarte signifikant reduksjon av smerteintensitet ved TPI av 10 ml 1% lidokain sammenlignet med 10 ml Saline.			
Land			
Nederland			
År data innsamling:			
Aug. 2008–des. 2010	Statistiske metoder: Yates corrected X ² test, p < 0.05 signifikant		

Referanse: "Adding steroids to lidocaine in a therapeutic injection regimen for patients with abdominal pain due to anterior cutaneous nerve entrapment syndrome (ACNES): a single blinded randomized clinical trial" Mol et al, Scand J pPain 2018; 18(3): 505-512		Studiedesign: RCT	
		Grade - kvalitet	Middels
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenligne effekten av en TPI med 5-10 ml 2% lidokain (LA) vs. 5-9 ml 2% lidokain + 40 mg methylprednisolon (LC) i behandling av ACNES.	Rekruttering deltakere: Alle > 18 år med lokal magesmerter > 1 mnd med ≥ 2 av følgende: unilateral, konstant lokalisasjon langs lateral recutskant, positiv Carnetts test eller tilstedeværelse av somatosensoriske forstyrrelser i huden/positiv klypetest. Deretter ≥ 50% smertereduksjon etter diagnostisk injeksjon med 5-10 ml lidokain 2%. Ekskludert dersom bilateral, gravid, nylig intra-abdominal patologi, allergi, tidligere behandlet, aktiv infeksjon, ulcus, unormal lab eller språkbarriere	Primær utfall: - LA: 43% effekt - LC: 34% effekt → Ikke signifikant forskjell mellom gruppene ved bruk av ITT-analyse (P= 0.29) → Alternativt bruk av PP-analyse: LA 38% vs 31% LC (P = 0.61) Sekundær utfall: - LA 20% vs 18% LC (P = 0.80) NB! De uten effekt og som mottok ny behandling mellom uke 6-12 ble ekskludert fra analysen. Bivirkninger: - Forbigående økning av smerte - Ømhet eller hematom ved innstikksted - Følelse av uvellet. → Ingen signifikante forskjeller når det gjaldt bivirkninger (LA: 23/68 vs LC: 29/68, P = 0.46) Alle pasienter gjort rede for!	Er formålet klart formulert? Ja Var gruppene like ved starten? Ja Randomiseringsprosedyre? 1:1 Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Pasienter blindet, ikke behandler. Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja, dog forskjellig dose pga vekt. Primære endepunktet - validert? Ja Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? Ja Hva er resultatene? Presisjon? Ingen signifikant forskjell i LC vs. LA i behandling av ACNES Kan resultatene overføres til praksis? Ja Ble alle utfallsmål vurdert? Ja Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja Styrke: RCT, sterke statistiske analyser, ingen type II-feil Svakheter: Alle med en dose LA før de ble randomisert Annen litteratur som styrker resultatene? Ja Har resultatene plausible forklaringer? Ja
Konklusjon	Datagrunnlaget: 48 pasienter randomisert, ingen signifikante forskjeller mellom gruppene		
Tilførsel av kortikosteroid til lidokain i behandlingen av ACNES øker ikke andelen med suksess ved 6 og 12 ukers oppfølging.	Utfall: 1) ≥ 50% reduksjon av smerter ved NRS (0-10) og/eller ≥ 2 poeng forbedring på en verbal rating skala (VRS 0-5), målt 6 uker 2) Pasienter med ≥ 50% smerteduksjon målt ved NRS (0-10) 12 uker etter injeksjon. Statistiske metoder: Fisher exact test, p < 0.05 signifikant		
Land			
Nederland			
År data innsamling:			
2014 til 2016			

Referanse: "Long-term success rates after an anterior neurectomy in patients with an abdominal cutaneous nerve entrapment syndrome" van assen et al, <i>Surgery</i> 2015;157(1):137-143			Studiedesign: Pasientserie
			Grade - kvalitet
			Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Finne langtids suksessrate av anterior nevrektomi hos ACNES-pasienter	Rekruttering deltakere: Alle > 18 år og diagnostisert med ACNES og men en linket operasjonskode for primær anterior nevrektomi. Ekkludert dersom inklusjonskriterier ikke er møtt, samt pasienter som har dødd Datagrunnlaget: Totalt 154 (av 167) pasienter svarte på spørreskjema, tilsvarende 181 operasjoner. Utfall: 1) Korttid: $\geq 50\%$ reduksjon av smerter ved PI-NRS (0-10) og/eller ≥ 2 poeng forbedring på en verbal rating skala (VRS: 1-6), 1-3 mnd postoperativt 2) Langtids: Postoperativ smertescore (PI-NRS) < 50% sammenlignet med preoperativ verdi og/eller ≥ 2 poeng forbedring på VRS, målt > 3 mnd postoperativt Statistiske metoder: Paired sample t test eller Wilcoxon signed rank test, p < 0.05 signifikant	Utfall: - Kortidseffekt: 127/181 (71%) - Langtidseffekt: 109/181 (61%) Median oppfølging: 32 mnd (3-92) Bifunn: Tilbakefall/"recurrence-rate": Beregnet til 16% (20/127) Komplikasjoner: 15 stk (8%) med mindre komplikasjoner: - Hentom (n = 10), konservativt - Hematom (n=1), serom (n=1) og sårabscess (n=3) som krevde drenasje 1 pasient er tapt ut av studien, ellers er alle gjort rede for.	Er formålet klart formulert? Ja Var studien basert på tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Nei, definert populasjon Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Uklart Var responsraten høy nok? Ja, 93%. Ble det brukt objektive kriterier for å validere endepunktene? Ja Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Uklart Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/analyse? Uklart Var registreringen prospektiv? Operasjonsdata ja. Smertescore var retrospektiv. Var oppfølgingen lang nok? Ja Stoler du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? Ja Styrke: Stort antall Svakheter: Recall bias (retrospektiv) Annen litteratur som styrker resultatene? Ja Har resultatene plausible forklaringer? Ja
Konklusjon			
En kortidseffekt på 71% og langtidseffekt på 61% ble funnet etter anterior nevrektomi hos pasienter med magesmerter som skyldes ACNES.			
Land			
Nederland			
År data innsamling:			
2011-2013, operasjoner utført mellom 2004-2012			

Referanse: "Surgical options after a failed neurectomy in anterior cutaneous nerve entrapment syndrome" van assen et al, <i>World J Surg</i> 2014;38:3105-3111			Studiedesign: Pasientserie	
			Grade - kvalitet	Lav
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Finne suksessrate av sekundær kirurgi hos ACNES-pasienter med mislykket første kirurgi/tilbakevendende smerter etter vellykket.	Rekruttering deltakere: Alle > 18 år og diagnostisert med ACNES vha av konstant lokalisasjon (<2cm ²), lokaliser med en finger og positivt Carnetts test.	Utfall: Sekundær anterior nevrektomi: - Utført hos 10 pasienter - Vellykket hos 3 - Posterior nevrektomi utført på 2 (som 3. operasjon) med effekt hos begge - Totalt 5 uten effekt av re-eksplorasjon	Er formålet klart formulert? Ja Var studien basert på tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Nei, definert populasjon Var inklusjonskriteriene klart definert? Ja Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? Uklart Var responsraten høy nok? Ja Ble det brukt objektive kriterier for å validere endepunktene? Ja Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? Uklart Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tatt hensyn til i design/analyse? Uklart Var registreringen prospektiv? Operasjonsdata og postoperativ smertescore, ja. Preoperativ smertescore var retrospektiv. Var oppfølgingen lang nok? Ja Stoler du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? Ja	
Konklusjon	Ekskludert dersom effekt av 1. operasjon, ikke møtt inklusjonskriterier eller dersom pas gikk tilbake til konservativ behandling.	Posterior nevrektomi (som 2. operasjon): - Utført på 31 pasienter - Vellykket hos 22 (71%)	Styrke: Eneste studie som omfatter problemstillingen. Svakheter: Retrospektiv design (recall bias), lite data og uvisst hvordan det går med det som gikk tilbake til konservativ behandling (ekskludert).	
Sekundær operasjon er vellykket hos 2/3. Bedre effekt hos de med "tilbakevendende" smerter enn de med initial mislykket første operasjon.	Datagrunnlaget: 41 pasienter inkludert; "Mislykkede" (n=26) og "tilbakevendende" (n=15)	→ Sekundær operasjon, uansett metode, var vellykket hos 27/41 (66%) ved en median oppfølgning på 25 mnd (range 3-49) → Signifikant høyere effekt blant gruppen klassifisert som "tilbakevendende" (T: 14/15 vs. M: 13/26, p=0.01)	Annen litteratur som styrker resultatene? Ja Har resultatene plausible forklaringer? Ja	
Land	Utfall: Vellykket dersom smertescoren var <50% postoperativt (≥3mnd) sammenlignet med preoperativ score ved bruk av PI-NRS (0-10), eller at VRS (1-6) var ≥ 2 punkt lavere postoperativ sammenlignet med preoperativt.	Komplikasjoner: - 1 abscess som krevde drenasje - 1 sårinfeksjon, AB-behandlet		
Nederland				
År data innsamling:				
Innsamling 2012-2013, operasjoner utført mellom 2004-2012	Statistiske metoder: Fisher exact test, p < 0.05 signifikant			