

ENDOGEN SMERTEHEMMING ER AVHENGIG AV MODALITETEN PÅ KONDISJONERINGEN

CONDITIONED PAIN MODULATION IS DEPENDENT ON CONDITIONING
STIMULUS MODALITY

ANNA NAUME SOLEM

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP
INSTITUTT FOR HUSDYR- OG AKVAKULTURVITENSKAP
MASTEROPPGAVE 30 STP. 2012



FORORD

Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI), avdeling for arbeidspsykologi- og fysiologi, gav meg muligheten til å gjøre et selvstendig smertefysiologisk eksperiment, som en del av det større forskningsprosjektet "En mekanismebasert tilnærming for bedre forståelse av kronisk smerte". For meg var en slik grunnforskning et meningsfullt og interessant utgangspunkt for min masteroppgave. Som fysioterapeut har jeg erfart at smerter er et stort problem for mange pasienter, og jeg har fått innblikk i de negative konsekvensene kroniske smerter kan ha for helse, livskvalitet og mulighet for deltakelse i hjem og arbeidsliv. Ettersom muskel-skjelett-lidelser er betydelige i omfang og en utbredt årsak til langvarige sykemeldinger og uføretrygd, mente jeg at studien kunne være et viktig bidrag i folkehelsesammenheng.

Det er mange som har bidratt i prosessen, og som jeg gjerne vil takke. En stor takk rettes til min nære familie, venner og medstudenter på STAMI og UMB for oppmuntring, støtte og tiltro underveis. Takk til alle forsøkspersoner som stilte opp i de smertefysiologiske eksperimentene og frivillig lot seg påføre smertestimuli. Dere har jeg stor respekt for. Videre vil jeg takke overingeniør Rune A. Madsen ved STAMI for utvikling av det elektroniske måleinstrumentet Painindicator. Ytterligere ansatte på STAMI fortjener også en stor takk for inspirasjon og sosial inkludering. STAMI har vært en motivasjonskilde for arbeidet mitt.

Jeg vil særlig rette en stor takk min veileder Dagfinn Matre, forsker ved STAMI, som har gitt meg anledning til å gjennomføre prosjektet. Takk for uvurderlig veiledning og faglige diskusjoner, og dessuten: takk for din tålmodighet. Du har vært en svært stor støtte og inspirasjonskilde under hele prosessen. Videre vil jeg takke biveileder Kristian Bernhard Nilsen, overlege ved OUS og STAMI, som har bidratt med viktige faglige innspill og et kritisk blikk. Til slutt vil jeg takke veileder Camilla Martha Ihlebæk, professor i folkehelsevitenskap ved Helse UMB (IHA), for gjennomlesning og gode og positive tips og innspill.

Jeg er svært takknemlig for hva denne mastergradsprosessen har gitt meg av faglig og personlig utvikling. Den har vært krevende, men samtidig, og ikke minst, lærerik og inspirerende.

Anna Naume Solem, Oslo 10.05.2012

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Smertetilstander i befolkningen er omfattende i omfang, både med hensyn til prevalens og individuelle og samfunnsmessige konsekvenser. Det antas at en persons disposisjon for å utvikle kroniske smertetilstander har sammenheng med en defekt i kroppens smertehekkende system. Det endogene smertehekkende system kan forskes på gjennom "smertefull betinget stimulering" (eng. CPM), der et smertefullt betinget stimulus (kondisjonerende stimulus: KS) hemmer et smertefullt teststimulus (TS) (CPM-effekt).

Formål: Formålet med studien var å undersøke om ulik modalitet på KS (kondisjoneringstype) ga forskjellig grad av smertehekking (CPM-effekt). Effekten av blodtrykk ble inkludert i analysen som en mulig konfunderende faktor.

Materiale og metode: 25 friske menn ($26,1 \pm 5,4$ år) deltok i en within-subject design studie med test av to ulike kondisjoneringstyper. Som teststimulus ble det brukt 2 minutters varmestimulering ($48,3 \pm 1,1$ °C) av huden, påført med en termode mot volarsiden av underarmen. TS ble gitt før og under en 7 °C kuldepressor-test (KPT) på den motsatte hånden, og før og under iskemisk stimulering (ISK) på den motsatte overarmen. Begge KS varte i 2 minutter. De to kondisjoneringstypene var tilfeldig fordelt til hver sin blokk, og blokkene var adskilt med en pause på 30 minutter. TS smerte ble skåret kontinuerlig med en 0-10 cm visuell analog skala (VAS) på PC, og kondisjoneringssmerte ble rapportert muntlig hvert 30. sekund med en 0-10 numerisk skala (NRS). Fingerblodtrykk og hjerterate ble registrert kontinuerlig. VAS-skåringer (gjennomsnittssmerte over 2 minutter: VAS_{0-120} og maks smerte: VAS_{maks}) og blodtrykksdata ble analysert med en variansanalyse for repeterte målinger (RM-ANOVA).

Resultater: Begge smerteutfallsmål (VAS_{0-120} og VAS_{maks}) var lavere under kondisjonering sammenliknet med før kondisjonering ($p < 0,001$). CPM-effekten var større under KPT enn under ISK, dette gjaldt for både VAS_{0-120} og VAS_{maks} (henholdsvis $p = 0,001$ og $p = 0,004$). VAS_{0-120} avtok med $44,3 \pm 24$ % og $21,1 \pm 31,1$ % (gj.snitt \pm SD) under henholdsvis TS + KPT og TS + ISK sammenliknet med TS før KS. VAS_{maks} avtok med $30,2 \pm 24,9$ % og $5,7 \pm 21,1$ % under henholdsvis TS + KPT og TS + ISK sammenliknet med TS før KS. Det var ingen signifikant forskjell i kondisjoneringssmerte intensitet mellom de to kondisjoneringstypene. Det var en trend i retning av en moderat positiv sammenheng mellom grad av smertehekking under KPT og under ISK ($r = 0,387$, $p = 0,056$). Gjennomsnittlig

arterielt blodtrykk (MAP) økte med $14,6 \pm 12,8$ % og $22 \pm 7,9$ % under henholdsvis TS + KPT og TS + ISK sammenliknet med TS før KS. Økningen var signifikant større under ISK enn under KPT ($p = 0,002$). Det var ingen sammenheng mellom smertehemming og økning i MAP under KPT ($p = 0,796$) eller under ISK ($p = 0,932$). Blodtrykk forklarte verken den smertehemmende hovedeffekten under kondisjonering ($p = 0,859$) eller forskjellen i den smertehemmende effekten mellom de to kondisjoneringstypene ($p = 0,837$).

Konklusjon: En kuldepressor-test resulterte i en signifikant større smertehemming enn iskemi. Denne forskjellen kunne verken forklares ut ifra forskjell i kondisjoneringssmerteintensitet eller endring i blodtrykk. Funnene gir indikasjoner på en mulig sammenheng mellom nociseptor-aktivering og CPM-effekt, der et kondisjonerende stimulus som hovedsakelig aktiverer A δ -fibre, fremfor C-fibre, fører til større grad av smertehemming.

ABSTRACT

Background: Conditions of pain are common throughout the population. This has consequences both on individual and societal levels. A less efficient pain inhibitory system has been proposed as a contributing factor to chronic pain. The pain inhibitory system may be investigated by a conditioned pain modulation (CPM) paradigm, where a painful conditioning stimulus (CS) inhibits a painful test stimulus (TS) (CPM effect).

Aim of investigation: The aim of the present study was to determine the association between CS modality and the CPM effect. Changes in blood pressure was measured and included in the analysis as a potential confounder.

Material and methods: 25 healthy men (26.1 ± 5.4 years) participated in a within-subject design study testing two different CS modalities. The test stimulus (TS) was a 2 minutes contact heat stimulation (48.3 ± 1.1 °C) applied to the volar forearm. TS was delivered before and during a 7 °C cold pressor test (CPT) to the contralateral hand, and before and during ischemic muscle pain (ISC) to the contralateral upper arm. A 30 minutes break separated the sessions, which were in randomized order. Both CS lasted 2 minutes. TS pain was rated continuously on a 0-10 cm computerized visual analogue scale (VAS), and CS pain was verbally rated every 30. second on a 0-10 numeric rating scale (NRS). Finger blood pressure and heart rate were recorded continuously. VAS scores (mean VAS scores during 2 minutes: VAS_{0-120} and peak pain: VAS_{maks}) and blood pressure measures were analyzed by repeated-measures ANOVA.

Results: Both pain ratings (VAS_{0-120} og VAS_{maks}) were lower during conditioning compared to before conditioning ($p < 0.001$). The CPM effect was larger during CPT conditioning than during ISC conditioning, this applied to both VAS_{0-120} and VAS_{maks} ($p = 0.001$ and $p = 0.004$ respectively). TS pain ratings decreased with 44.3 ± 24 % (mean \pm SD) during CPT conditioning and with 21.1 ± 31.1 % during ISC conditioning (relative to before conditioning). There was no significant difference in CS pain ratings between the two conditioning stimuli. There was a trend towards a medium positive correlation between the CPM effect during CPT conditioning and during ISC conditioning ($r = 0,387$, $p = 0,056$). The increase in mean arterial blood pressure (MAP) from TS to TS + CS was 14.6 ± 12.8 % with CPT as CS, and 22 ± 7.9 % with ISC as CS ($p = 0.002$). No correlation was found between the CPM effect and the increase in MAP during CPT conditioning ($p = 0.796$) or during ISC

conditioning ($p = 0.932$). Blood pressure explained neither the pain modulating main effect during conditioning ($p = 0.859$) nor the difference in the pain modulating effect between the two conditioning stimuli ($p = 0.837$).

Conclusion: The inhibitory CPM effect was stronger during CPT conditioning than during ISC conditioning, despite no difference in conditioning pain intensity. However, the increase in blood pressure was stronger during ISC conditioning compared to CPT conditioning. The results indicate that the greater CPM effect during CPT compared to ISC is not related to an analgesic effect caused by increased blood pressure. The findings indicate a possible connection between nociceptor activation and CPM effect, where a conditioning stimulus that mainly activates $A\delta$ fibres, rather than C fibres, lead to a greater degree of pain inhibition.

INNHOILDSFORTEGNELSE

OVERSIKT OVER FORKORTELSER	VIII
OVERSIKT OVER FIGURER OG TABELLER	IX
OVERSIKT OVER VEDLEGG	IX
1 INNLEDNING	1
1.1 Smerte i et folkehelseperspektiv	1
1.2 Formål	2
2 TEORI	3
2.1 Smertesystemet	3
2.1.1 Smerteopplevelsen - nocisepsjon vs. smertepersepsjon	4
2.1.2 Smertemodulasjon	5
2.1.3 Akutt vs. kronisk smerte - hensiktsmessig og uhensiktsmessig smerte	9
2.2 Eksperimentelle smertestudier	10
2.2.1 Psykofysiologisk måling av smerte (NRS og VAS)	10
2.2.2 Modeller for smertemodulasjon	11
2.2.3 Metoder for eksperimentell smertestimulering	13
3 PROBLEMSTILLING OG HYPOTESE	17
3.1 Problemstilling	17
1.3.1 Hypotese	18
4 MATERIALE OG METODE	19
4.1 Utvalg	19
4.2 Design	19
4.3 Beskrivelse av eksperimentet	20
4.3.1 Teststimulus (varme)	21
4.3.2 Kondisjonering: Kuldepressor-test (KPT)	21
4.3.3 Kondisjonering: Iskemi (ISK)	21
4.4 Smertemålinger	23
4.5 Blodtrykk og hjerterate	23
4.6 Pre-test (Pain 5)	23
4.7 "Warmth-intensitive fields"	25
4.8 Dataanalyse og statistikk	25
4.9 Etikk	26
5 RESULTATER	29
5.1 Smerteskår	29
5.1.1 Teststimulus (TS) før kondisjonering	29
5.1.2 Kondisjoneringssmerte	30
5.1.3 CPM-effekt	30
5.1.4 Korrelasjoner	32
5.2 Blodtrykk	33
5.2.1 Hvileblodtrykk	33
5.2.2 Forskjeller i baseline MAP	33

5.2.3 Effekt av kondisjonering	34
5.2.4 Korrelasjoner	34
5.2.5 Blodtrykk som kovariat	35
6 DISKUSJON	37
6.1 Oppsummering av hovedfunn	37
6.2 Diskusjon av metode	37
6.2.1 Valg av CPM-modell	37
6.2.2 Studiedesign	39
6.2.3 Validitet og reliabilitet	40
6.3 Diskusjon av resultater	43
6.3.1 CPM-effekt	43
6.3.2 Blodtrykk	46
6.4 Klinisk relevans	47
7 KONKLUSJON	50
8 REFERANSER	53
VEDLEGG	61

OVERSIKT OVER FORKORTELSER

CPM	Conditioned pain modulation (smertefull betinget stimulering)
DBT	Diastolisk blodtrykk
DNIC	Diffuse noxious inhibitory control (diffus nociseptiv inhiberende kontroll)
HR	Hjerterate
IASP	International Association for the Study of Pain
ISK	Iskemi
KPT	Kuldepressor-test
KS	Kondisjonerende stimulus (smertefullt betinget stimulus)
MAP	Mean arterial blood pressure (gjennomsnittlig arterielt blodtrykk)
NRS	Numeric Rating Scale (numerisk skala)
PAG	Periakveduktal grå substans
SBT	Systolisk blodtrykk
T	Tid _{sekunder}
TS	Teststimulus
VAS	Visuell analog skala

OVERSIKT OVER FIGURER OG TABELLER

Figur 1	Modulering av nociseptive signaler
Figur 2	Tidslinje for eksperiment; blokk 1 og 2
Figur 3	Bilder fra gjennomføring av eksperiment
Figur 4	Kalibreringsmodell for Pain-5
Figur 5	Gjennomsnittlig smerterespons (VAS) for alle forsøkspersonene
Figur 6	Gjennomsnittlig kondisjoneringssmerte (NRS) for alle forsøkspersonene
Figur 7	(A) Endring i VAS_{0-120} under KPT og under ISK (B) Endring i VAS_{maks} under KPT og under ISK
Figur 8	Sammenhengen mellom delta VAS_{0-120} under KPT og delta VAS_{0-120} under ISK
Figur 9	Sammenhengen mellom delta VAS_{0-120} og delta MAP
Tabell 1	Deskriptiv statistikk. TS smerteskår (VAS_{0-120} og VAS_{maks}) og CPM-effekt (%)
Tabell 2	F- og p-verdier. VAS_{0-120} og VAS_{maks} .
Tabell 3	Deskriptiv statistikk. Blodtrykk, hjerterate og endringer (%)
Tabell 4	r- og p-verdier. Endring i VAS_{0-120} , blodtrykk og hjerterate

OVERSIKT OVER VEDLEGG

Vedlegg 1	Helseskjema
Vedlegg 2	Rekrutteringsoppdrag
Vedlegg 3	Forsøksprotokoll
Vedlegg 4	Godkjent endringssøknad fra REK
Vedlegg 5	Informasjonsskriv med samtykkeerklæring

1 INNLEDNING

1.1 SMERTE I ET FOLKEHELSEPERSPEKTIV

En rekke studier rapporterer om høy prevalens av smertetilstander i befolkningen, særlig smerter fra muskel- og skjelettsystemet. I en undersøkelse rapporterte eksempelvis 80 % av et utvalg på 1250 individer om opplevde muskel- og skjelettplager i løpet av den siste måneden (Ihlebak et al. 2002); og i en studie av Kamalari et al. (2008) oppga 91,5 % smerter fra muskel- og skjelettsystemet i løpet av det siste året.

De fleste som rapporterer om muskel-skjelettplager i slike undersøkelser, opplever plagene som lette og kortvarige. Det er smertetilstander som vanligvis får små konsekvenser for funksjon i dagligliv og arbeidsliv (Ihlebak & Lærum 2004). Samtidig er det stadig flere som opplever at disse plagene blir langvarige og kroniske (Hagen et al. 2011). Forekomsten av kroniske smerter i den voksne befolkning ligger på omkring 30 % i en rekke undersøkelser (Breivik et al. 2006; Hougen 2005; Rustøen et al. 2004), med størst utberedelse blant kvinner (Hagen et al. 2011; Rustøen et al. 2004; Svebak et al. 2006). En nyere studie av Hagen et al. (2011), viste at kroniske muskel-skjelettplager (smerter \geq 3 måneder) hadde en aldersjustert ettårsprevalens på 48 % blant voksne nordmenn. Til tross høy forekomst kan en stor andel av dem med kroniske smerter ikke relatere smerten til en spesiell hendelse eller sykdom (Rustøen et al. 2004). For majoriteten av kroniske muskel-skjelettlidelser, er det ikke funnet morfologiske eller fysiologiske endringer som kan forklare smertene (Ihlebak & Lærum 2004).

Smerter er en av de vanligste årsakene til at pasienter oppsøker helsevesenet (Breivik et al. 2006; Steinsbekk et al. 2007), og forbruket av smertestillende legemidler er økende både hos ungdom og voksne (Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2010b). Videre er muskel- og skjelettlidelser, sammen med psykiske lidelser, den vanligste diagnosegruppen ved sykefravær og uførhet. I 2009 var muskel- og skjelettlidelser hoveddiagnose i 41 % av sykefraværsdagene som er dekket av folketrygden (Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2010a). Flere studier har i tillegg påvist at slike lidelser har betydning for langtidssykefravær (Hansson & Jensen 2004; IJzelenberg & Burdorf 2005; Kuijjer et al. 2006; Natvig et al. 2002; Steenstra et al. 2005). Andersen et al. (2009) fant at langvarige smerter fra muskel- og skjelettsystemet økte risikoen for langvarig sykefravær uavhengig av andre risikofaktorer. Videre indikerte tall fra Levekårsundersøkelsen 2005 at over 50 % av uførhetstilfellene i Norge var knyttet til

kroniske smertelidelser (Hougen 2005). Muskel- og skjelettlidelser var den medisinske årsak i 30 % av de nye tilfellene av uføreytelser i 2006 (Brage et al. 2010).

Smerter utgjør følgelig et betydelig folkehelseproblem og kan medføre omfattende plager for den enkelte i form av redusert livskvalitet og problemer med å fungere i dagliglivet og arbeidslivet. Det er i tillegg nær sammenheng mellom kroniske smerter og psykiske plager, selv om årsaksrekkefølgen er uklar. Reme et al. (2011) fant at 31 % av et utvalg pasienter med kroniske korsrygg smerter hadde en psykisk lidelse. Sammenliknet med den generelle befolkningen, har pasienter med kroniske smerter to til fire ganger høyere forekomst av depresjon og angst (McWilliams et al. 2004) og dobbelt så høy forekomst av selvmord (Tang & Crane 2006). Summen av konsekvenser tilsier at smertetilstander er en stor samfunnsmessig utfordring, også med tanke på de økonomiske og samfunnsmessige kostnadene den direkte og indirekte fører med seg (Ihlebak & Lærum 2004).

1.2 FORMÅL

En dypere innsikt i årsakene til kroniske smertelidelser, og hva som kan gjøres for å forebygge og behandle, vil få følger, ikke bare for den enkelte, men også helsepolitisk og samfunnsøkonomisk (Ihlebak & Lærum 2004). Det er følgelig behov for studier som kartlegger basale smertefysiologiske mekanismer, noe som er avgjørende for å kunne forklare årsakssammenhenger. Eksperimentelle smertestudier har styrke ved at de systematisk og differensiert kan undersøke spesifikke smertemekanismer (Arendt-Nielsen 2009). Denne studien tar for seg en fysiologisk modell for å evaluere smertemodulerende prosesser hos friske forsøkspersoner, der formålet er å bidra til en bedre forståelse for mekanismer som trolig er involvert i kroniske smertetilstander.

2 TEORI

2.1 SMERTESYSTEMET

Kroppens smertesystem består av reseptorer (sensorer) i en rekke vev, som hud, benvev, muskulatur og viscera, som reagerer på stimuli som skader eller potensielt kan gi vevsskade (Börjesson et al. 2009). Disse reseptorene kalles nociseptorer (fra latin: noci = skade) (Werner 2010a). Det finnes ulike typer nociseptorer som reagerer på ulike typer belastninger: varme, kulde, mekaniske og kjemiske stimuli (Werner 2010b).

Smerte er en sentralnervøs fortolkning av nervesignaler fra nociseptorene (Woolf & Salter 2000). Signalkjeden begynner følgelig perifert, og aksonene som leder impulser fra nociseptorene, er tynne myeliniserte¹ A δ -fibre eller unmyeliniserte C-fibre. A δ -fibre sender signalene raskt (hastighet opp til omtrent 30 m/sek) (Brodal 2005) og er av vesentlig betydning for at hjernen skal kunne reagere hurtig for å avverge videre skade (Drewes 2006). Aktivering av A δ -fibre fører til en skarp og stikkende/prikkende smerte, og smerten kan lokaliseres ganske nøyaktig (Meyer et al. 2006).

De fleste C-fibre sender signalene med en hastighet godt under 1 m/sek (Brodal 2005). Aktiveringen av C-fibre fører til en langsom, brennende og verkende smerte. Denne smertetyper inntreffer gjerne på et senere tidspunkt, er ofte mer diffus og er vanskeligere å lokalisere presist. Den vedvarer også ofte etter at stimulus opphører (Brodal 2007). Både A δ - og C-nociseptorene er polymodale; de responderer på ulike kombinasjoner av termiske, mekaniske og kjemiske stimuli (Jensen et al. 2009).

De nociseptive fibre som leder smertesignalene, danner forbindelser, såkalte nevrokjemiske synapser, med nevroner i ryggmargens dorsalthorn (Woolf 2004). Nevronene kan deles inn i spesifikke nociseptive nevroner (NS-nevroner), som responderer på nociseptive stimuli fra A δ - og C-fibre, og multireceptive nevroner (Wide Dynamic Range (WDR)-nevroner), som responderer på både nociseptive og ikke-nociseptive stimuli (Jensen et al. 2009). Fra nevronene i ryggmargens dorsalthorn overføres signalene gjennom projeksjonsnevroner som

¹ Myelin: fettliknende substans som danner en isolerende skjede rundt visse nervefibrer (Lindskog 2005).

hovedsakelig går opp gjennom kontralaterale del av ryggmargens fremre og laterale deler (tractus spinothalamicus) med synaptiske forbindelser i thalamus (Werner 2010b). Signalene formidles deretter til ulike strukturer i hjernebarken, som sammen fremkaller smerteopplevelse (Millan 1999; Willis & Westlund 1997).

2.1.1 SMERTEOPPLEVELSEN - NOCISEPSJON VS. SMERTEPERSEPSJON

I normalt vev har nociseptorene en høy terskel for aktivering (Julius & Basbaum 2001). Som Brodal (2007) understreker, er det imidlertid viktig å være klar over at aktivitet i nociseptorer og selve smerteopplevelsen kan opptre uavhengig av hverandre. Definisjonen på en *nociceptor*, opprinnelig formulert av Sherrington (1906), er rent fysiologisk. Den representerer en reseptor som aktiveres av og registrerer stimuli som skader, eller som truer med å skade vev (Brodal 2007).

Mens nocisepsjon er et neurofysiologisk fenomen (Rustøen & Stubhaug 2006), er *smerte* en subjektiv opplevelse som defineres psykologisk (Brodal 2007). International Association for the Study of Pain (IASP) definerer smerte som “an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage” (IASP 1979, s. 250). Med utgangspunkt i IASP’s definisjon, kan smerte refereres til som “en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse knyttet til en faktisk eller potensiell vevsskade eller uttrykt gjennom slik skade” (sitert i Wall 2003, s. 41).

Ettersom smerte er en subjektiv opplevelse, kan den ikke alltid relateres til omfanget av vevsskade (som ikke engang trenger å forekomme) (Börjesson et al. 2009). Man skiller derfor mellom nociseptiv smerte, utløst av nociseptiv aktivitet (vevsskade eller potensiell vevsskade), og for eksempel nevropatisk smerte, en form for patologisk smerte som kjennetegnes ved økt smertefølsomhet og spontane smerter. Nevropatisk smerte er primært forårsaket av en lesjon eller dysfunksjon i nervesystemet, og ikke nødvendigvis nociseptor-aktivitet (Woolf 2004). Smerte trenger heller ikke ha en kjent fysisk eller nevrogen årsak. Psykogen smerte er en smertetilstand som oppstår på bakgrunn av psykologiske faktorer der det ikke lar seg påvise noen spesifikk organisk årsak (Jørum 2005).

Price (1999) skriver at smerte kan sees på som en bevisst opplevelse. Denne smerteopplevelsen, eller *smertepersepsjonen* (Jones & Zachariae 2009), er et resultat av flere

ulike elementer, inkludert kognisjon (hukommelse, problemløsning, læring, persepsjon), kontekst (sosialt og kulturelt), sinnsstemning (psykologisk), genetikk, kjemiske og strukturelle prosesser (biologisk), skade og nocisepsjon (Tracey 2008). Samme smertestimulus kan, ut ifra dette, oppleves ulikt av ulike personer, noe som kan være en utfordring både ved behandling og lindring av smerte og ved smerteforskning. Det foreligger dokumentasjon på at individer reagerer forskjellig på sammenlignbare stimuli og behandling (Rosseland & Stubhaug 2004). Studier har også vist at menn og kvinner er ulike når det gjelder smerteopplevelse og respons på smerte, der kvinner rapporterer om mer smerte (Greenspan et al. 2007; van Wijk & Veldhuijzen 2010). Slike forskjeller i smerteopplevelse er, ifølge Gebhart (2004), avhengig av en kompleks interaksjon mellom endogene² og eksogene faktorer.

Kort oppsummert er ikke nocisepsjon en tilstrekkelig forutsetning for smerte. For at nocisepsjon skal kunne resultere i en opplevelse av smerte, må transmisjonen av nociseptiv informasjon være av en intensitet som er tilstrekkelig til å kunne fremkalle en bevisst opplevelse. I tillegg vil den endelige opplevelsen av smerte være et resultat av de komplekse perseptuelle og kognitive prosessene i hjernen, hvor sensorisk informasjon kombineres med kognitive og emosjonelle input (Jones & Zachariae 2009). På den ene siden kan det sies at smerte er persepsjon av nociseptive stimuli, men på den andre siden kan individet, ut ifra IASP's definisjon, også oppleve smerte uten nociseptiv aktivitet. Dette er situasjonen ved en rekke subjektive helseplager, som for eksempel ved muskel- og skjelettlidelser, der det ofte ikke finnes noen vevsskade som skulle tilsi omfanget av plagene (Gebhart 2004).

2.1.2 SMERTEMODULASJON

Som en følge av et klassisk kartesiansk syn, var det tidligere en vanlig oppfatning at smerteopplevelsen ble formidlet uavbrutt til hjernen etter perifer smertefull stimulering (Bingel & Tracey 2008). Da Melzack & Wall (1965) introduserte smerteportteorien i 1960-årene, endret denne oppfatningen seg. Til tross for at teorien representerer en forenkling av virkeligheten, har selve ideen om at smertesignalene kan *moduleres*, vist seg å være et nyttig rammeverk for forståelsen av dynamiske, smertegenererende og smertekontrollerende mekanismer (Simpson et al. 2006). Modulering innebærer en forsterking (eksitering) eller en

² Endogen: som er forårsaket av/skapt i kroppen. Mots: eksogen (Lindskog 2005).

hemming (inhibering) av nociseptive signaler på ulike nivåer i sentralnervesystemet (Fields et al. 2006). Sentralt i smerteportteorien er at stimulering av tykke myeliniserte nervefibre (A β -fibre) vil inhibere den synaptiske overgangen mellom de smerterelaterte tynne nervefibrene (A δ - og C-fibre) og projeksjonsnevroner på ryggmargsnivå. Teorien inkluderer også en påvirkning fra mer sentrale nivåer i sentralnervesystemet (Melzack & Wall 1965). Smerteinformasjon videreformidles følgelig ikke passivt til hjernen, men står ovenfor en kompleks regulering, som strekker seg fra den perifere smertereseptor til høyere sentre i hjernen.

Dagens forståelse av hvordan aktivitet i smertespesifikke nerveledningsbaner moduleres, er langt på vei en utvidelse av smerteportteorien (Fields et al. 2006). Denne teorien har vært utgangspunkt for en bølge av nevrobiologisk forskning, en forskning som har kartlagt vesentlige aspekter i det nociseptive kretsløp (Jensen et al. 2009). Smerteopplevelsen reguleres av ulike endogene faktorer, og denne moduleringen kan enten gi en eksitering eller en inhibering av de nociseptive signalene (Fields et al. 2006). Eksempler på endogene, eksitatoriske mekanismer, som fører til en forsterkning av nociseptive signaler og økt smerteintensitet, er sentral sensitivisering (Woolf 2011). Wind-up, eller temporal summasjon (Price et al. 1977), er en form for en slik sentral sensitivisering, som er karakterisert ved en langsom, tiltakende respons i sentrale nevroner på repeterende C-fiber-stimulering (Mendell & Wall 1965). I motsetning til en summasjon, kan også gjentakende stimulering av C-fibre resultere i en adaptasjon, noe som innebærer at responsen avtar (Jensen et al. 2009). C-nociseptorene viser følgelig karakteristiske responser ved aktivering, der både en sensitivisering og en utmatting kan finne sted (Meyer et al. 2006). Både i eksperimentelle dyrestudier og humane studier er det observert at responsen på det andre av to identiske varmestimuli er betydelig mindre enn responsen på første stimulus (LaMotte & Campbell 1978; Peng et al. 2003). Utmattingen er avhengig av tiden mellom stimuli, der fullstendig restitusjon tar mer enn 10 minutter (Meyer et al. 2006).

Kunnskapen om endogene, inhiberende mekanismer er økende (Fields et al. 2006). De første forklaringene på endogen analgesi³ via nedadstigende smertemodulerende systemer i sentralnervesystemet kom for omkring tretti år siden. Reynolds (1969) fant at stimulering av periakveduktal grå substans (PAG) i mesencefalon hos rotter resulterte i analgesi. Annen

³ Analgesi: opphevelse av smertefølelsen; smertelindring (Lindskog 2005).

betydningsfull evidens relatert til endogen smertehemming, ble introdusert ut fra smerteforsøk på dyr på slutten av 1970-tallet av Le Bars og hans kollegaer gjennom fenomenet "diffus nociseptiv inhiberende kontroll" (eng. DNIC) (Le Bars et al. 1979a; Le Bars et al. 1979b). Fenomenet representerer en smertemodulerende mekanisme som reflekterer aktiviteten i det nedadstigende, endogene smertehemmende system. Le Bars et al. (1979a; 1979b) var de første til å relatere effekten av det velkjente fenomenet "smerte hemmer smerte" med denne mekanismen bak endogen analgesi. DNIC utgjør følgelig en bottom-up-modulering; en endogen smertehemming aktiveres gjennom et ytre, smertefullt stimulus (Pud et al. 2009). Fordi det foreligger konkurrerende stimuli, kan den modulerende mekanismen sees på som sentralnervesystemets måte å bearbeide og prioritere smerteinformasjon på (Werner 2010b).

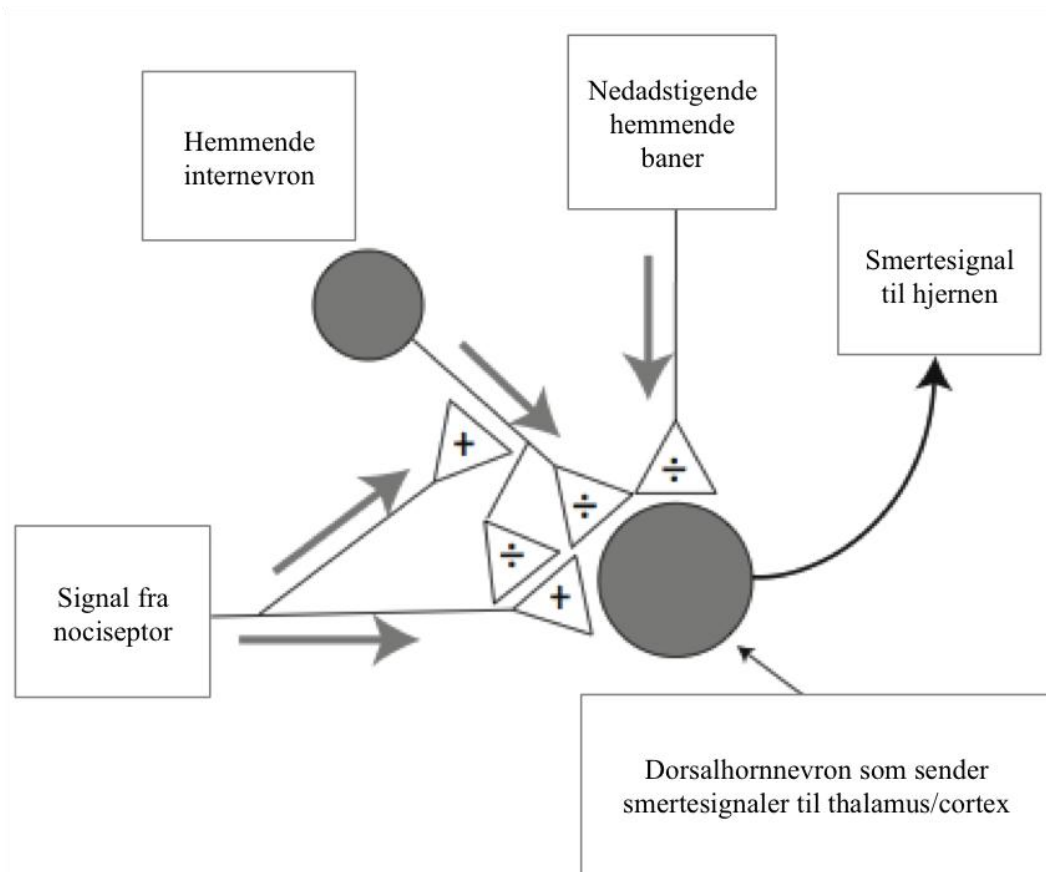
Fenomenet "*smertefull betinget stimulering*"⁴, eller "conditioned pain modulation" (CPM), tilsvarer det vi kjenner fra dyreforsøkene som DNIC. Fenomenet innebærer en smertereduksjon som vedvarer etter at den betingede stimuleringen, eller kondisjoneringen, er over, noe som indikerer at fenomenet ikke kan forklares av distraksjon alene (Nilsen et al. 2010). Moont et al. (2010) konkluderte med at både distraksjon og smertefull betinget stimulering hadde smertehemmende effekter, men variablene var uavhengige av hverandre. CPM representerer en fysiologisk smertemodulerende mekanisme i seg selv, uavhengig av kognitiv distraksjon (Moont et al. 2010).

Celler i dorsalthornet kan moduleres av innkomne smerteimpulser fra A δ - og C-fibre, internevroner lokalisert på samme nivå i ryggmargen, og av nedadstigende nervebaner fra mesencephalon, pons og hjernestammen (se figur 1). De oppadstigende smertefibrene fra ryggmargen vil, via kollateraler, kunne projiseres til PAG. Sammen med signaler fra ulike sentralnervøse områder, kan dermed den nociseptive aktiviteten i de oppadstigende banene påvirke aktiviteten i periakveduktal grå substans. PAG kan gjennom sine forbindelser, blant annet med rostrale ventromediale medulla, modulere videre smertepersepsjon (Fields et al. 2006).

PAG kan også aktiveres direkte gjennom en rekke nedadstigende forbindelser fra områder i hjernen. PAG mottar for eksempel informasjon fra prefrontal cortex, gyrus cinguli og hypothalamus (Drewes 2006). Smerte kan derfor, utover de fysiologiske mekanismene, også

⁴ Smertefull betinget stimulering: samtidig smertefull stimulering andre steder (Nilsen et al. 2010).

moduleres av ulike *psykologiske mekanismer*. En slik top-down-prosessering kan påvirke bottom-up-aktivitet (Legrain et al. 2009); oppmerksomhet og emosjonelle faktorer kan modulere smerteperspsjon og smertemodulasjon (Beydoun et al. 1993; Villemure & Bushnell 2002).



Figur 1. Modulering av nociceptive signaler. Skjematisk oversikt over mekanismer som modulerer smertesignaler i ryggmargens dorsalhorn (figuren er hentet fra Rustøen & Stubhaug (2006)).

Høyt blodtrykk er en autonom mekanisme som kan resultere i analgesi (Ghione 1996). Dette kalles hypertensjonsrelatert hypoalgesi og er et konsistent fenomen som er vist både i dyrestudier (Zamir & Segal 1979), eksperimentelle humane studier (Zamir & Shuber 1980) og i epidemiologiske studier (Hagen et al. 2005). Ut over eksperimentelle studier som viser at hypertensive individer er mindre sensitive for smertefull stimulering enn normotensive (Ghione et al. 1988; Rosa et al. 1994; Zamir & Shuber 1980), har ytterligere forskning utvidet disse funnene til også å gjelde normotensive individer. Det rapporteres om at hvilende systolisk blodtrykk blant normotensive er negativt korrelert med smerteskårning på mekaniske

(Bruehl et al. 1992), termiske (Fillingim & Maixner 1996; McCubbin & Bruehl 1994), elektriske (Guasti et al. 1995) og iskemiske stimuli (Fillingim & Maixner 1996).

2.1.3 AKUTT VS. KRONISK SMERTE - HENSIKTMESSIG OG UHENSIKTMESSIG SMERTE

Det er hensiktsmessig og skille mellom akutt og kronisk smerte, da hver har sine spesifikke karakteristika (Jensen et al. 2009). Akutt smerte er under normale fysiologiske omstendigheter en viktig følelse, som er nødvendig for individets integritet og overlevelse (Drewes 2006). Akutt nocisepsjon er følgelig grunnlaget for evnen til å oppdage og reagere på potensielt vevsødeleggende stimuli. I motsetning til akutte smerter, ser det imidlertid ikke ut til at vedvarende, kroniske smerter har noen fysiologisk hensikt. Mangelen på adaptiv verdi er en kontrast til den beskyttende funksjonen som den akutte smerten innehar. Det er derfor grunnlag for å snakke om ”patologisk” versus ”fysiologisk” smerte, for respektiv kronisk versus akutt smerte (Millan 1999).

Et aspekt som er særlig markert i forhold til andre sansemodaliteter, er smertesystemets plastisitet, det vil si dets evne til å endre egenskaper ved bruk (Koltzenburg 1995). Gjennom forskning har det blitt avdekket at smertesystemet er plastisk: Systemets egenskaper, eller responskarakteristika, endrer seg avhengig av smertestimulus' styrke og varighet og til dels også av type vev som aktiveres. Dette har ført til økt oppmerksomhet rettet mot de store forskjellene mellom akutt fysiologisk smerte og kronisk smerte. Patofysiologien ved kroniske smerter skiller seg tydelig fra patofysiologien ved akutte smerter; plastiske endringer kan i noen tilfeller bidra til at smerter blir kroniske og løsrevet fra nociseptor-aktivering (Brodal 2007).

Det ser ut til at synaptisk plastisitet og en sensitivisering av nociseptive nevroner er involvert i utviklingen av ulike kroniske smertetilstander, der det sannsynligvis oppstår en hypersensitivitet i sentralnervesystemet (Woolf 2011). Videre foreligger det sterke holdepunkter for at forstyrrelser i sentral endogen smertehemming er assosiert med kroniske smerter (Edwards 2005). Flere studier har vist at den analgetiske effekten av smertefull betinget stimulering er redusert ved en lang rekke kroniske tilstander, som fibromyalgi (Kosek & Hansson 1997; Lautenbacher & Rollman 1997), tensjonshodepine (Pielsticker et al. 2005; Sandrini et al. 2006), migrene (de Tommaso et al. 2007) og irritabel tarmsyndrom (King et al. 2009; Wilder-Smith et al. 2004). Det er ikke avklart om redusert effekt er en årsak til, eller et

resultat av, kroniske smerter (Nilsen et al. 2010; Staud et al. 2003). Støtte for førstnevnte, noe som innebærer at redusert effekt predisponerer for utvikling av kroniske smerter, finner man i studiene til Yarnitsky et al. (2008) og Wilder-Smith et al. (2010). Disse viste at preoperativt vurdert lav smertehemmende effekt var en risikofaktor for kroniske postoperative smerter etter henholdsvis torakotomi og abdominal kirurgi (Wilder-Smith et al. 2010; Yarnitsky et al. 2008).

2.2 EKSPERIMENTELLE SMERTESTUDIER

Tousignant-Laflamme et al. (2008) understreker at eksperimentell forskning på friske og på pasienter er avgjørende for forståelsen av eksitatoriske og inhibitoriske mekanismer som finner sted ved ulike smertetilstander. Det er vanlig å benytte en psykofysiologisk⁶ tilnærming med et eksperimentelt studiedesign når smertesystemet skal studeres. De eksperimentelle metodene går ut på å kortvarig aktivere smertesystemet på en standardisert og reproducerbar måte ved hjelp av ytre nociseptive stimuli og kvantitativt å måle smertesystemets reaksjon. Deltakerne angir gjerne smerte ved hjelp av et standardisert måleinstrument, slik at målingene kan kvantifiseres, og det er vanlig å dele responsen inn i en subjektiv og en objektiv komponent (Arendt-Nielsen 2009). For å kvantifisere den subjektive smerteintensiteten, benyttes ofte en skala (Gracely 2006). Bruk av elektrofysiologi for å registrere hjerneaktivitet, som EEG (elektroencefalografi), og bildedannende systemer, som PET (position emission tomography) og fMRI (functional magnetic resonance imaging), representerer objektive korrelater til smerteregistrering (Arendt-Nielsen 2009; Gracely 2006). Registrering av smerterespons med objektive måleinstrumenter kan gi smerteinformasjon som underbygger og validerer den informasjonen subjektiv smerterapportering alene gir (Jensen et al. 2009).

2.2.1 PSYKOFYSIOLOGISK MÅLING AV SMERTE (NRS OG VAS)

Ettersom smerte er en subjektiv og personlig opplevelse, er det i smertestudier essensielt å bruke subjektive, psykofysiologiske måleinstrumenter for å måle individets smerteopplevelse i form av intensitet og ubehag (Arendt-Nielsen 2009). Bruk av numerisk skala (Numerical Rating Scale: NRS) og visuell analog skala (VAS) anses som de enkleste formene for smertemåling. De er enkle å administrere og skåre med (Gracely 2006). NRS består av en serie med tall, gjerne fra 0 til 10, med endepunkter som representerer ”ingen smerte” (0) og

⁶ Psykofysiologi: læren som sammenhengen mellom psykologiske forhold og fysiologiske prosesser i nervesystemet (Lindskog 2005).

”verst tenkelig smerte” (10). Individet rapporterer det tallet på skalaen som best korresponderer med den opplevde smerteintensiteten. VAS er utformet som en kontinuerlig skala, den er også gjerne fra 0 til 10. Den er basert på en rett linje som typisk er 10 cm lang, der endepunktene (0 cm og 10 cm) er tilsvarende som NRS. Ved smertemåling skal individet sette merker på skalaen (Melzack & Katz 2006). VAS er dermed en kartleggingsmetode som gir individet mulighet til å foreta en kontinuerlig skåring (Arendt-Nielsen 2009).

Til tross for at det i prinsippet ikke er mulig å påvise at mennesker skalerer smerte likt, er det relativt sterke holdepunkter for at rapporteringsfeil ikke er en betydelig faktor (Nielsen 2008). Smerteangivelser er ansett som svært pålitelige; for VAS- og NRS-angivelser av smertestimuli finner man en god reliabilitet og validitet (Melzack & Katz 2006; Nielsen et al. 2005).

VAS er psykometrisk robust (Gracely 2006), og det er gjennom trianguleringsstudier vist at den brukes konsistent på tvers av kliniske og eksperimentelle kontekster (Price et al. 1983). Dette illustrerer at individer er konsistente og pålitelige i sin skalabruk, men ikke nødvendigvis at forskjellige individer skalerer smerte likt (Nielsen 2008).

NRS og VAS er grove og forenklete måleinstrumenter. De endimensjonale skalaene måler én dimensjon: smerteintensitet. Siden smerte nettopp er et flerdimensjonalt fenomen, er det ikke mulig å kunne få et fullstendig bilde av individets smerte (Melzack & Katz 2006). Dersom det er ønskelig å differensiere mellom ulike elementer som inngår i smerteopplevelsen, kan det standardiserte smertesporreskjemaet McGill Pain Questionnaire (MPQ), utviklet av Melzack & Torgerson (1971), benyttes. MPQ skal gi en samlet vurdering av smertebildets kvalitative dimensjoner, og den deler smerteoppfattelsen opp i fire ulike klasser med smertedeskriptorer: sensoriske, affektive, evaluerende og blandede (Melzack 1975).

2.2.2 MODELLER FOR SMERTEMODULASJON

Den mest direkte metoden for å evaluere endogene smertemodulerende prosesser hos mennesker er å gi to smertefulle stimuli samtidig (Pud et al. 2009). Smertehegning blir undersøkt og kvantifisert ved å måle forskjell i opplevd smerteintensitet på et teststimulus (TS) før og etter introdusering av et kondisjonierende stimulus (KS). Siden smertefulle betingede stimuli aktiverer smerteheggende mekanismer, vil smerteperspsjonen som følger

denne stimuleringen, være mindre enn før kondisjonering (Edwards et al. 2003b; Serrao et al. 2004; Talbot et al. 1987).

I dagens litteratur benyttes begrepene DNIC og CPM noe om hverandre. CPM ble introdusert av Yarnitsky et al. (2010) som en mer generell beskrivelse av at et smertefullt betinget stimulus hemmer et smertefullt teststimulus. Mens DNIC fysiologisk er knyttet opp mot de hemmende, nedadstigende baner, krever ikke CPM at inhiberingen skal skje via disse banene. Siden subjektiv rapportering av smerte fanger opp effekter av usikker, nevrobiologisk opprinnelse, anbefales det derfor at DNIC-fenomenet skal omtales som CPM ved humane studier (Yarnitsky et al. 2010). I følge Moont et al. (2011) induseres ikke CPM kun ved bottom-up mekanismer; kortikale strukturer er også involvert i smertehemming. Ettersom CPM-metoden aktiverer det smertemodulerende system både ved bottom-up og top-down aktivitet, vil den fange opp både fysiologiske og psykologiske aspekter av smerte. Oppmerksomhet er for eksempel en psykologisk faktor av betydning i slike studier, da KS nødvendigvis vil ta noe av individets oppmerksomhet når det gis på samme tid som TS (Fillingim et al. 2009).

Ettersom det per i dag ikke foreligger et standardisert CPM-test-paradigme (Popescu et al. 2010), har et antall studier tatt for seg ulike smertemodaliteter som både teststimulus og kondisjonerende stimulus (termiske, mekaniske, kjemiske, elektriske, iskemiske) for å estimere CPM-effekt (Pud et al. 2009). Det er kjent at CPM-effekt kan variere ut ifra de ulike test-paradigmene (Bouhassira et al. 1987; Le Bars et al. 1992; Pud et al. 2009). Det foreligger imidlertid få studier som har undersøkt den smertehemmende effekten av ulike KS-modaliteter på samme person. Å benytte et within-subject design gir mulighet til å undersøke hvilket KS som resulterer i størst CPM-effekt. Oono et al. (2011) fant at kuldestimulering, i form av en kuldepressor-test, som kondisjonering, ga en større CPM-effekt på trykksmerte (TS) sammenliknet med iskemisk og mekanisk stimulering.

En rekke andre faktorer som ser ut til å påvirke omfanget av den responderende endogene analgesien ved smertefull betinget stimulering, er lokalisasjon, område, varighet, intensitet på kondisjonering og teststimuli, samt kjønn og alder (Edwards et al. 2003a; Le Bars 2002; Pud et al. 2009; Staud et al. 2003). Litteraturen rapporterer imidlertid om blandede resultater når det gjelder forskning knyttet til sammenhengen mellom intensiteten på kondisjoneringen og

omfanget av endogen smertehemming (Pud et al. 2009). Noen tidligere studier har vist en positiv sammenheng mellom disse to (Fujii et al. 2006; Villanueva & Le Bars 1995), mens andre har konkludert med ingen korrelasjon (Baad-Hansen et al. 2005; Granot et al. 2008; Pud et al. 2005). Funn fra forskning på kjønnsforskjeller og CPM tyder på at CPM-effekten hos menn er noe større enn hos kvinner (Popescu et al. 2010). Når det gjelder alder, er det observert at effekten av endogen smertehemming er relativt konstant blant friske, unge individer, mens den kan være redusert, eller til og med fraværende, hos eldre (Pud et al. 2005).

Videre tyder det på at timingen på KS kan påvirke omfanget av smerteinhibering (Fillingim et al. 2009). Ifølge Pud et al. (2009) vil effekten av kondisjoneringen gradvis avta med tiden, noe som medfører at en parallelltesting vil kunne gi i en større smertehemmende effekt enn en sekvenstesting. Et antall studier har tatt for seg varigheten av en CPM-effekt etter opphør av KS (van Wijk & Veldhuijzen 2010). Generelt konkluderer de fleste studiene med at den smertehemmende effekten er på topp under appliseringen av KS og returnerer til baselineverdier innen 5-10 minutter etter stimulering (Campbell et al. 2008; Kakigi 1994; Kosek & Ordeberg 2000; Ram et al. 2008; Tuveson et al. 2006; Willer et al. 1990). I tillegg ser det ut til at smertehemmingen varierer ut ifra hvilke type nervefiber som hovedsakelig formidler det kondisjonerende stimulus. I følge Le Bars et al. (1992) vil en inhibisjon som skyldes aktivering av A δ -fibre være enklere å indusere, være av et mer konstant omfang og av lengre varighet enn en inhibisjon som skyldes aktivering av C-fibre.

2.2.3 METODER FOR EKSPERIMENTELL SMERTESTIMULERING

Eksempler på nociseptive stimuli som gjerne benyttes i humane smertestudier, er varme (Peters et al. 1992), kulde (Watanabe et al. 1996; Wilder-Smith et al. 2004) og turniké-indusert iskemi (Kosek & Ordeberg 2000; Lindstedt et al. 2011), samt kjemisk (Romaniello et al. 2002; Valeriani et al. 2005), elektrisk (Motohashi & Umino 2001) og mekanisk (Chesterton et al. 2007) stimulering.

Varme representerer en reliabel og valid metode for å fremkalle eksperimentell smerte (Edens & Gil 1995) og er en av de vanligste stimuleringsmetodene innen eksperimentell smerteforskning (Gracely 2006). Den har særlig blitt benyttet for å utløse smerte i CPM-studier (Kakigi 1994; Price & McHaffie 1988; Watanabe et al. 1996). Varmen appliseres ofte

ved direkte kontakt, eksempelvis med bruk av varmt vann eller en termode, eller ved infrarød stråling med bruk av laser (Gracely 2006).

Kuldestimulering kan utføres med bruk av ulike metoder. Kuldepressor-metoden er en empirisk validert test som ofte benyttes som standardisert stimulus i eksperimentell smerteforskning (Streff et al. 2010). Den går ut på å senke en ekstremitet ned i kaldt vann, vanligvis med en temperatur på 0-7 °C (Lowery et al. 2003; Mitchell et al. 2004). Den kontinuerlige stimuleringen induserer en intens smerte som bare tolereres i noen minutter (Gracely 2006). Responsen medieres trolig både gjennom aktivering av A δ -fibre og av C-fibre (Curatolo et al. 2000), men den karakteristiske stikkende/prikkende smerten er hovedsakelig relatert til A δ -fiber-aktivering (Davis 1998). "Kuldepressor-test" har fått betegnelsen fordi blodtrykket vanligvis øker ganske betydelig (økning i trykk = pressor-reaksjon) på grunn av økt sympatisk nerveaktivitet (Mourot et al. 2009).

De endogene muskel-smerte-modellene baserer seg primært på iskemi (Arendt-Nielsen 2009). Ved *iskemisk stimulering* benyttes ofte en turniké på overarmen mens det samtidig utføres isometrisk eller isotonisk kontraksjon med hånden. Som en konsekvens vil en arteriell okklusjon gi metabolske forandringer i vevet, som sammen med selve det mekaniske trykket fra turnikéen, fremkaller en intens, kontinuerlig smerte (Fujii et al. 2006; Staahl & Drewes 2004). Denne iskemiske smerten innebærer hovedsakelig C-fiber-transduksjon (Crews et al. 1994; Fujii et al. 2006). Turniké-indusert iskemi representerer en enkel og reliabel metode for å utløse CPM (Cathcart et al. 2009). Den har likhetstrekk med kuldepressor-metoden og benyttes både som smertestimulus og eksperimentell stressor (Gracely 2006).

Ved *elektrisk stimulering* benyttes ulike former for elektroder og elektriske impulser. Stimulus appliseres på hud, tenner, muskulatur og indre organer (Gracely 2006). *Kjemisk stimulering* kan foregå ved hjelp av eksogene (stimulus relatert til hud og muskulatur) og endogene (stimulus relatert til muskulatur) metoder. En vanlig benyttet kjemisk metode for å indusere eksperimentell muskelsmerte er injeksjon av hypertont saltvann. Iskemi representerer også en form for kjemisk stimulering, siden det er organismens egne substanser som utnyttes for å provosere frem smerte (Arendt-Nielsen 2009).

Det er vanlig å benytte et trykkalometer ved *mekanisk stimulering*. Trykket stimulerer både

hud og muskulatur og kan appliseres på ulike måter (Arendt-Nielsen 2009; Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen 2003). Trykket fra en oppblåst turniké rundt en ekstremitet gir også en form for mekanisk smertefull stimulering (Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen 2003).

3 PROBLEMSTILLING OG HYPOTESE

3.1 PROBLEMSTILLING

Ettersom kroniske smerter antagelig er knyttet til en defekt i kroppens smertehemmende system (Edwards 2005), er det viktig å ha gode testmodeller for å forstå mekanismene bak smertehemming og for å kunne sammenlikne friske individer og personer med kroniske smertetilstander. Forståelsen av mekanismene bak kroniske smerter er avgjørende for forebygging og behandling. Smerteforskningen er dermed også et viktig bidrag i folkehelsesammenheng, - for å fremme folkehelsen og deltakelse i arbeidslivet.

Uttesting av modeller er av betydning for å kunne optimalisere design innen eksperimentelle humane smertestudier, og resultatene kan ha implikasjoner for fremtidige design av CPM-relaterte eksperimentelle og kliniske studier. En utvikling og optimalisering av CPM-modellen vil kunne utnyttes i den kliniske forskningen, ved at det kan vises til effekter av smerteforsøk basert på et mindre antall pasienter. Slik kan kunnskap fra basal eksperimentell smerteforskning ha nytteverdi for klinisk forskning.

Med utgangspunkt i Le Bars et al. (1979a; 1979b) sitt DNIC-begrep, er formålet med studien å sammenlikne to ulike typer kondisjonerende stimuli; kuldepressor-test og iskemi. Som test-stimulus brukes det 2 minutters varmestimulering av huden (Tousignant-Laflamme et al. 2008).

Prosjektet har følgende problemstilling:

Er graden av smertehemming avhengig av kondisjoneringsstype (kulde vs. iskemi)?

Som en mulig konfunderende faktor, gjøres det en sammenlikning av effekten av blodtrykk mellom de to typene kondisjonerende stimuli.

3.1.1 HYPOTESE

Studiens nullhypotese, utledet fra problemstillingen, er at smertehemming under kuldepressor-test er lik smertehemming under iskemi ($H_0: \text{CPM-effekt}_{\text{KPT}}^5 = \text{CPM-effekt}_{\text{ISK}}^6$).

⁵ KPT: kuldepressor-test

⁶ ISK: iskemi

4 MATERIALE OG METODE

4.1 UTVALG

Utvalget besto av 27 menn i alderen 18-45 år. To av deltakerne måtte avbryte underveis; én grunnet autonom reaksjon på iskemisk stimulering i form av svimmelhet og kvalme, den andre tilfredsstilte ikke inklusjonskriteriene ved pre-testen. Tallmaterialet bygger derfor på verdier fra 25 forsøkspersoner ($26,1 \pm 5,4$ år), med unntak av kontinuerlig blodtryksdata, som på grunn av feilregistrering, stammer fra 23 forsøkspersoner.

Med utgangspunkt i data (deltaskår og SD) fra CPM-studien til Tousignant-Laflamme & Marchand (2009), ble utvalgsstørrelsen bestemt ved en styrkeberegning med en alfa og en power på henholdsvis 0,05 og 0,8 (Dupont & Plummer 1990). For å minimere variansen som introduseres av kjønn, besto utvalget bare av mannlige deltakere. I tillegg ble det satt en øvre aldersgrense på 45 år for å kontrollere for alder som mulig konfunderende faktor. Utover kjønn og alder omfattet eksklusjonskriteriene somatisk eller psykisk sykdom, slik som nevrologisk sykdom, angst, depresjon, hjertesykdom eller lungesykdom. Hodepine i gjennomsnittlig to dager eller mer per måned og selvrapportert høyt blodtrykk ($> 140/90$ mmHg) inngikk også i eksklusjonskriteriene. Personer som fast benyttet reseptbelagte medisiner (eksempelvis medikamenter mot høyt blodtrykk, antidepressiva og allergimedisin), samt håndkjøpsanalgetika, personer som rapporterte om vedvarende, selvopplevd smerte (mer enn 3 måneder og intensitet høyere enn 3 på VAS) de siste to årene, og individer som kjente personen som ledet eksperimentet, ble ekskludert. Alkoholinntak i løpet av de siste 24 timene, eller inntak av kaffe eller te, røyk eller snus, i løpet av den siste timen før eksperimentet, tilfredsstilte heller ikke til inklusjon (se vedlegg 1).

Deltakere ble rekruttert via oppslag på Universitetet i Oslo og Høgskolen i Oslo og Akershus, samt på Statens arbeidsmiljøinstitutt sin hjemmeside (se vedlegg 2). Samtlige fikk dekket reiseutgifter og ble tilbudt et honorar på 150 kr per time som skulle dekke tapte arbeidsfortjeneste.

4.2 DESIGN

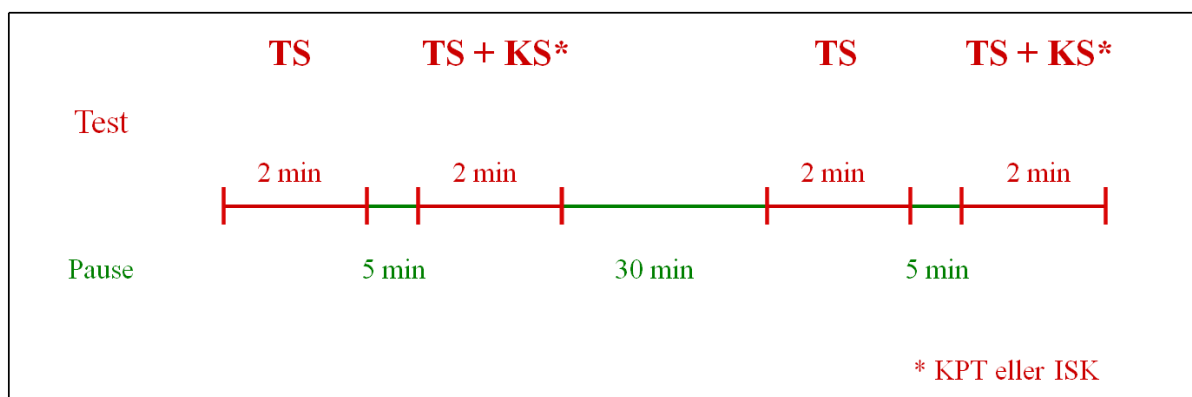
Studien var et enkelt-blindet, within-subject design (innengruppe-design). Det ble utført gjentatte observasjoner på samme individ, da hver forsøksperson var sin egen kontroll.

Forsøkene ble utført under standardiserte forhold (romtemperatur 23–25 °C, minimalt med støy, målinger mellom kl 09.00 og kl 15.00). Deltakerne var blindet for temperatur på teststimulus og for studiens hypotese. Informasjon ble gitt i forkant av eksperimentet, og underveis ble deltakerne gitt identiske instruksjoner i henhold til utformet forsøksprotokoll (se vedlegg 3).

Det ble foretatt en blokkrandomisering når det gjaldt hvilket kondisjonerende stimulus og hvilken testarm den enkelte forsøksperson startet med. Det ble ført kontroll over hvor mange personer som startet opp med de to ulike betingelsene ($\approx 50\%$ på hver), mens rekkefølgen ble randomisert.

4.3 BESKRIVELSE AV EKSPERIMENTET

Eksperimentet besto av to blokker per forsøksperson. Hver blokk besto av to betingelser: teststimulus (TS) og teststimulus + kondisjonerende stimulus (TS + KS). TS og KS ble applisert parallelt, på hver sin arm. TS ble applisert på samme sted ved de to betingelsene innenfor hver sin blokk. Blokk 1 og blokk 2 var adskilt med en pause på 30 minutter. Det var ytterligere 5 minutters opphold mellom TS og TS + KS innenfor hver blokk. Framdriften i eksperimentet er illustrert i figur 2.



Figur 2. Tidslinje for eksperiment; blokk 1 og 2. Hver blokk besto av et teststimulus (TS) og et teststimulus + et kondisjonerende stimulus (TS + KS). Det var 5 minutters opphold mellom de to sekvensene. Hver forsøksperson ble gitt to typer KS (kulderpressor-test: KPT eller iskemi: ISK), som var tilfeldig fordelt til hver sin blokk. Blokkene var adskilt med en pause på 30 minutter.

4.3.1 TESTSTIMULUS (VARME)

Med en termode på 12,5 cm², ble et nociseptivt varmestimulus påført forsøkspersonens underarm (volarsiden) (MSA-II, Somedic AB, Solna, Sverige) (se figur 3A). Termoden ble holdt inntil huden med en blodtrykksmansjett pumpet opp til 20 mmHg (se figur 3B).

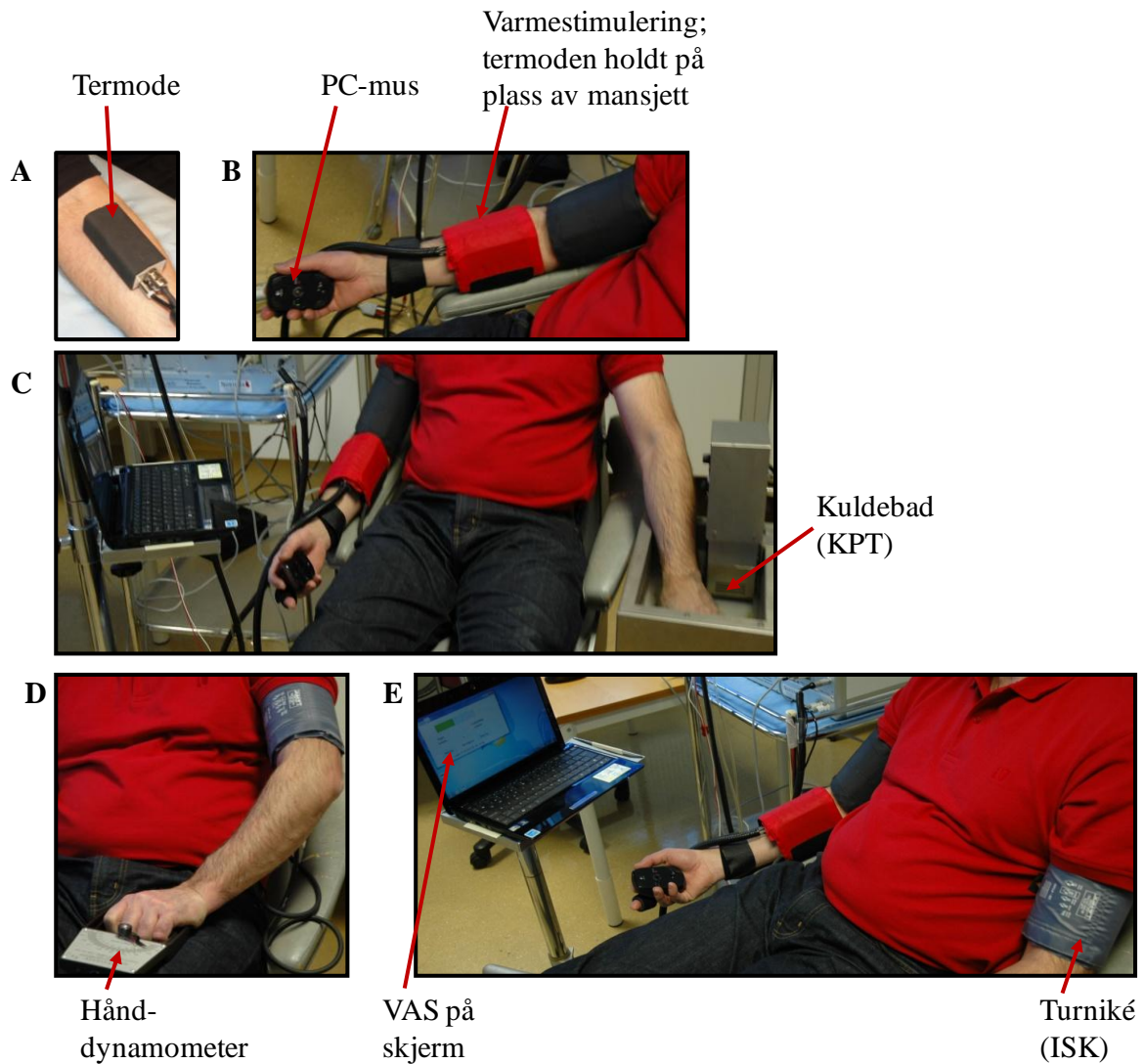
Temperaturen på stimulus steg gradvis (1 °C/sek) fra 32 °C for så å bli holdt konstant i 120 sekunder ved en individuelt tilpasset intensitet (Pain-5; se pre-test pkt. 4.6). Før prosedyren ble forsøkspersonen fortalt at temperaturen på termoden ville stige raskt, for deretter å holdes konstant ved en gitt, individuell temperatur i 120 sekunder.

4.3.2 KONDISJONERING: KULDEPRESSOR-TEST (KPT)

Kuldepressor-testen besto i å senke forsøkspersonens motsatte hånd ned i kaldt vann med en konstant temperatur på 7 °C (se figur 3C). Stimuleringen varte i 120 sekunder.

4.3.3 KONDISJONERING: ISKEMI (ISK)

Ved iskemi som kondisjonering ble det benyttet en turniké med et gitt trykk på 240 mmHg på forsøkspersonens motsatte overarm (Lindstedt et al. 2011). Forsøkspersonen holdt armen hevet i 2 minutter og foretok deretter gripeøvelser (3 sekunders intervall), tilsvarende 50 % av maksimal gripekraft, med et hånd-dynamometer (se figur 3D). Når forsøkspersonen hadde nådd 6 på NRS eller gjennomført 60 repetisjoner, ble arbeidet avsluttet, og armen ble holdt i ro, med underarmen hvilende på armlenet i 120 sekunder (se figur 3E).



Figur 3. Bilder fra gjennomføring av eksperiment. (A) Termoden ble applisert på volarsiden av forsøkspersonens underarm. (B) Varmestimulering (TS). Forsøkspersonen skåret sin subjektive varmesmerte på en visuell analog skala (VAS) med en PC-mus. Fingerblodtrykk og hjerterate ble registrert underveis (fingermansjett). (C) Varmestimulering (TS) og kuldepressor-test (KPT) i form av et kuldebad på 7 °C. Forsøkspersonen benyttet VAS (PC-mus) for rapportering av varmesmerte og NRS (numerisk skala; muntlig) for rapportering av kondisjoneringssmerte. Fingerblodtrykk og hjerterate ble registrert. (D) Gripeøvelser med hånd-dynamometer. (E) Varmestimulering (TS) og iskemisk stimulering (ISK) med turniké (240 mmHg) rundt overarm. Det ble utført tilsvarende registreringer som under pkt. C.

4.4 SMERTEMÅLINGER

Subjektiv varmesmerteintensitet ble registrert kontinuerlig med bruk av VAS (0-10 cm) på PC-skjerm via et enkelt PC-program og en PC-mus (Painindicator, STAMI). Skåringene ble utført ved å justere hjulet på PC-musen, og de ble lagret elektronisk hvert sekund (se figur 3).

Subjektiv kondisjoneringssmerte ble rapportert muntlig hvert 30. sekund (T_{30} , T_{60} , T_{90} , T_{120}) med bruk av NRS (0-10) og loggført av den som ledet eksperimentet.

4.5 BLODTRYKK OG HJERTERATE

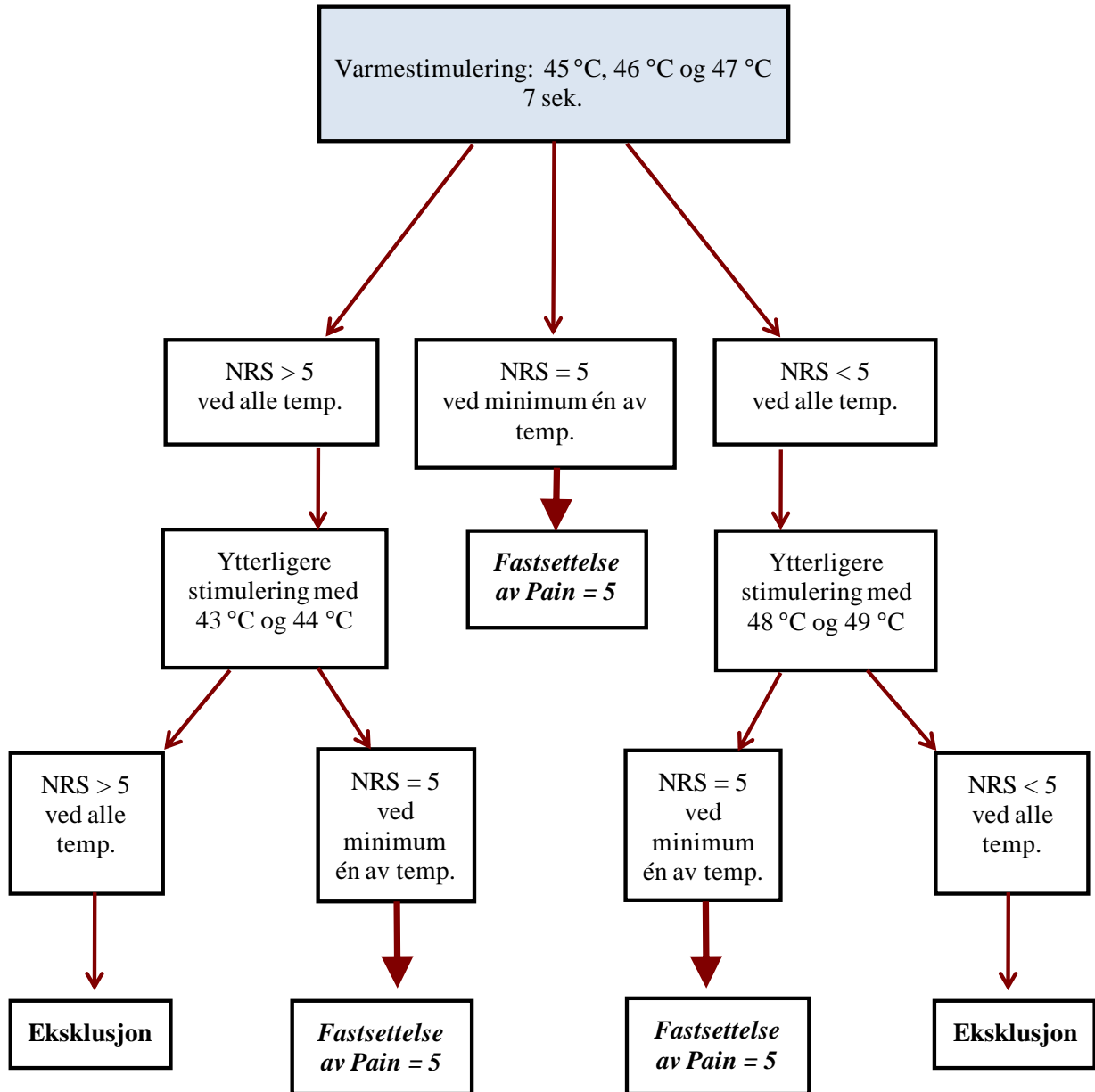
Fingerblodtrykk (systolisk blodtrykk (SBT), diastolisk blodtrykk (DBT), mean arterial pressure (MAP)) og hjerterate (HR) ble kontinuerlig registrert under forsøket (Finometer Model-1, Finapres Medical Systems, Amsterdam, Nederland). Det ble benyttet en fingermansjett. Mansjetten var plassert på forsøkspersonens testarm, og fingeren lå i systematisk lik posisjon under hele prosedyren (se figur 3). Innledningsvis ble brachialt systolisk fingerblodtrykk i hvile estimert ved hjelp av en return-to-flow kalibrering.

Brachialt hvileblodtrykk (overarmstrykk) ble målt hos 17 av de 25 forsøkspersonene en annen dag (Dinamap, Model-845, USA). To gjentatte målinger ga grunnlag for å beregne gjennomsnittlig hvileblodtrykk. Registreringen ble utført i forbindelse med en pågående studie samme sted, der det også var ønskelig å kontrollere for normotensive deltakere utover selvrappert blodtrykk.

4.6 PRE-TEST (PAIN 5)

Innledningsvis ble det på hver deltaker gjennomført en pre-test for å bestemme individuell temperatur på TS. Pain-5 ble brukt som kalibreringsmodell. Formålet med pre-testen var å finne den temperaturen som ga en smerteperspsjon på 5 på NRS (0-10). Det ble benyttet tilsvarende metode som beskrevet av Granot et al. (2008) (se figur 4). Pre-testen ble utført med termoden applisert på dorsalsiden av deltakerens underarm, og deltakeren skåret opplevd smerte muntlig med NRS. To identiske prosedyrer ble utført på høyre og venstre underarm, og den individuelle temperaturen som skulle benyttes som TS ble bestemt ved å beregne gjennomsnittet av pre-test 1 og 2.

Etter at Pain-5 var kalibrert, fikk forsøkspersonen øve seg på skåre en varierende temperatur med bruk av VAS Painindicator.



Figur 4. Kalibreringsmodell for Pain-5 (NRS = 5/10). Basert på Granot et al. (2008). NRS: numerisk skala.

4.7 "WARMTH-INTENSITIVE FIELDS"

For å sikre sammenliknbare hudområder når det gjaldt følsomhet for varme, ble det innledningsvis, i etterkant av pre-testen, testet for å skåre såkalte "warmth-intensitive fields" (WIFs). WIFs er beskrevet av Green & Cruz (1998) som større eller mindre felter på noen få cm² på huden, som har betydeligere dårligere følsomhet for varme (40-41 °C) enn normal hud. De samme områdene har også gjerne høyere varmeterskel (Green & Cruz 1998).

Testingen innebar å applisere varmeelementet med en temperatur på 41 °C i noen få sekunder på ulike steder på volarsiden av forsøkspersonens underarmer og registrere om vedkommende kjente varme eller ikke. Personen som ledet eksperimentet merket av eventuelle WIFs med en tusj. WIFs ble ekskludert som appliseringsområder for termoden under testingen.

4.8 DATAANALYSE OG STATISTIKK

De statistiske analysene ble utført ved bruk av SPSS versjon 19.0.1. Deskriptiv statistikk er presentert som gjennomsnitt og standardavvik i tekst og tabeller og som gjennomsnitt og standardfeil i figurer.

De kontinuerlige VAS-skåringene fra TS ga grunnlag for beregning av to utfallsmål: gjennomsnittsmerte over 2 minutter (VAS_{0-120}) og maks smerte (høyeste VAS-skåring i løpet av det første minuttet (VAS_{maks})). Smertemodulering som følge av CPM, ble beregnet som delta VAS: $VAS_{TS + KS} - VAS_{TS}$. CPM-effekt i % av TS før kondisjonering ble beregnet som CPM-effekt (%): $\text{delta VAS}/VAS_{TS} \times 100$. En negativ CPM-effekt tilsvarte smertehemming.

Dersom dataene ikke var normalfordelte (Shapiro-Wiiks test), ble det benyttet en ikke-parametrisk test. VAS_{0-120} før KPT og VAS_{0-120} før ISK ble sammenliknet med en parret t-test (Student's t-test). Effekten av de to ulike kondisjoneringene ble analysert med en variansanalyse for repeterte målinger (RM-ANOVA) med KS-type (KPT vs. ISK) og kondisjonering (TS vs. TS + KS) som faktorer.

Om ikke annet er angitt, ble en p-verdi $< 0,05$ ansett som statistisk signifikant.

Kondisjoneringssmerte ble beregnet ut ifra de fire NRS-skårene under KPT og ISK (T_{30} , T_{60} , T_{90} , T_{120}). Kondisjoneringssmerte under KPT ble sammenliknet med kondisjoneringssmerte

under ISK ved å anvende en parret t-test (Wilcoxon Signed Rank Test) for hvert tidspunkt, og p-verdiene ble korrigert for multiple sammenlikninger (Bonferroni-korreksjon: $0,05/4 = 0,0125$).

Det ble benyttet en korrelasjonsanalyse (Pearson's) for å undersøke om det forelå en sammenheng mellom smertemodulering (delta VAS_{0-120}) under KPT og smertemodulering (delta VAS_{0-120}) under ISK. Ved hjelp av en korrelasjonsanalyse (Pearson's) ble det også undersøkt om det var en sammenheng mellom delta VAS_{0-120} og endring i blodtrykk; definert som delta MAP ($MAP_{TS+KS} - MAP_{TS}$), delta SBT ($SBT_{TS+KS} - SBT_{TS}$) og delta DBT ($DBT_{TS+KS} - DBT_{TS}$); samt en sammenheng mellom delta VAS_{0-120} og endring i hjerterate (delta HR; $HR_{TS+KS} - HR_{TS}$).

Effekten av kondisjonering på blodtrykk (SBT, DBT, MAP) og hjerterate ble analysert med en RM-ANOVA med KS-type (KPT vs. ISK) og kondisjonering (TS vs. TS + KS) som faktorer. En eventuell rekkefølgeforskjell i baseline blodtrykk (blodtrykk 60 sekunder før TS), ble undersøkt ved å sammenlikne baseline MAP, definert som MAP 60 sekunder før TS, i blokk 1 og blokk 2 (Student's t-test).

Fingerblodtrykk målt under de fire betingelsene, ble tatt med i analysene av VAS_{0-120} som en mulig konfunderende faktor. Siden blodtrykket varierte mellom de fire ulike betingelsene, ble dette undersøkt i en lineær sammensatt modell (Linear Mixed Model) med kondisjonering og kondisjoneringstype som faktorer og med blodtrykk (MAP) som kovariat.

4.9 ETIKK

Prosjektet inngikk som en del av et pågående prosjekt på Statens arbeidsmiljøinstitutt i samarbeid med Oslo Universitetssykehus. En endringssøknad ble godkjent av REK den 16.09.2011 (se vedlegg 4). Protokoll for eksperimentet ble utformet i samsvar med Helsinkideklarasjonen: Ethiske prinsipper for medisinsk forskning som omfatter mennesker (WMA 2008).

Deltakerne besto av frivillige personer som hadde respondert på annonseringen og tilfredsstillt inklusjonskriteriene. Samtlige mottok et informasjonsskriv per e-post i forkant av forsøket. Her ble det informert om prosjektet og selve undersøkelsen og om taushetsplikt og

anonymisering av innsamlet data. Deltakerne fikk også vite at de kunne trekke seg fra forsøket når som helst uten å oppgi grunn. De måtte signere en samtykkeerklæring i forkant av forsøket (se vedlegg 5). Innsamlet data ble anonymisert for å sikre konfidensialitet og lagret elektronisk. Aidentifiseringsnøkkelen ble lagret manuelt i et låsbart arkiv og vil bli destruert når resultatene er publisert.

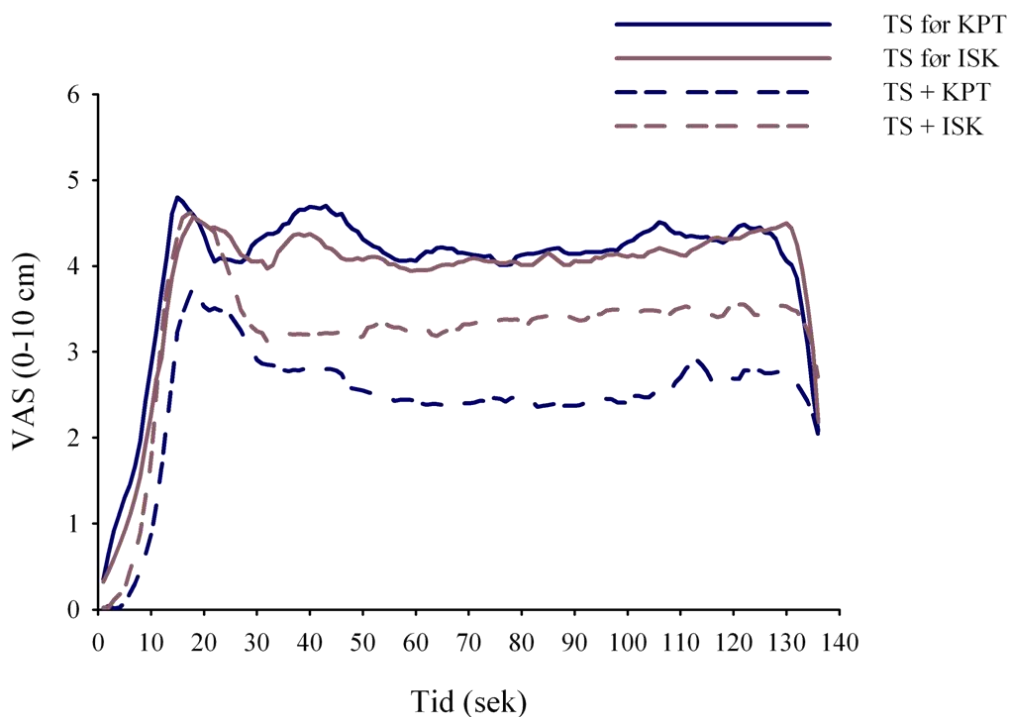
Deltakerne ble dekket gjennom Pasientskadeerstatningsordningen, og det var en ansvarlig lege tilgjengelig til enhver tid mens eksperimentene pågikk.

5 RESULTATER

5.1 SMERTESKÅR

5.1.1 TESTSTIMULUS (TS) FØR KONDISJONERING

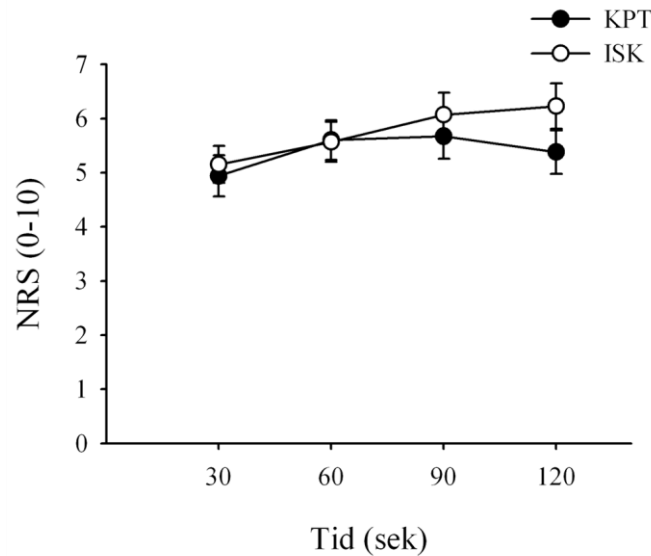
Temperaturen på TS (Pain-5) var $48,3 \pm 1,1$ °C. Gjennomsnittlig smerterespons (VAS) for alle forsøkspersonene under de fire varmestimuleringene (TS før KPT, TS før ISK, TS + KPT, TS + ISK) er presentert i figur 5. Det var ingen signifikant forskjell i VAS_{0-120} ved TS før KPT ($4 \pm 2,1$ cm) sammenliknet med VAS_{0-120} ved TS før ISK ($3,9 \pm 2,3$ cm) ($p = 0,435$).



Figur 5. Gjennomsnittlig smerterespons (VAS) for alle forsøkspersonene (n = 25) under de fire varmestimuleringene. Temperaturen på TS steg gradvis fra 32 °C og ble deretter holdt konstant i 120 sekunder ved en individuelt tilpasset intensitet (Pain-5: 5/10 på numerisk skala). Opplevd varmesmerte ble skåret kontinuerlig med VAS (0-10 cm). Smerteresponsen var lavere under kondisjonering sammenliknet med før kondisjonering ($p < 0,001$) og KPT ga større smerteemming enn ISK ($p = 0,001$). VAS: visuell analog skala, TS: teststimulus, KPT: kuldepressor-test, ISK: iskemi.

5.1.2 KONDISJONERINGSSMERTE

Med utgangspunkt i de fire registrerte NRS-skåringene under de to kondisjoneringene, viste Wilcoxon Signed Rank Test ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig kondisjoneringssmerter (NRS) mellom KPT og ISK; verken ved T₃₀ (p = 0,779), T₆₀ (p = 0,779), T₉₀ (p = 0,27) eller T₁₂₀ (p = 0,022) (se figur 6).



Figur 6. Gjennomsnittlig kondisjoneringssmerter ± SE for alle forsøkspersonene (n = 25) under 120 sekunder med kuldepressor-test (KPT) og iskemi (ISK). Opplevd kondisjoneringssmerter ble rapportert muntlig hvert 30. sekund med NRS (0-10). Ved de fire ulike tidspunktene var det ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig kondisjoneringssmerter mellom KPT og ISK. NRS: numerisk skala.

5.1.3 CPM-EFFEKT

Med CPM-modellen forventes det at TS smerteskår er lavere under kondisjonering sammenliknet med før kondisjonering. Figur 5 illustrerer forsøkspersonenes gjennomsnittlige smerterespons (VAS) under de to kondisjoneringene, og i tabell 1 er TS smerteskår (VAS₀₋₁₂₀ og VAS_{maks}) og CPM-effekt (%) presentert deskriptivt. Analysene viste at TS smerteskår var lavere både for VAS₀₋₁₂₀ og VAS_{maks} under kondisjonering, og at dette gjaldt for begge kondisjoneringstypene (p < 0,001; tabell 2).

Tabell 1. Deskriptiv statistikk. TS smerteskår (VAS₀₋₁₂₀ og VAS_{maks}) og CPM-effekt (%) fordelt på de to ulike kondisjoneringstypene (KPT versus ISK) (gjennomsnitt ± SD).

		TS	TS + KS	CPM-effekt
		cm	cm	%
KPT	VAS ₀₋₁₂₀	4,0 ± 2,1	2,4 ± 1,6	- 44,3 ± 24*†
	VAS _{maks}	5,7 ± 2,5	4,0 ± 2,4	- 30,2 ± 24,9*†
ISK	VAS ₀₋₁₂₀	3,9 ± 2,3	3,2 ± 2,1	- 21,1 ± 31,1*
	VAS _{maks}	5,4 ± 2,5	4,9 ± 2,5	- 5,7 ± 31,2*

n = 25

* p < 0,001 (TS vs. TS + KS)

† p < 0,005 sammenliknet med ISK

TS: teststimulus, KS: kondisjonierende stimulus, KPT: kuldepressor-test, ISK: iskemi, VAS: visuell analog skala, VAS₀₋₁₂₀: gjennomsnittsmerte over 2 minutter, VAS_{maks}: maks smerte.

Tabell 2. F- og p-verdier. Statistisk sammendrag av RM-ANOVA fordelt på de to ulike utfallsmålene VAS₀₋₁₂₀ og VAS_{maks}.

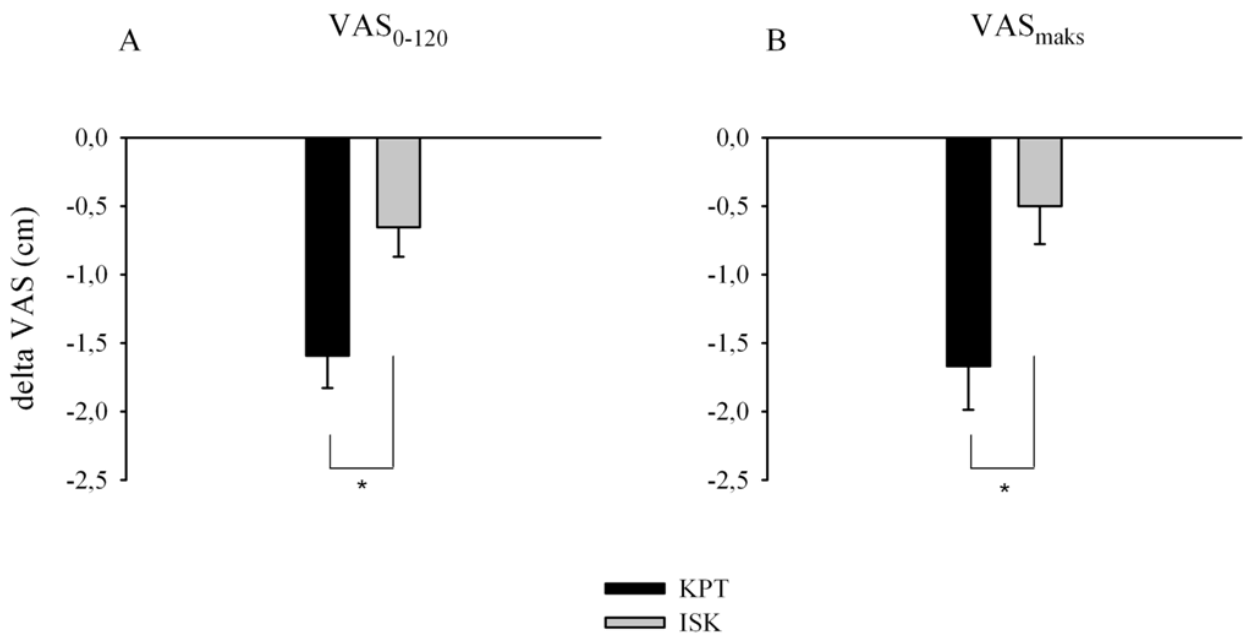
	VAS ₀₋₁₂₀		VAS _{maks}	
	F	p	F	p
KS-type (KPT vs. ISK)	2,1	0,159	1,5	0,238
kondisjonering (TS vs. TS + KS)	35,9	< 0,001	21,2	< 0,001
KS-type*kondisjonering	14,2	0,001	10,1	0,004

n = 25

KPT: kuldepressor-test, ISK: iskemi, TS: teststimulus, KS: kondisjonierende stimulus, VAS: visuell analog skala, VAS₀₋₁₂₀: gjennomsnittsmerte over 2 minutter, VAS_{maks}: maks smerte.

CPM-effekten varierte i omfang avhengig av kondisjoneringstype. VAS₀₋₁₂₀ avtok med 44,3 % og 21,1 % under henholdsvis TS + KPT og TS + ISK (se figur 7A) sammenliknet med TS før KS. Det var en signifikant interaksjon mellom kondisjoneringstype (KPT vs. ISK) og kondisjonering, det vil si KPT resulterte i en signifikant større CPM-effekt enn ISK (p = 0,001; tabell 2).

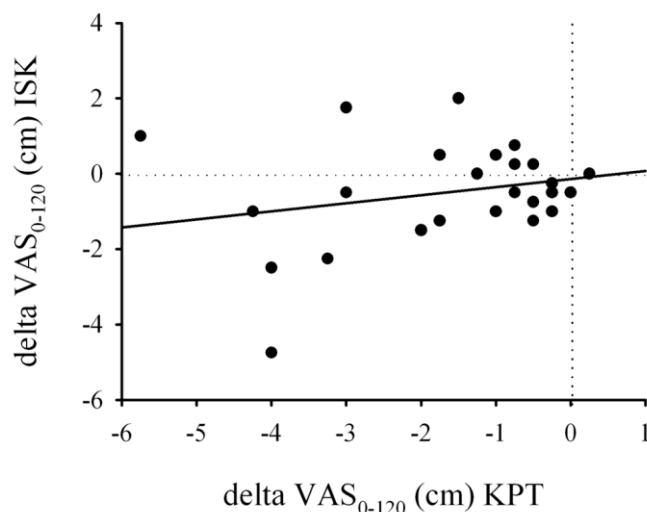
VAS_{maks} avtok med 30,2 % og 5,7 % under henholdsvis TS + KPT og TS + ISK (se figur 7B) sammenliknet med TS før KS. Det var en signifikant interaksjon mellom kondisjoneringstype (KPT vs. ISK) og kondisjonering, hvor KPT resulterte i en signifikant større CPM-effekt enn ISK (p = 0,004; tabell 2).



Figur 7. Endring i VAS₀₋₁₂₀ (A) og VAS_{maks} (B) ± SE under kuldepressor-test (KPT) og under iskemi (ISK) (n = 25). KPT ga en signifikant større smertehegning enn ISK, både med VAS₀₋₁₂₀ (*p = 0,001) og VAS_{maks} (*p = 0,004) som utfallsmål. VAS: visuell analog skala, VAS₀₋₁₂₀: gjennomsnittsmerte over 2 minutter, VAS_{maks}: maks smerte, delta VAS: VAS under kondisjonering – VAS før kondisjonering.

5.1.4 KORRELASJONER

Det ble utført en korrelasjonsanalyse for å undersøke sammenhengen mellom smertehegning ved KPT og smertehegning ved ISK. Analysen viste en trend i retning av en moderat positiv sammenheng mellom delta VAS₀₋₁₂₀ under KPT og delta VAS₀₋₁₂₀ under ISK ($r = 0,387$, $p = 0,056$) (se figur 8).



Figur 8. Sammenhengen mellom delta VAS₀₋₁₂₀ under kuldepressor-test (KPT) og delta VAS₀₋₁₂₀ under iskemi (ISK) ($r = 0,387$, $p = 0,056$) ($n = 25$). VAS: visuell analog skala, VAS₀₋₁₂₀: gjennomsnittsmerte over 2 minutter, delta VAS₀₋₁₂₀: VAS₀₋₁₂₀ under kondisjonering – VAS₀₋₁₂₀ før kondisjonering.

5.2 BLODTRYKK

5.2.1 HVILEBLODTRYKK

Estimert brachialt systolisk fingerblodtrykk i hvile, basert på en return-to-flow kalibrering, viste at gjennomsnittlig systolisk hvileblodtrykk for alle forsøkspersonene lå på $128,1 \pm 16,5$ mmHg. Fire av de 25 forsøkspersonene var hypertensive (SBT > 140 mmHg).

Målingene av brachialt hvileblodtrykk (overarmstrykk) hos 17 av de 25 forsøkspersonene (hvorav tre av fire med hypertensjon målt testdagen med fingerblodtrykk), viste at samtlige var normotensive. Gjennomsnittlig systolisk og diastolisk hvileblodtrykk var henholdsvis $119,4 \pm 7,7$ mmHg og $71,2 \pm 7,3$ mmHg (ingen med SBT over 140 mmHg eller DBT over 90 mmHg).

5.2.2 FORSKJELLER I BASELINE MAP

Student's t-test viste ingen signifikante rekkefølgeforskjeller i baseline MAP for blokk 1 sammenliknet med blokk 2 ($p = 0,636$).

5.2.3 EFFEKT AV KONDISJONERING

En RM-ANOVA viste at blodtrykksparametrene MAP, SBT og DBT var signifikant høyere under kondisjonering sammenliknet med før kondisjonering (henholdsvis $F = 21, p < 0,001$; $F = 108,2, p < 0,001$ og $F = 98, p < 0,001$). Resultatet for hjerterate tilsvarte i stor grad resultatene for blodtrykk ($F = 29,6, p < 0,001$).

Analysen viste videre at MAP økte med 14,6 % og 22 % under henholdsvis TS + KPT og TS + ISK sammenliknet med TS før KS. Økningen var signifikant større under ISK enn under KPT ($F = 11,8, p = 0,002$). Resultatene for de resterende blodtrykksparametrene (SBT og DBT) og hjerterate tilsvarte i stor grad resultatene for MAP (se tabell 3).

Tabell 3. Deskriptiv statistikk. Blodtrykk og hjerterate, samt endringer under kondisjonering (TS + KS) i % av før kondisjonering (TS) (gjennomsnitt \pm SD).

		TS	TS + KS	Endring (%)
KPT	SBT (mmHg)	148,1 \pm 17,7	165,8 \pm 28,9	11,5 \pm 13,6*†
	DBT (mmHg)	81,3 \pm 10,7	94,1 \pm 16,9	15,4 \pm 13*†
	MAP (mmHg)	99,9 \pm 12,6	114,9 \pm 20,2	14,6 \pm 12,8*†
	HR (bpm)	65,5 \pm 9,4	75,2 \pm 9,8	15,4 \pm 10,3*†
ISK	SBT (mmHg)	156,2 \pm 18,4	187,4 \pm 21,7	20,2 \pm 6,9*
	DBT (mmHg)	88,3 \pm 11,8	105,3 \pm 13,2	19,7 \pm 8,4*
	MAP (mmHg)	107,1 \pm 13,1	130,3 \pm 14,8	22 \pm 7,9*
	HR (bpm)	65,3 \pm 10,4	71,3 \pm 10,8	10,1 \pm 14,4*

n = 23

* $p < 0,001$ (TS vs. TS + KS)

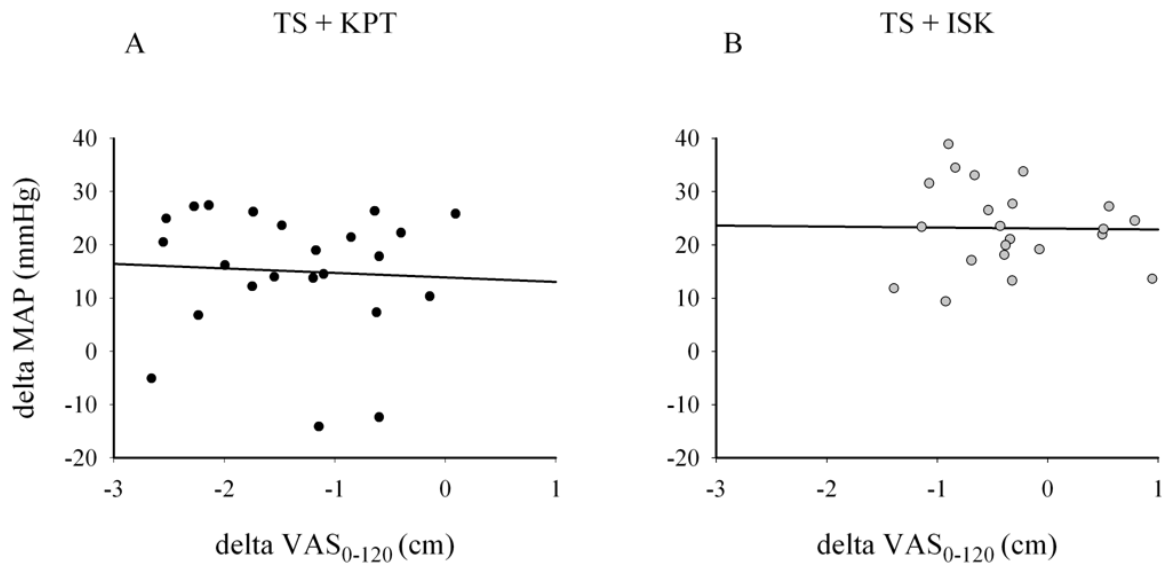
† $p < 0,05$ sammenliknet med ISK

TS: teststimulus, KS: kondisjonerende stimulus, KPT: kuldepressor-test, ISK: iskemi, SBT: systolisk blodtrykk, DBT: diastolisk blodtrykk, MAP: gjennomsnittlig arterielt blodtrykk, HR: hjerterate.

5.2.4 KORRELASJONER

For å undersøke om de forsøkspersonene som opplevde stor grad av smertehemming hadde en korresponderende blodtrykksøkning, ble det utført korrelasjonsanalyser. Det var ingen signifikant korrelasjon mellom delta VAS_{0-120} og delta MAP under KPT eller under ISK (se figur 9 og tabell 4). Tilsvarende var det ingen signifikant korrelasjon mellom delta VAS_{0-120} og delta SBT under KPT eller under ISK; mellom delta VAS_{0-120} og delta DBT under KPT

eller under ISK eller mellom delta VAS_{0-120} og delta HR under KPT eller under ISK (se tabell 4).



Figur 9. Sammenhengen mellom delta VAS_{0-120} og delta MAP under de to kondisjoneringene (n = 23).

Sammenhengen var verken signifikant under kuldepressor-testen (KPT) ($r = -0,057$, $p = 0,796$) eller under iskemi (ISK) ($r = -0,019$, $p = 0,932$). TS: teststimulus, VAS: visuell analog skala, VAS_{0-120} : gjennomsnittsmerte over 2 minutter, delta VAS_{0-120} : VAS_{0-120} under kondisjonering – VAS_{0-120} før kondisjonering, MAP: gjennomsnittlig arterielt blodtrykk, delta MAP: MAP under kondisjonering – MAP før kondisjonering.

Tabell 4. r- og p-verdier. Statistisk sammendrag av korrelasjonsanalyser (Pearson's) mellom endring i VAS_{0-120} og endring i blodtrykk og hjerterate.

		delta MAP	delta SBT	delta DBT	delta HR
KPT	delta VAS_{0-120}	$r = -0,057$	$r = 0,057$	$r = -0,075$	$r = 0,035$
		$p = 0,796$	$p = 0,796$	$p = 0,735$	$p = 0,872$
ISK	delta VAS_{0-120}	$r = -0,019$	$r = 0,23$	$r = -0,125$	$r = 0,364$
		$p = 0,932$	$p = 0,291$	$p = 0,569$	$p = 0,088$

n = 23

KPT: kuldepressor-test, ISK: iskemi, VAS: visuell analog skala, VAS_{0-120} : gjennomsnittsmerte over 2 minutter, MAP: gjennomsnittlig arterielt blodtrykk, SBT: systolisk blodtrykk, DBT: diastolisk blodtrykk, HR: hjerterate, delta: før kondisjonering - under kondisjonering.

5.2.5 BLODTRYKK SOM KOVARIAT

Blodtrykk (MAP) ble tatt med som kovariat for å undersøke om denne faktoren påvirket utfallene i analysene av VAS (RM-ANOVA). En lineær sammensatt modell viste ingen interaksjon mellom kondisjonering, kondisjoneringstype og MAP. Blodtrykk forklarte verken den smertehekkende hovedeffekten under kondisjonering ($F = 0,03$, $p = 0,859$) eller forskjellen i den smertehekkende effekten mellom de to kondisjoneringstypene ($F = 0,2$, $p = 0,837$).

6 DISKUSJON

6.1 OPPSUMMERING AV HOVEDFUNN

Hovedformålet med denne studien var å undersøke om en kuldepressor-test og iskemi som kondisjonerende stimuli ga forskjellig grad av smertehemming. Resultatene viste at kondisjonering induserte en smertehemming (CPM-effekt); begge smerteutfallsmål (VAS_{0-120} og VAS_{maks}) var signifikant lavere under kondisjonering sammenliknet med før kondisjonering. Videre var CPM-effekten avhengig av kondisjoneringstype; kuldepressor-testen resulterte i en signifikant større CPM-effekt enn iskemi. Dette gjaldt for begge smerteutfallsmål (VAS_{0-120} og VAS_{maks}), og det var ingen forskjell i kondisjoneringssmerteintensitet mellom de to kondisjoneringstypene. Det var en trend i retning av en moderat positiv sammenheng mellom grad av smertehemming under kuldepressor-testen og under iskemi.

Blodtrykk og hjerterate var signifikant høyere under kondisjonering sammenliknet med før kondisjonering, og økningen var signifikant større under iskemi enn under kuldepressor-testen. Det var ingen signifikant sammenheng mellom smertehemming (delta VAS_{0-120}) og blodtrykksøkning (delta MAP) ved de to kondisjoneringstypene, og blodtrykk forklarte verken den smertehemmende hovedeffekten under kondisjonering eller forskjellen i den smertehemmende effekten mellom de to kondisjoneringstypene. Det er dermed ikke holdepunkter for at blodtrykk opptrådte som en konfunderende faktor i denne CPM-studien.

6.2 DISKUSJON AV METODE

6.2.1 VALG AV CPM-MODELL

Studiens metodologi ble valgt fordi den var egnet til å systematisk og differensiert kunne undersøke spesifikke, basale smertemekanismer, fortrinnsvis smertemodulering. CPM er en vanlig benyttet modell innen psykofysiologi (Yarnitsky et al. 2010), og i følge Edwards (2005) er dette paradigmet den mest direkte metoden for å evaluere endogene smertemodulerende prosesser hos mennesker. Det å bruke CPM-modellen på et utvalg friske, frivillige deltakere i et laboratorium, gir dessuten en grad av eksperimentell kontroll som det, ifølge Gracely (2006), ikke finnes tilsvarende av i kliniske smertestudier.

Det ble benyttet kondisjoneringstyper som representerte to ulike stimulusmodaliteter, med tanke på type vev som ble stimulert og nociceptor-aktivering. Iskemi er en typisk muskel-smerte-modell som stimulerer dypere vev (Arendt-Nielsen 2009) og er hovedsakelig knyttet til C-fiber-aktivering (Crews et al. 1994; Fujii et al. 2006). Kuldestimulering gir derimot en karakteristisk stikkende/prikkende smerte i huden, en smerte som fortrinnsvis er relatert til A δ -fiber-aktivering (Davis 1998). Kuldepressor-testen er en empirisk validert test som ofte benyttes som standardisert stimulus i eksperimentelle smertestudier (Streff et al. 2010), og turniké-indusert iskemi representerer en reliabel metode for å utløse CPM (Cathcart et al. 2009). Kuldepressor og iskemi vurderes dermed som velegnede kondisjoneringstyper for å indusere CPM og undersøke om grad av smertehemming varierer ut ifra modalitet på kondisjoneringen.

Varme er en reliabel og valid stimuleringsmetode (Edens & Gil 1995) som er brukt som teststimulus i en rekke tidligere CPM-studier (Kakigi 1994; Price & McHaffie 1988; Watanabe et al. 1996). Som TS tok studien utgangspunkt i varmemodellen som også er benyttet i studien til Tousignant-Laflamme et al. (2008) fordi den representerer en sensitiv modell som er relativt rask å gjennomføre (Tousignant-Laflamme et al. 2008). Dette åpnet opp for å kunne teste et forholdsmessig stort utvalg innenfor prosjektets gitte rammer. Varmemodellen er i følge Tousignant-Laflamme et al. (2008) en velegnet stimuleringsmetode for CPM-forsøk, og den vurderes tilsvarende som velegnet for denne CPM-studien.

Det er likevel visse forhold ved studiens varmemodell som kan kritiseres. TS ble applisert på samme sted ved de to betingelsene innenfor hver sin blokk. Siden det bare var et opphold på 5 minutter mellom de to varmestimuleringene, kan dette ha resultert i en utmatting av C-nociceptorene (Meyer et al. 2006). En slik påfølgende reduksjon i smerteintensitet ved repetert varmestimulering finnes det støtte for både i tidligere publiserte dyrestudier og i humane studier (LaMotte & Campbell 1978; Peng et al. 2003). I følge Meyer et al. (2006) tar det mer enn 10 minutter før det foreligger en fullstendig restitusjon etter stimulering. På bakgrunn av dette, kan det ikke sees bort ifra at reduksjonen i den subjektive varmesmerteintensiteten under kondisjoneringen delvis kan være forårsaket av en utmatting og ikke utelukkende av en CPM-effekt. Ved å ha introdusert en tredje betingelse uten kondisjonering, ville det vært mulig å imøtegå denne problematikken. På grunn av tidsmessige begrensninger, ble det imidlertid valgt å utelate en slik kontrollbetingelse. Det

finnes for øvrig en tilsvarende metodologi i andre CPM-studier med hensyn til applisering av termoden og det relativt korte tidsintervallet mellom TS og TS + KS (Lariviere et al. 2007; Weissman-Fogel et al. 2008). I sin CPM-studie tok Granot et al. (2008) hensyn til en mulig nociseptiv utmatting ved å sikre et opphold på 20 minutter mellom de to varmestimuleringene. Med bruk av KPT som kondisjonering, resulterte likevel ikke det utvidede tidsintervallet i mindre smertehemming sammenliknet med denne studien. Den smertehemmende effekten hos Granot et al. (2008) var faktisk noe større (46,8 % versus 44,3 %). Dette indikerer at dersom det eventuelt oppsto en utmatting av C-nociseptorene, er denne i så fall av mindre betydning for studiens resultater. Følgelig vurderes den smertehemmende effekten hovedsakelig å være et resultat av en reell CPM-effekt. Under planleggingen av studien ble det i tillegg vurdert at en eventuell reseptor-utmatting ikke ville ha betydning for selve hovedfunnet i studien (KPT versus ISK), siden designet var repetert og rekkefølgen på betingelsene ble blokkrandomisert.

6.2.2 STUDIEDESIGN

Studiens repeterte design, der hver forsøksperson var sin egen kontroll, har styrke ved at det bidro til å redusere individuelle forskjeller som kilde til feilvarians. Designet økte på denne måten muligheten til å kunne avdekke en reell effekt i forsøket. Med hensyn til inter-individuelle forskjeller i smertepersepsjon- og modulering, understreker også Arendt-Nilsen (2009) at et slikt design særlig er hensiktsmessig å benytte i eksperimentelle smertestudier. Sammenliknet med et between-subject design, ga studiens design følgelig mulighet til å trekke mer statistisk sikre konklusjoner på bakgrunn av et mindre antall forsøkspersoner (Werner 2010c). Dette var særlig formålstjenelig med tanke på studiens tidsmessige begrensning. Ved å applisere TS før TS + KS, var det prospektive forsøksdesignet dessuten velegnet til å gi indikasjoner om årsakssammenhenger; nærmere bestemt om en CPM-effekt (%) var avhengig av kondisjoneringstype.

Det er imidlertid en fare for overføringseffekter ved repeterte design. Overføringseffekter oppstår når effekten av en første betingelse eller manipulering påvirker forsøkspersonens respons på senere betingelser eller manipulasjoner (Cleophas 1990). Motbalanseringen, i form av randomisering av rekkefølgen på betingelsene, og 30-minutters-pausen mellom de to blokkene, var imidlertid metoder som ble benyttet for å forsøke å motvirke denne potensielle trusselen ved studiens design. Pausen anses som hensiktsmessig for å unngå at CPM-effekten

fra blokk 1 påvirket effekten av varmestimuleringen i blokk 2. Ifølge Le Bars et al. (2002) vil nettopp den smertehemmende effekten av kondisjoneringen være fulgt av en langvarig post-stimulus effekt, og denne effekten kan vare opptil 10 minutter (Campbell et al. 2008; Willer et al. 1990).

6.2.3 VALIDITET OG RELIABILITET

Validitet, eller gyldighet, er knyttet til spørsmålet om sammenhengen eller forskjellen som observeres, er reell (Benestad & Laake 2008), og den er også av betydning for generalisering (Johannessen et al. 2010). I hvilken grad det kan konkluderes med at det foreligger et kausalitetsforhold, uttrykkes gjennom studiens interne validitet. Et sentralt spørsmål ved den interne validiteten, er dermed om resultatene demonstrerer en kausal sammenheng mellom uavhengige og avhengige variable, sistnevnte også kalt effektvariabel (Benestad & Laake 2008). Er det kondisjoneringen som gir de observerte endringene i effektvariabelen (smertehemming: reduksjon i VAS_{0-120} og VAS_{maks}),- og er effektvariabelen avhengig av kondisjoneringstype? Det er imidlertid ikke før alternative forklaringer på sammenhengen mellom variablene kan utelates, at det er rimelig å konkludere med at den observerte sammenhengen er kausal. En forutsetning er dermed at visse betingelser, som tidsperspektiv, og hensyn til og kontrollering for andre teoretisk relevante variabler, er oppfylt (Bjørndal & Hofoss 2008; Johannessen et al. 2010). Et eksempel på en relevant variabel, eller mulig konfunderende faktor, i denne studien er den tidligere omtalte reseptor-utmattingen.

For å redusere trusler mot studiens interne validitet, ble det lagt vekt på å ha best mulig kontroll over alle aspektene ved forskningsprosessen. Innledningsvis ble inklusjons- og eksklusjonskriterier utformet for å sikre en homogen gruppe og kontrollere for mulige konfunderende faktorer som kjønn og alder. Ettersom også blodtrykk representerer en mulig konfunderende faktor i CPM-studier, ble det ført kontroll over deltakernes hvileblodtrykk. Til tross for at estimert fingerblodtrykk med Finometer på testdagen viste at fire personer var hypertensive (SBT >140 mmHg), er det likevel grunn til å tro at tre av dem i realiteten var normotensive. Dette fordi ytterligere blodtrykksmålinger i hvile (overarmstrykk; Dinamap), utover testdagen, viste at samtlige var normotensive. Overarmstrykk er gullstandard for ikke-invasiv måling av blodtrykk (Pickering et al. 2005), og Dinamap er validert opp mot direkte intra-arteriell blodtrykksmåling (Ramsey 1979; Yelderian & Ream 1979) og manuell ikke-invasiv metode (Lund-Larsen 1997). Metoden benyttet med Finometer-apparatet har på sin

side vist seg å være relativt unøyaktig med hensyn til måling av absolutte blodtrykksverdier (Pickering et al. 2005). Med ett unntak, der det på grunn av mangel på blodtrykksdata med Dinamap er noe uklart om én forsøksperson faktisk var hypertensiv, kan man følgelig anta at man sikret seg normotensive deltakere. Som følge av kontroll over de kjente konfunderende faktorene og den relativt lille spredningen i alderssammensetningen til deltakerne, vurderes utvalget å representere en styrke.

Det ble utformet et informasjonsskriv og en forsøksinstruks til opplesning (forsøksprotokoll) for å sikre at alle deltakerne mottok lik informasjon og identiske instruksjoner, både i forkant av og under forsøket. Informasjonen og instruksene kom fra samme eksperimentelle leder, som også testet alle forsøkspersonene. Disse forholdene er ifølge Arendt-Nielsen (2009) avgjørende for validiteten av de psykofysiologiske målingene under eksperimentet. Videre ble deltakerne blindet for studiens hypotese for å forhindre en eventuell påvirkning og dreining av smerteskårene under forsøket. Det er kjent at forsøkspersonenes forventninger kan innvirke på smerteopplevelsen (Arendt-Nielsen 2009), og ifølge Harden & Bruehl (2001) representerer blindingen en form for eksperimentell kontroll over nettopp denne potensielle konfunderende faktoren. Blindingen anses derfor å være av metodologisk betydning, da den kan ha avverget at deltakernes forventninger i forkant av forsøket spilte inn og ga en bias i resultatene. Det kan på den andre siden ikke utelates at forsøkspersonenes erfaringer med smertehemming fra blokk 1 ga dem visse forventninger til blokk 2. Dette er uheldig siden forventninger om smertelindring kan modulere smerteprosessering i hjernen (Ploghaus et al. 1999). I sin studie fant Larivière et al. (2007) at forsøkspersonenes forventninger delvis forklarte omfanget av CPM-responsen. I denne studien ble det imidlertid forsøkt å kontrollere for denne konfunderende, psykologiske overføringseffekten ved hjelp av en blokkrandomisering.

Som beskrevet, er fordelene med eksperimentelle, kontrollerte forsøk at man ved hjelp av randomisering og blinding kan unngå at utenforliggende faktorer påvirker resultatene. Slike forsøk er derfor ofte forbundet med høy intern validitet (Skovlund & Vatn 2008). Tilsvarende vurderes den interne validiteten i denne studien som tilfredsstillende. En ulempe ved slike studier er imidlertid at de gjerne har en lav ekstern validitet, det vil si at resultatene ikke nødvendigvis er generaliserbare (Benestad & Laake 2008). Et representativt utvalg muliggjør generalisering til populasjonen og oppnås gjennom en tilfeldig utvelgelse (Johannessen et al. 2010). Studiens inklusjons- og eksklusjonskriterier førte for øvrig til at kun en selektert

gruppe ble inkludert. I tillegg var utvalget selvselektert, siden deltakerne meldte seg frivillig. Studiens utvalg var følgelig ikke et resultat av en tilfeldig utvelgelse, og det er grunn til å sette spørsmålstegn ved studiens generaliserbarhet. Et aktuelt spørsmål med tanke på studiens bidrag til folkehelsen er om resultatene reflekterer det typiske for populasjonen. Bare friske menn fikk mulighet til å delta i studien, og gjennomsnittsalderen lå på $26,1 \pm 5,4$ år. Studier har imidlertid vist at kroniske muskel-skjelett-smerter i befolkningen er mest utbredt blant kvinner (Hagen et al. 2011; Rustøen et al. 2004; Svebak et al. 2006), og Rustøen et al. (2004) fant høyest prevalens blant dem i 45-årsalderen. Dette misforholdet i alder og kjønn kan representere en begrensning siden utvalget ikke er representativt for dem som hovedsakelig er rammet av muskel-skjelett-smerter. Både eksklusjonen av individer med smertelidelser, samt misforholdet mellom alder og kjønn, kan dermed gjøre det vanskelig å generalisere funnene fra studien. På den andre siden konsentrerte studien seg om basale, smertefysiologiske mekanismer med det formål å sammenlikne to ulike kondisjoneringstyper. Av den grunn ble det i studiens planleggingsfase vurdert at det var viktigere å sikre en homogen gruppe fremfor et utvalg som skulle være representativt og best mulig gjenspeile populasjonen. Friske deltakere er i tillegg vanlig å sette som inklusjonskriterium i eksperimentelle smertestudier, da man gjerne tester friske individer som en modell på et friskt smertesystem (Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen 2003).

Påliteligheten til de innsamlede dataene er helt avhengig av at studiens måleinstrumenter er reliable. Reliabilitet reiser spørsmålet om grad av målepresisjon eller målefeil i studien (Benestad & Laake 2008). Både VAS og NRS er valide og reliable måleinstrumenter med gode psykometriske egenskaper (Gracely 2006; Melzack & Katz 2006; Nielsen et al. 2005). Dette indikerer at forsøkspersonenes smerteskåringer er pålitelige, og det vurderes som lite sannsynlig at det foreligger målefeil i smerteangivelsene i studien. I tillegg anses de elektroniske VAS-registreringene å representere en styrke ved datainnsamlingen, da dette trolig ga mindre fare for feiltasting og andre overføringsfeil, sammenliknet med manuell registrering.

Som følge av individuelle forskjeller i smerteperspeksjon, kan imidlertid bruk av VAS og NRS for skåring av nociseptive stimuli med fastsatte intensiteter, gi opphav til gulv- og/eller takeffekter (Duncan et al. 1989). Gulv- og/eller takeffekter vil resultere i liten eller ingen variasjon i skårene. I gjeldende studie hadde det blitt vanskelig å avdekke en reell forskjell i

CPM-effekt mellom de to betingelsene gitt en eventuell takeffekt. Det er likevel grunn til å tro at pre-testen (Pain-5) bidro til å motvirke slike uheldige effekter. Siden pre-testen beregnet individuell temperatur tilsvarende 5 på NRS, hadde hver enkelt forsøksperson et tilfredsstillende spenn i måleinstrumentet da det skulle skåres varmesmerteintensitet under TS.

Fingerblodtrykk ble registrert fortløpende under forsøket med Finometer. Forsøkspersonens finger lå i systematisk lik posisjon under hele prosedyren og endringer i blodtrykk som et resultat av armbevegelser, kan følgelig utelukkes. Hovedformålet med blodtrykksregistreringene var å vurdere om blodtrykket økte mer under den ene kondisjoneringsbetingelsen enn under den andre. Finometer gir et nøyaktig estimat av endringer i systolisk og diastolisk blodtrykk (Pickering et al. 2005). Til tross for at overarmstrykk er gullstandard for ikke-invasiv blodtrykksmåling (Pickering et al. 2005), ble fingerblodtrykk fremfor overarmstrykk ansett som mer hensiktsmessig for studien, siden det ikke finnes apparatur for å måle overarmstrykk kontinuerlig.

6.3 DISKUSJON AV RESULTATER

6.3.1 CPM-EFFEKT

Per dags dato foreligger det få eksperimentelle studier som har testet den smertehemmende effekten av ulike kondisjoneringstyper på samme individ. Oono et al. (2011) fant at en kuldepressor-test (KS) ga en større CPM-effekt på trykksmerte (TS), sammenliknet med iskemisk (KS) og mekanisk (KS) stimulering. Dette kan tyde på at kuldepressor-testen hemmer smerte i større grad enn iskemi, også ved bruk av andre typer teststimuli. I motsetning til Oono et al. (2011) og denne studiens hovedfunn, konkluderte Granot et al. (2008) med at den smertehemmende effekten var uavhengig av modaliteten på kondisjoneringen.

Ettersom det per i dag ikke foreligger et standardisert CPM-test-paradigme, gjør for øvrig metodologiske variasjoner det ofte vanskelig å sammenlikne resultater fra ulike CPM-studier (Popescu et al. 2010; van Wijk & Veldhuijzen 2010). Det er visse metodologiske forhold ved Granot et al. (2008) sin studie som skiller seg fra denne studien, og som muligens kan bidra til å forklare de inkonsekvente resultatene. TS og KS varte henholdsvis i 30 sekunder og i 1 minutt hos Granot et al. (2008), mens i denne studien varte de tilsvarende stimuleringene i 2

minutter. Studiens resultater fra forsøkspersonenes gjennomsnittlig smerterespons (VAS) på TS under kondisjonering, illustrert i figur 5, viser at forskjellen i smertehemming mellom de to kondisjoneringstypene (KPT versus ISK) var størst under det siste av de 2 minuttene med varmestimulering. Det kan spekuleres i om Granot et al. (2008) sine resultater ville vært mer i samsvar med denne studiens dersom deres stimuleringstid også hadde vært på 2 minutter.

Videre ble det til dels brukt ulike kondisjoneringstyper i de to studiene. I stedet for iskemi benyttet Granot et al. (2008) varmebad (46,5 °C) som KS. Som følge av dette, kan muligens fibertype-aktivering under kondisjoneringene i de to studiene ha vært forskjellig. Til tross for at varmesmerte medieres gjennom både A δ - og C-fibre (Meyer et al. 2006), kan det, på bakgrunn av stimulustemperatur (Treede et al. 1995), antas at varmebadet til Granot et al. (2008) hovedsakelig aktiverte A δ -fibre. I motsetning til kondisjoneringstypene (KPT versus varmebad) til Granot et al. (2008), som sannsynligvis begge hovedsakelig aktiverte A δ -fibre (Davis 1998; Treede et al. 1995), aktiverte fortrinnsvis kondisjoneringstypene (KPT versus ISK) i denne studien A δ - og C-fibre (Crews et al. 1994; Davis 1998; Fujii et al. 2006).

Utvalget representerer ytterligere et forhold som skiller de to studiene fra hverandre. Granot et al. (2008) sitt utvalg besto av både menn (n = 21) og kvinner (n = 19), mens i denne studien deltok bare mannlige forsøkspersoner (n = 25). Siden studier har demonstrert kjønnsforskjeller i CPM-respons (Popescu et al. 2010), vil både forskjellen i kjønnsbalansen og utvalgsstørrelsen være faktorer som kan ha medvirket til inkonsekvensen i studiefunn.

På bakgrunn av en korrelasjonsanalyse som viste en signifikant, positiv sammenheng mellom smertehemming under varmebad og smertehemming under kuldepressor, trakk Granot et al. (2008) slutningen at størrelsen på CPM var relatert til individuelle, smertemodulerende egenskaper, framfor til modaliteten på kondisjoneringen. I denne studien var det en trend i retning av en moderat positiv sammenheng mellom delta VAS₀₋₁₂₀ under KPT og delta VAS₀₋₁₂₀ under ISK ($r = 0,387$). Dette indikerer at de forsøkspersonene som opplevde en stor grad av smertehemming under kuldepressor-testen, opplevde en liknende smertehemming under iskemi. Selv om korrelasjonen ikke var signifikant ($p = 0,056$), er p-verdien så nær signifikansnivået at det kan spekuleres i om analysen ville gitt signifikante resultater med et noe større utvalg. Betydningen individuelle faktorer har for omfang av smertehemming, er også tidligere funnet i Edwards et al. (2003b) sin studie, som avdekket individuelle

variasjoner i CPM-respons. Ettersom denne studiens design medførte kontroll over inter-individuelle forskjeller, og det forelå en signifikant interaksjon mellom kondisjoneringstype og kondisjonering ($p = 0,001$), kan imidlertid ikke studiens CPM-effekt kun tolkes som et resultat av individuelle, endogene faktorer, men også av modaliteten på kondisjoneringen. Dette samsvarer med studiefunn som viser at smerteopplevelsen avhenger av en kompleks interaksjon mellom endogene og eksogene faktorer (Gebhart 2004).

En mulig forklaring på den signifikante forskjellen i CPM-effekt mellom de to kondisjoneringstypene, kan tenkes å være relatert til ulik intensitet på stimuleringene. Det er holdepunkter for dette i ulike studier som har vist en positiv sammenheng mellom intensiteten på kondisjoneringen og omfang av endogen smerteemming (Fujii et al. 2006; Villanueva & Le Bars 1995). I denne studien forelå det derimot ingen signifikant forskjell i gjennomsnittlig kondisjoneringssmerte mellom KPT og ISK. Intensiteten på kondisjoneringen, målt med NRS, kan derfor ikke tjene som noen alternativ forklaringsvariabel for hvorfor KPT resulterte i en signifikant større CPM-effekt enn ISK. Dette er i tråd med studiene til Baad-Hansen et al. (2005), Granot et al. (2008) og Pud et al. (2005), som konkluderte med fravær av korrelasjon mellom KS-intensitet og CPM.

For å optimalisere indusering av CPM, ble det gjennomført en parallelltesting fremfor en sekvenstesting. Dette innebar at TS og KS foregikk samtidig istedenfor i sekvenser. I følge Pud et al. (2009) vil effekten av kondisjoneringen gradvis avta med tiden, noe som medfører at en parallelltesting kan gi en større CPM-effekt enn en sekvenstesting. Med en parallelltesting følger imidlertid gjerne en oppmerksomhetseffekt, siden KS nødvendigvis vil ta noe av individets oppmerksomhet (Fillingim et al. 2009). CPM-effekten i studien kan følgelig være et resultat av både fysiologiske og psykologiske mekanismer. Dette er det støtte for i studien til Moont et al. (2011), som fant at både bottom-up (fysiologiske) og top-down (psykologiske) mekanismer induserte CPM. Det er kjent at PAG mottar informasjon fra ulike områder i hjernen, eksempelvis prefrontal cortex, gyrus cinguli og hypothalamus (Drewes 2006), og at oppmerksomhet og emosjonelle faktorer kan modulere smertepersepsjonen i forsøkslaboratorium (Beydoun et al. 1993; Villemure & Bushnell 2002). Ettersom det ikke ble kontrollert for oppmerksomhet under forsøket, er det ikke mulig å kunne trekke slutninger om CPM-effekten delvis er et resultat av denne faktoren. I sin CPM-studie fant for øvrig Edwards et al. (2003a) ingen endring i den smertehekkende effekten etter å ha kontrollert for

distraksjon under kondisjonering. Moont et al. (2010) konkluderte på sin side med at både distraksjon og smertefull betinget stimulering hadde smertehekkende effekter, men at variablene var uavhengige av hverandre. Til tross for at både psykologiske og fysiologiske faktorer hver for seg kan ha innvirket på grad av smertehekking under forsøket, vurderes selve forskjellen i CPM-effekt mellom de to kondisjoneringstypene å være et resultat av fysiologiske mekanismer knyttet til KS (KPT versus ISK). Bakgrunnen for dette ligger i studiens design, som kontrollerte for inter-individuelle forskjeller og blokkrandomiserte rekkefølgen på kondisjoneringstypene.

Le Bars et al. (1992) demonstrerte at ulike perifere mekanismer hadde innvirkning på den smertehekkende effekten induert av smertefull betinget stimulering. Effekten varierte ut ifra om det hovedsakelig var A δ -fibre eller C-fibre som ble aktivert ved kondisjonering; A δ -fibre hadde lettere for å utløse DNIC, som også viste seg å være av mer konstant og varig karakter (Le Bars et al. 1992). Siden studiens to kondisjoneringstyper (KPT versus ISK) fortrinnsvis aktiverte ulike nociseptorer (A δ -fibre versus C-fibre) (Crews et al. 1994; Davis 1998; Fujii et al. 2006), kan dette være en mulig forklaring, eller en medvirkende forklaringsfaktor, på at kuldepressor-test som kondisjonering, resulterte i en større CPM-effekt enn iskemi. Hvis dette er tilfellet, er det følgelig grunn til å tro at KS som hovedsakelig aktiverer A δ -fibre fører til en kraftigere inhibering av TS, sammenliknet med KS som fortrinnsvis aktiverer C-fibre.

6.3.2 BLODTRYKK

Studier har vist at en kuldepressor-test fører til en korresponderende økning i blodtrykk (Cui et al. 2002; Jauregui-Renaud et al. 2001; Mourot et al. 2009). KPT som kondisjonering kan følgelig være forbundet med lav reliabilitet og representere en svakhet i CPM-studier, ettersom blodtrykk i seg selv kan ha en analgetisk effekt (Ghione 1996; Handwerker & Kobal 1993). Til tross for at det også i denne studien forelå en blodtrykksøkning under KPT, gir resultatene imidlertid ingen indikasjon på at den større CPM-effekten ved KPT fremfor ISK er et resultat av en analgetisk blodtrykksøkning, siden ISK førte til en signifikant høyere økning i blodtrykk enn KPT. En økning i blodtrykk under iskemi samsvarer med andre studier som har benyttet tilsvarende metode for smertestimulering (Kosek & Hansson 1997; Kosek & Ordeberg 2000; Tuveson et al. 2006). Videre forelå det ingen signifikant sammenheng mellom smertehekking (delta VAS₀₋₁₂₀) og økning i blodtrykk under de to ulike

kondisjoneringene. Dette tilsier at de forsøkspersonene som opplevde en stor smertehemmende effekt, ikke opplevde en korresponderende økning i blodtrykk. Den lineære sammensatte modellen viste i tillegg ingen interaksjon mellom kondisjonering, kondisjoneringstype og blodtrykk (MAP). Det er følgelig ikke holdepunkt for at verken blodtrykksnivå eller blodtrykksresponsen på kondisjoneringen opptrådte som en konfunderende faktor med hensyn til CPM-effekt i studien.

6.4 KLINISK RELEVANS

Det kan diskuteres om det kan forskes på klinisk smerte i en eksperimentell setting. Når det gjelder relasjonen mellom eksperimentell og klinisk smerte, er meningene delte (Gracely 2006). Muligens er dette delvis knyttet til metodologisk variasjon; forskning på sammenhengen mellom smerteresponser i laboratoriet og kliniske utfallsmål har gitt blandede resultater (Edwards et al. 2003b; Fillingim et al. 1999; Lautenbacher et al. 1994; Svensson et al. 2001). Eksperimentelle smertestudier har blitt kritisert for ikke å være av relevans for den kliniske situasjonen. Grunnen er at disse studiene gjerne tester en smertemodell med bruk av kortvarige smertefulle stimulerings, mens klinisk smerte gjerne er assosiert med langvarige smertetilstander (Edwards et al. 2003b; Handwerker & Kobal 1993), som ved nakke-, skulder- og korsryggssmerter. Denne formen for smerte er i tillegg gjerne mer emosjonelt belastende og mindre forutsigbar enn den eksperimentelt påførte smerten, der forsøkspersonen som oftest er informert om smertens varighet og har mulighet til å opphøre stimuleringen (Edens & Gil 1995). Det er følgelig viktig å være klar over at den eksperimentelle smerten bare aktiverer deler av de multidimensjonelle mekanismene som er involvert i smertelidelser, og at dette dermed kan begrense overføringsverdien av de eksperimentelle smertestudiene. Tilsvarende påpeker Arendt-Nielsen (2009) at resultatene fra eksperimentelle studier ikke nødvendigvis lar seg applisere på kliniske problemstillinger.

Samtidig viser en kunnskapsoversikt av nyere dato at CPM har et godt potensial når det gjelder å bidra til en bedre forståelse for kroniske smertetilstander (van Wijk & Veldhuijzen 2010). Dette indikerer at det er særlig nyttig å inkludere CPM som et utfallsmål i smerteforsøk. Et slikt holdepunkt støttes av Edwards et al. (2003b), som skriver at sammenliknet med andre eksperimentelle smertevariabler, er CPM et mer klinisk relevant utfallsmål på smerterespons i laboratorium, trolig fordi CPM gir mer direkte informasjon om det endogene smertemodulerende system. Tilsvarende viser studien til Yarnitsky et al. (2008)

at det er CPM, og ikke ulike statiske smerteparametere, som for eksempel smerteterskel, som er korrelert med post-operativ kronisk smerte. Siden både opplevelsen av klinisk smerte og responser på eksperimentelt påførte smertefulle stimuli moduleres av sentralnervesystemet (Dubner & Ren 1999; Fields et al. 2006), kan muligens forskning på CPM-responser i laboratorium fungere som en potensiell predikator på den kliniske opplevelsen av smerte. Dette samsvarer med CPM-studien til Edwards et al. (2003b), som fant at CPM fungerte som predikator på klinisk smerte og selvrappertert helse blant friske forsøkspersoner.

Selv om flere studier har vist at den analgetiske effekten av smertefull betinget stimulering er redusert ved en rekke kroniske tilstander (de Tommaso et al. 2007; King et al. 2009; Kosek & Hansson 1997; Lautenbacher & Rollman 1997; Pielsticker et al. 2005; Sandrini et al. 2006; Wilder-Smith et al. 2004), er det, som følge av studiedesign, kun et mindretall som kan gi informasjon om reduksjonen i effekt er et resultat av, eller en årsak til, de kroniske smertene (Nilsen et al. 2010; Staud et al. 2003). Det kan følgelig stilles spørsmål om de pågående kroniske smertene "utmatter" CPM og dermed fører til en mindre effektiv smertehegning, eller om de forårsaker en økt eksitering gjennom de nedadstigende banene. En alternativ forklaring på sammenhengen mellom de kroniske smertelidelsene og reduksjonen i smertehegning ved smertefull betinget stimulering, er at en mindre effektiv CPM er en risikofaktor for utvikling av kroniske smerter hos disse pasientene. Støtte for sistnevnte forklaring finnes i de nyere prospektive studiene til Yarnitsky et al. (2008) og Wilder-Smith et al. (2010). På bakgrunn av deres resultater, som avdekket at preoperativt vurdert lav smertehegnende effekt var en risikofaktor for postoperative kroniske smerter etter henholdsvis torakotomi og abdominal kirurgi, foreslår Yarnitsky et al. (2008) at en evaluering av CPM vil kunne identifisere pasienter som er under risiko for utvikling av kroniske smerter. Dette indikerer at CPM kan brukes som en prognostisk faktor i en klinisk kontekst. Antakelsen vil da være at pasienter med en effektiv smertehegning i smertefri fase før kirurgi, har mindre risiko for å utvikle kronisk postoperativ smerte sammenliknet med dem som viser en mindre effektiv smertehegning. Dersom de førstnevnte opplever smerte, vil denne være av lavere intensitet enn for pasientene med en mindre effektiv smertehegning. Videre antyder van Wijk & Veldhuijzen (2010) at man i fremtiden kanskje vil ha mulighet for å predikere hvem som vil respondere på hvilken behandling, basert på forskjeller i det smertemodulerende system.

Sett i sammenheng med uklarheten om smerteresponser i et laboratorium kan assosieres med opplevelsen av kroniske smerter i dagliglivet, er ikke nødvendigvis denne eksperimentelle CPM-studien av direkte klinisk relevans. Som en del av den humane eksperimentelle smerteforskningen, inngår imidlertid studien i et større bilde: En forutsetning for å forstå kroniske smertelidelser, er forståelsen av basale smertemekanismer. Slike eksperimentelle studier er derfor nødvendige, og de kan gi verdifull informasjon om spesifikke nevrofysiologiske mekanismer som er involvert i normale og patofysiologiske tilstander (Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen 2003). Fordi smertetilstander i befolkningen er så omfattende i omfang, både med tanke på prevalens og individuelle og samfunnsmessige konsekvenser (Ihlebak & Lærum 2004), er det rimelig å anta at kunnskapen som utvikles gjennom slik forskning kan være av nytteverdi i arbeidet for å styrke folkehelsen og fremme deltakelse i arbeidslivet. Dermed vil også studiene kunne gi positive helseøkonomiske konsekvenser på sikt.

7 KONKLUSJON

Denne studien viste at en kuldepressor-test resulterte i en signifikant større smertehemming enn iskemi. Forskjellen kunne verken forklares ut ifra forskjell i kondisjoneringssmerteintensitet eller endring i blodtrykk. Det er følgelig grunnlag for å avkrefte hypotesen om at smertehemming under kuldepressor er lik smertehemming under iskemi.

Selv om denne CPM-studien har demonstrert at ulik modalitet på kondisjoneringen resulterer i ulik CPM-effekt, er det nevrofysiologiske grunnlaget for disse funnene fortsatt uklart. Studien er imidlertid én av et fåtall studier som har gjort en paret sammenlikning av to ulike kondisjoneringstyper. Sannsynligvis har studien også sammenliknet to ulike fibertyper hos samme individ, noe som anses som en styrke. Funnene gir indikasjoner på en mulig sammenheng mellom nociseptor-aktivering og CPM-effekt, der et kondisjonerende stimulus som hovedsakelig aktiverer A δ -fibre, framfor C-fibre, fører til større grad av smertehemming.

Det er behov for ytterligere CPM-studier med tilsvarende design for å verifisere studiefunn. Det anbefales å inkludere både menn og kvinner, da det er hensiktsmessig å undersøke om resultatene er gjeldende på tvers av kjønn. Andre typer kondisjonerende stimuli der man kan skille mellom fibertyper bør også inngå i påfølgende studier.

Ettersom kunnskap om basale smertemekanismer er en forutsetning for å forstå kroniske smerter, kan den eksperimentelle smerteforskningen ha implikasjoner for dem med kroniske smertelidelser og bidra til arbeidet med å forebygge kronifisering av smertefulle tilstander. I et folkehelseperspektiv kan derfor denne studien, sammen med ytterligere forskning, ha positiv nytteverdi både på individ- og samfunnsnivå.

8 REFERANSER

- Andersen, I., Frydenberg, H. & Mæland, J. G. (2009). Muskel- og skjelettplager og fremtidig sykefravær. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 129 (12): 1210-1213.
- Arendt-Nielsen, L. (2009). Måling af smerter. I: Arendt-Nielsen, L. (red.) *Smerter: Baggrund, evidens og behandling*, s. 35-51. København: FADLS's forlag.
- Benestad, H. B. & Laake, P. (2008). Forskning: metode og planlegging. I: Benestad, H. B. (red.) *Forskning i medisin og biofag*, s. 115-146. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Beydoun, A., Morrow, T. J., Shen, J. F. & Casey, K. L. (1993). Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 88 (3): 173-181.
- Bingel, U. & Tracey, I. (2008). Imaging CNS Modulation of Pain in Humans. *Physiology* 23 (6): 371-380.
- Bjørndal, A. & Hofoss, D. (2008). *Statistikk for helse- og sosialfagene*. 2. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Bouhassira, D., Le Bars, D. & Villanueva, L. (1987). Heterotopic activation of A delta and C fibres triggers inhibition of trigeminal and spinal convergent neurones in the rat. *The Journal of Physiology*, 389: 301-317.
- Brage, S., Ihlebaek, C., Natvig, B. & Bruusgaard, D. (2010). Muskel- og skjellettlidelser som årsak til sykefravær og uføreytelser. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 130 (23): 2369-2370.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10 (4): 287-333.
- Brodal, P. (2005). Smertens nevrobiologi. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 123 (17): 2370-2373.
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet*. 4. utg. Oslo: Universitetsforlaget.
- Bruhl, S., Carlson, C. R. & McCubbin, J. A. (1992). The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives. *Pain*, 48 (3): 463-467.
- Börjesson, M., Mannerkorpi, K., Knardahl, S., Karlsson, J. & Mannheimer, C. (2009). Smerter. I: Bahr, R. (red.) *Aktivitetshåndboken: Fysisk aktivitet i forebygging og behandling*, s. 582-601. Oslo: Helsedirektoratet.
- Baad-Hansen, L., Poulsen, H. F., Jensen, H. M. & Svensson, P. (2005). Lack of sex differences in modulation of experimental intraoral pain by diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 116 (3): 359-365.
- Campbell, C. M., France, C. R., Robinson, M. E., Logan, H. L., Geffken, G. R. & Fillingim, R. B. (2008). Ethnic differences in diffuse noxious inhibitory controls. *Journal of Pain*, 9 (8): 759-766.
- Cathcart, S., Winefield, A. H., Rolan, P. & Lushington, K. (2009). Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. *Pain Research & Management*, 14 (6): 433-438.
- Chesterton, L. S., Sim, J., Wright, C. C. & Foster, N. E. (2007). Interrater reliability of algometry in measuring pressure pain thresholds in healthy humans, using multiple raters. *The Clinical Journal of Pain*, 23 (9): 760-766.
- Cleophas, T. J. (1990). A simple method for the estimation of interaction bias in crossover studies. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 30 (11): 1036-1040.
- Crews, J. C., Cahall, M. & Behbehani, M. M. (1994). The neurophysiologic mechanisms of tourniquet pain. The activity of neurons in the rostroventral medulla in the rat. *Anesthesiology*, 81 (3): 730-736.

- Cui, J., Wilson, T. E. & Crandall, C. G. (2002). Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 282 (5): H1717-1723.
- Curatolo, M., Petersen-Felix, S. & Arendt-Nielsen, L. (2000). Sensory assessment of regional analgesia in humans: a review of methods and applications. *Anesthesiology*, 93 (6): 1517-1530.
- Davis, K. D. (1998). Cold-induced pain and prickle in the glabrous and hairy skin. *Pain*, 75 (1): 47-57.
- de Tommaso, M., Difruscolo, O., Sardaro, M., Libro, G., Pecoraro, C., Serpino, C., Lamberti, P. & Livrea, P. (2007). Effects of remote cutaneous pain on trigeminal laser-evoked potentials in migraine patients. *The Journal of Headache and Pain*, 8 (3): 167-174.
- Drewes, A. M. (2006). Smertefysiologi. *Ugeskrift for Læger*, 168 (20): 1941-1943.
- Dubner, R. & Ren, K. (1999). Endogenous mechanisms of sensory modulation. *Pain*, Supplement 6: S45-S53.
- Duncan, G. H., Bushnell, M. C. & Lavigne, G. J. (1989). Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain*, 37 (3): 295-303.
- Dupont, W. D. & Plummer, W. D. (1990). Power and sample size calculations: A review and computer program. *Controlled Clinical Trials*, 11 (2): 116-128.
- Edens, J. L. & Gil, K. M. (1995). Experimental induction of pain: Utility in the study of clinical pain. *Behavior Therapy*, 26: 197-216.
- Edwards, R. R., Fillingim, R. B. & Ness, T. J. (2003a). Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain*, 101: 155-165.
- Edwards, R. R., Ness, T. J., Weigent, D. A. & Fillingim, R. B. (2003b). Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain*, 106 (3): 427-437.
- Edwards, R. R. (2005). Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*, 65 (3): 437-443.
- Fields, H. L., Basbaum, A. I. & Heinricher, M. M. (2006). Central nervous system mechanisms of pain modulation. I: McMahon, S. B. & Koltzenburg, M. (red.) *Wall and Melzack's textbook of pain*, s. 125-142. London: Elsevier Churchill Livingstone.
- Fillingim, R. B. & Maixner, W. (1996). The influence of resting blood pressure and gender on pain responses. *Psychosomatic Medicine*, 58 (4): 326-332.
- Fillingim, R. B., Edwards, R. R. & Powell, T. (1999). The relationship of sex and clinical pain to experimental pain responses. *Pain*, 83 (3): 419-425.
- Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B. & Riley, J. L., 3rd. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *Journal of Pain*, 10 (5): 447-485.
- Fujii, K., Motohashi, K. & Umino, M. (2006). Heterotopic ischemic pain attenuates somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation: diffuse noxious inhibitory controls in the trigeminal nerve territory. *European Journal of Pain*, 10 (6): 495-504.
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27 (8): 729-737.
- Ghione, S., Rosa, C., Mezzasalma, L. & Panattoni, E. (1988). Arterial hypertension is associated with hypalgesia in humans. *Hypertension*, 12 (5): 491-497.

- Ghione, S. (1996). Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension*, 28 (3): 494-504.
- Gracely, R. H. (2006). Studies of pain in human subjects. I: McMahon, S. B. & Koltzenburg, M. (red.) *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, s. 267-290. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Granot, M., Weissman-Fogel, I., Crispel, Y., Pud, D., Granovsky, Y., Sprecher, E. & Yarnitsky, D. (2008). Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain*, 136: 142-149.
- Graven-Nielsen, T. & Arendt-Nielsen, L. (2003). Induction and assessment of muscle pain, referred pain, and muscular hyperalgesia. *Current Pain and Headache Reports*, 7 (6): 443-451.
- Green, B. G. & Cruz, A. (1998). "Warmth-insensitive fields": evidence of sparse and irregular innervation of human skin by the warmth sense. *Somatosensory and Motor Research*, 15 (4): 269-275.
- Greenspan, J. D., Craft, R. M., LeResche, L., Arendt-Nielsen, L., Berkley, K. J., Fillingim, R. B., Gold, M. S., Holdcroft, A., Lautenbacher, S., Mayer, E. A., et al. (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*, 132 Supplement 1: S26-S45.
- Guasti, L., Cattaneo, R., Rinaldi, O., Rossi, M. G., Bianchi, L., Gaudio, G., Grandi, A. M., Gorini, G. & Venco, A. (1995). Twenty-four-hour noninvasive blood pressure monitoring and pain perception. *Hypertension*, 25 (6): 1301-1305.
- Hagen, K., Zwart, J. A., Holmen, J., Svebak, S., Bovim, G. & Stovner, L. J. (2005). Does Hypertension Protect Against Chronic Musculoskeletal Complaints? The Nord-Trøndelag Health Study. *Archives of Internal Medicine*, 165 (8): 916-922.
- Hagen, K., Linde, M., Heuch, I., Stovner, L. J. & Zwart, J. A. (2011). Increasing prevalence of chronic musculoskeletal complaints. A large 11-year follow-up in the general population (HUNT 2 and 3). *Pain Medicine*, 12 (11): 1657-1666.
- Handwerker, H. O. & Kobal, G. (1993). Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiological Reviews*, 73 (3): 639-671.
- Hansson, T. & Jensen, I. (2004). Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Chapter 6. Sickness absence due to back and neck disorders. *Scandinavian Journal of Public Health* 32 (Supplement 63): 109-151.
- Harden, R. N. & Bruehl, S. (2001). Conducting clinical trials to establish drug efficacy in chronic pain. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 80 (7): 547-557.
- Hougen, H. C. (2005). Samordnet levekårsundersøkelse 2005- tverrsnittundersøkelsen. *Dokumentasjonsrapport*. Oslo: Statistisk sentralbyrå. 141 s.
- IASP. (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6 (3): 249-252.
- Ihlebak, C., Eriksen, H. R. & Ursin, H. (2002). Prevalence of subjective health complaints (SHC) in Norway. *Scandinavian Journal of Public Health*, 30 (1): 20-29.
- Ihlebak, C. & Lærum, E. (2004). Plager flest- koster mest- muskel og skjelettlidelser i Norge. *Rapport*, 2004:1. Oslo: Nasjonalt Ryggnettverk - Formidlingsenheten.
- IJzelenberg, W. & Burdorf, A. (2005). Risk factors for musculoskeletal symptoms and ensuing health care use and sick leave. *Spine*, 30 (13): 1550-1556.
- Jauregui-Renaud, K., Hermosillo, A. G., Marquez, M. F., Ramos-Aguilar, F., Hernandez-Goribar, M. & Cardenas, M. (2001). Repeatability of heart rate variability during

- simple cardiovascular reflex tests on healthy subjects. *Archives of Medical Research*, 32 (1): 21-26.
- Jensen, T. S., Dahl, J. B., Arendt-Nielsen, L. & Bach, A. W. (2009). Smertefysiologi. I: Arendt-Nielsen, L. (red.) *Smerter: Baggrund, evidens og behandling*, s. 19-33. København: FADLS's forlag.
- Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2010). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode*. 4. utg.: Abstrakt Forlag.
- Jones, T. S. & Zachariae, B. (2009). Psykologiske processers betydning for smerteopplevelsen. I: Arendt-Nielsen, L. (red.) *Smerter: Baggrund, evidens og behandling*, s. 123-133. København: FADLS's forlag.
- Julius, D. & Basbaum, A. I. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 413 (6852): 203-210.
- Jørum, E. (2005). Utredning av nevropatisk smerte. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 125 (19): 2652-2654.
- Kakigi, R. (1994). Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *Journal of the Neurological Sciences*, 125 (2): 198-205.
- Kamaleri, Y., Natvig, B., Ihlebaek, C. M., Benth, J. S. & Bruusgaard, D. (2008). Number of pain sites is associated with demographic, lifestyle, and health-related factors in the general population. *European Journal of Pain*, 12 (6): 742-748.
- King, C. D., Wong, F., Currie, T., Mauderli, A. P., Fillingim, R. B. & Riley, J. L., 3rd. (2009). Deficiency in endogenous modulation of prolonged heat pain in patients with Irritable Bowel Syndrome and Temporomandibular Disorder. *Pain*, 143 (3): 172-178.
- Koltzenburg, M. (1995). Stability and plasticity of nociceptor function and their relationship to provoked and ongoing pain. *Seminars in Neuroscience*, 7 (4): 199-210.
- Kosek, E. & Hansson, P. (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 70 (1): 41-51.
- Kosek, E. & Ordeberg, G. (2000). Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, 88 (1): 69-78.
- Kuijer, W., Brouwer, S., Preuper, H. R., Groothoff, J. W., Geertzen, J. H. & Dijkstra, P. U. (2006). Work status and chronic low back pain: exploring the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Disability and Rehabilitation*, 28 (6): 379-388.
- LaMotte, R. H. & Campbell, J. N. (1978). Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgments of thermal pain. *Journal of Neurophysiology*, 41 (2): 509-528.
- Lariviere, M., Goffaux, P., Marchand, S. & Julien, N. (2007). Changes in pain perception and descending inhibitory controls start at middle age in healthy adults. *The Clinical Journal of Pain*, 23 (6): 506-510.
- Lautenbacher, S., Rollman, G. B. & McCain, G. A. (1994). Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 59 (1): 45-53.
- Lautenbacher, S. & Rollman, G. B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clinical Journal of Pain*, 13 (3): 189-196.
- Le Bars, D., Dickenson, A. H. & Besson, J. M. (1979a). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6 (3): 283-304.

- Le Bars, D., Dickenson, A. H. & Besson, J. M. (1979b). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). II. Lack of effect on non-convergent neurones, supraspinal involvement and theoretical implications. *Pain*, 6 (3): 305-327.
- Le Bars, D., Villanueva, L., Bouhassira, D. & Willer, J. C. (1992). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patologicheskaia Fiziologiya i Eksperimental'naiia Terapiia*, 9 (4): 55-65.
- Le Bars, D. (2002). The whole body receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Research Reviews*, 40: 29-44.
- Legrain, V., Damme, S. V., Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A. & Crombez, G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, 144 (3): 230-232.
- Lindskog, B. I. (2005). *Gyldendals store medisinske ordbok*. 2. utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Lindstedt, F., Berrebi, J., Greayer, E., Lonsdorf, T. B., Schalling, M., Ingvar, M. & Kosek, E. (2011). Conditioned pain modulation is associated with common polymorphisms in the serotonin transporter gene. *PLoS ONE*, 6 (3): e18252.
- Lowery, D., Fillingim, R. B. & Wright, R. A. (2003). Sex differences and incentive effects on perceptual and cardiovascular responses to cold pressor pain. *Psychosomatic Medicine*, 65 (2): 284-291.
- Lund-Larsen, P. G. (1997). Blodtrykk målt med kvikksølvmanometer og med Dinamap under feltforhold - en sammenlikning. *Norsk Epidemiologi*, 7 (2): 235-241.
- McCubbin, J. A. & Bruehl, S. (1994). Do endogenous opioids mediate the relationship between blood pressure and pain sensitivity in normotensives? *Pain*, 57 (1): 63-67.
- McWilliams, L. A., Goodwin, R. D. & Cox, B. J. (2004). Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*, 111 (1-2): 77-83.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150 (3699): 971-979.
- Melzack, R. & Torgerson, W. S. (1971). On the language of pain. *Anesthesiology*, 34 (1): 50-59.
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, 1 (3): 277-299.
- Melzack, R. & Katz, J. (2006). Pain assessment in adult patients. I: McMahon, S. B. & Koltzenburg, M. (red.) *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, s. 291-304. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Mendell, L. M. & Wall, P. D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature*, 206: 97-99.
- Meyer, R. A., Ringkamp, M., Campbell, J. N. & Raja, S. N. (2006). Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. I: McMahon, S. B. & Koltzenburg, M. (red.) *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, s. 3-34. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Millan, M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*, 57 (1): 1-164.
- Mitchell, L. A., MacDonald, R. A. & Brodie, E. E. (2004). Temperature and the cold pressor test. *Journal of Pain*, 5 (4): 233-237.
- Moont, R., Pud, D., Sprecher, E., Sharvit, G. & Yarnitsky, D. (2010). 'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain*, 150 (1): 113-120.
- Moont, R., Crispel, Y., Lev, R., Pud, D. & Yarnitsky, D. (2011). Temporal changes in cortical activation during conditioned pain modulation (CPM), a LORETA study. *Pain*, 152 (7): 1469-1477.

- Motohashi, K. & Umino, M. (2001). Heterotopic painful stimulation decreases the late component of somatosensory evoked potentials induced by electrical tooth stimulation. *Cognitive Brain Research*, 11: 39-46.
- Mourot, L., Bouhaddi, M. & Regnard, J. (2009). Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiological Research*, 58: 83-91.
- Nasjonalt Folkehelseinstitutt. (2010a). Helsetilstanden i Norge. *Folkehelse rapport 2010*, 2010:2. Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt. 138 s.
- Nasjonalt Folkehelseinstitutt. (2010b). *Norgeshelsa - Legemidler og helsetjenester - Legemiddelbruk*. Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt. Tilgjengelig fra: http://www.norgeshelsa.no/norgeshelsa/index.jsp?study=http%3A%2F%2F10.0.3.22%3A80%2Fobj%2FfStudy%2Freseptregister&mode=cube&v=2&cube=http%3A%2F%2F10.0.3.22%3A80%2Fobj%2FfCube%2Freseptregister_C1&top=yes (lest 15.08.2011).
- Natvig, B. Å., Eriksen, W. & Bruusgaard, D. (2002). Low back pain as a predictor of long-term work disability. *Scandinavian journal of public health*, 30 (4): 288-292.
- Nielsen, C. S., Price, D. D., Vassend, O., Stubhaug, A. & Harris, J. R. (2005). Characterizing individual differences in heat-pain sensitivity. *Pain*, 119 (1-3): 65-74.
- Nielsen, C. S. (2008). Genetiske faktorer i smertefølsomhet: Status quo og anbefalinger for videre forskning. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 45 (8): 974-979.
- Nilsen, K. B., Flaten, M. A., Hagen, K., Matre, D. & Sand, T. (2010). Sentralnervesystemets mekanismer for smerteemming. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 130: 1921-1924.
- Oono, Y., Nie, H., Matos, R. L., Wang, K. & Arendt-Nielsen, L. (2011). The inter- and intra-individual variance in descending pain modulation evoked by different conditioning stimuli in healthy men. *Scandinavian Journal of Pain*, 2 (4): 162-169.
- Peng, Y. B., Ringkamp, M., Meyer, R. A. & Campbell, J. N. (2003). Fatigue and paradoxical enhancement of heat response in C-fiber nociceptors from cross-modal excitation. *The Journal of Neuroscience*, 23 (11): 4766-4774.
- Peters, M. L., Schmidt, A. J., Van den Hout, M. A., Koopmans, R. & Sluifjter, M. E. (1992). Chronic back pain, acute postoperative pain and the activation of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Pain*, 50 (2): 177-187.
- Pickering, T. G., Hall, J. E., Appel, L. J., Falkner, B. E., Graves, J., Hill, M. N., Jones, D. W., Kurtz, T., Sheps, S. G. & Roccella, E. J. (2005). Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*, 111 (5): 697-716.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M. & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118: 215-223.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M. & Rawlins, J. N. (1999). Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284 (5422): 1979-1981.
- Popescu, A., LeResche, L., Truelove, E. L. & Drangsholt, M. T. (2010). Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*, 150 (2): 309-318.
- Price, D. D., Hu, J. W., Dubner, R. & Gracely, R. H. (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3 (1): 57-68.

- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A. & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17 (1): 45-56.
- Price, D. D. & McHaffie, J. G. (1988). Effects of heterotopic conditioning stimuli on first and second pain: a psychophysical evaluation in humans. *Pain*, 34 (3): 245-252.
- Price, D. D. (1999). Psychological mechanisms of pain and analgesia. I: Price, D. D. (red.) b. 15 *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press.
- Pud, D., Sprecher, E. & Yarnitsky, D. (2005). Homotopic and heterotopic effects of endogenous analgesia in healthy volunteers. *Neuroscience Letters*, 380 (3): 209-213.
- Pud, D., Granovsky, Y. & Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 144: 16-19.
- Ram, K. C., Eisenberg, E., Haddad, M. & Pud, D. (2008). Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain*, 139 (2): 431-438.
- Ramsey, M., 3rd. (1979). Noninvasive automatic determination of mean arterial pressure. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 17 (1): 11-18.
- Reme, S. E., Tangen, T., Moe, T. & Eriksen, H. R. (2011). Prevalence of psychiatric disorders in sick listed chronic low back pain patients. *European Journal of Pain*, 15 (10): 1075-1080.
- Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164 (3878): 444-445.
- Romaniello, A., Arendt-Nielsen, L., Cruccu, G. & Svensson, P. (2002). Modulation of trigeminal laser evoked potentials and laser silent periods by homotopical experimental pain. *Pain*, 98: 217-228.
- Rosa, C., Vignocchi, G., Panattoni, E., Rossi, B. & Ghione, S. (1994). Relationship between increased blood pressure and hypoalgesia: additional evidence for the existence of an abnormality of pain perception in arterial hypertension in humans. *Journal of Human Hypertension*, 8 (2): 119-126.
- Rosseland, L. A. & Stubhaug, A. (2004). Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain*, 112 (3): 248-253.
- Rustøen, T., Wahl, A. K., Hanestad, B. R., Lerdal, A., Paul, S. & Miaskowski, C. (2004). Prevalence and characteristics of chronic pain in the general Norwegian population. *European Journal of Pain*, 8 (6): 555-565.
- Rustøen, T. & Stubhaug, A. (2006). Smerter. I: Kamp Nielsen, B. & Knutstad, U. (red.) *Sykepleieboken 2: teoretisk-metodisk grunnlag for klinisk sykepleie*, s. 199-242. Oslo: Akribe.
- Sandrini, G., Rossi, P., Milanov, I., Serrao, M., Cecchini, A. P. & Nappi, G. (2006). Abnormal modulatory influence of diffuse noxious inhibitory controls in migraine and chronic tension-type headache patients. *Cephalalgia*, 26 (7): 782-789.
- Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G. A., Nappi, G. & Pierelli, F. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 112 (3): 353-360.
- Sherrington, C. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System*. Oxford: Oxford University Press.
- Simpson, B. A., Meyerson, B. A. & Linderoth, B. (2006). Spinal cord and brain stimulation. I: McMahan, S. B. & Koltzenburg, M. (red.) *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, s. 563-582. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Skovlund, E. & Vatn, M. H. (2008). Klinisk forskning. I: Benestad, H. B. (red.) *Forskning i medisin og biofag*, s. 255-281. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.

- Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Jr. & Price, D. D. (2003). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain*, 101: 167-174.
- Steenstra, I. A., Verbeek, J. H., Heymans, M. W. & Bongers, P. M. (2005). Prognostic factors for duration of sick leave in patients sick listed with acute low back pain: a systematic review of the literature. *Occupational & Environmental Medicine*, 62 (12): 851-860.
- Steinsbekk, A., Adams, J., Sibbritt, D., Jacobsen, G. & Johnsen, R. (2007). The profiles of adults who consult alternative health practitioners and/or general practitioners. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 25 (2): 86-92.
- Streff, A., Kuehl, L. K., Michaux, G. & Anton, F. (2010). Differential physiological effects during tonic painful hand immersion tests using hot and ice water. *European Journal of Pain*, 14 (3): 266-272.
- Staafl, C. & Drewes, A. M. (2004). Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 95 (3): 97-111.
- Svebak, S., Hagen, K. & Zwart, J. A. (2006). One-Year Prevalence of Chronic Musculoskeletal Pain in a Large Adult Norwegian County Population: Relations with Age and Gender - The HUNT Study. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 14 (1): 21-28.
- Svensson, P., List, T. & Hector, G. (2001). Analysis of stimulus-evoked pain in patients with myofascial temporomandibular pain disorders. *Pain*, 92 (3): 399-409.
- Talbot, J. D., Duncan, G. H., Bushnell, M. C. & Boyer, M. (1987). Diffuse noxious inhibitory controls (DNICs): psychophysical evidence in man for intersegmental suppression of noxious heat perception by cold pressor pain. *Pain*, 30 (2): 221-232.
- Tang, N. K. & Crane, C. (2006). Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychological Medicine*, 36 (5): 575-586.
- Tousignant-Laflamme, Y., Page, S., Goffaux, P. & Marchand, S. (2008). An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain Research*, 1230: 73-79.
- Tousignant-Laflamme, Y. & Marchand, S. (2009). Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain*, 146: 47-55.
- Tracey, I. (2008). Imaging pain. *British Journal of Anaesthesia*, 101 (1): 32-39.
- Treede, R. D., Meyer, R. A., Raja, S. N. & Campbell, J. N. (1995). Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *The Journal of Physiology*, 483.3: 747-758.
- Tuveson, B., Leffler, A. S. & Hansson, P. (2006). Time dependent differences in pain sensitivity during unilateral ischemic pain provocation in healthy volunteers. *European Journal of Pain*, 10 (3): 225-232.
- Valeriani, M., Le Pera, D., Restuccia, D., de Armas, L., Maiese, T., Tonali, P., Vigevano, F. & Arendt-Nielsen, L. (2005). Segmental inhibition of cutaneous heat sensation and of laser-evoked potentials by experimental muscle pain. *Neuroscience*, 136 (1): 301-309.
- van Wijk, G. & Veldhuijzen, D. S. (2010). Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *Journal of Pain*, 11 (5): 408-419.
- Villanueva, L. & Le Bars, D. (1995). The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: Diffuse noxious inhibitory controls. *Biological Research*, 28: 113-125.
- Villemure, C. & Bushnell, M. C. (2002). Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, 95 (3): 195-199.
- Wall, P. (2003). *Smerte- kunnskap om lidelse*. 1 utg. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.

- Watanabe, S., Kakigi, R., Hoshiyama, M., Kitamura, Y., Koyama, S. & Shimojo, M. (1996). Effects of noxious cooling of the skin on pain perception in man. *Journal of the Neurological Sciences*, 135 (1): 68-73.
- Weissman-Fogel, I., Sprecher, E. & Pud, D. (2008). Effects of catastrophizing on pain perception and pain modulation. *Experimental Brain Research*, 186 (1): 79-85.
- Werner, M. (2010a). Introduktion och kort historik. I: Werner, M. & Leden, L. (red.) *Smärta och smärtbehandling*, s. 13-26. Stockholm: Liber AB.
- Werner, M. (2010b). Smärtefysiologi. I: Werner, M. & Leden, L. (red.) *Smärta och smärtbehandling*, s. 29-62. Stockholm: Liber AB.
- Werner, M. (2010c). Smärtforskning. I: Werner, M. & Leden, I. (red.) *Smärta och smärtbehandling*, s. 175-185. Stockholm: Liber AB.
- Wilder-Smith, C. H., Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S. M. & Nirkko, A. (2004). Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut*, 53 (11): 1595-1601.
- Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J. & Arendt-Nielsen, L. (2010). Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 24 (2): 119-128.
- Willer, J. C., Le Bars, D. & De Broucker, T. (1990). Diffuse noxious inhibitory controls in man: involvement of an opioidergic link. *European Journal of Pharmacology* 182 (2): 347-355.
- Willis, W. D. & Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14 (1): 2-31.
- WMA. (2008). *WMA Declaration of Helsinki- Ethical principles for medical research involving human subjects*. Seoul: WMA General Assembly. Tilgjengelig fra: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (lest 05.09.2011).
- Woolf, C. J. & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288 (5472): 1765-1769.
- Woolf, C. J. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine*, 140 (6): 441-451.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152 (3): 2-15.
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., Best, L. A. & Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, 138 (1): 22-28.
- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., Hansson, P., Lautenbacher, S., Marchand, S. & Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain*, 14 (4): 339.
- Yelderman, M. & Ream, A. K. (1979). Indirect measurement of mean blood pressure in the anesthetized patient. *Anesthesiology*, 50 (3): 253-256.
- Zamir, N. & Segal, M. (1979). Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Research* 160: 170-173.
- Zamir, N. & Shuber, E. (1980). Altered pain perception in hypertensive humans. *Brain Research*, 201: 471-4

VEDLEGG

Vedlegg 1 Helseskjema



Kjære forsøksdeltaker

Vi søker i dette prosjektet etter friske forsøkspersoner mellom 18 og 45 år. Hensikten med dette skjemaet er å kartlegge helsesituasjonen til forsøksdeltakerne. I tillegg ønsker vi å kartlegge noen andre faktorer som har betydning for smertefysiologiske forsøk. Vi ber deg om å svare på alle spørsmålene og returnere skjemaet elektronisk til forsok@stami.no.

1. Hvor gammel er du?		
2. Kjønn		
<i>Sett et kryss i kolonnene til høyre for hvert spørsmål</i>	Ja	Nei
3. Er du frisk?		
4. Har du hatt vedvarende (mer enn 3 mnd) smerter i noen del av kroppen de siste 2 årene?		
5. Hvis du svarte ja på spørsmålet over, hvor sterke var disse smertene på en skala fra 0 til 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er verst tenkelig smerte?		
6. Har du hatt, eller har, en sykdom i en av følgende kategorier:		
a. Psykiatrisk sykdom (angst, depresjon inkludert)		
b. Nevrologisk sykdom		
c. Hjertesykdom		
d. Lungesykdom (velregulert astma er lov)		
7. Har du hodepine 2 dager eller mer pr. måned (i gjennomsnitt)		
8. Hvis du av og til har hodepine, hvor sterk er hodepinen du vanligvis har:		
a. Mild		
b. Moderat		
c. Kraftig		

Vedlegg 1 Helseskjema

9. Bruker du noen form for medisiner fast (inkludert håndkjøpsanalgetika som paracet/ibux)?		
Hvis ja, hvilken type:		
10. Har du høyt blodtrykk (mer enn 140/90 mmHg)?		
Vet ikke		
11. Er du gravid?		
12. Ammer du?		
13. Har du reagert med overfølsomhet for elektrodepasta eller saltholdige kremer tidligere?		

Vi gjør oppmerksom på at du ikke må være alkoholpåvirket siste 24 t før forsøket. Vi ber deg også om å avstå fra kaffe, te og røyk/snus siste time før du møter til undersøkelsen.



Forsøkspersoner søkes til forskning

Friske personer mellom 18 og 45 år søkes til å delta i en av to undersøkelser.

- a) Deltakerne vil motta moderat smertefulle elektriske stimuleringer på huden. Hjernens elektriske aktivitet (EEG) vil registreres samtidig.
- b) Deltakerne vil motta moderat smertefulle varme- og kuldestimuleringer på huden, samt trykkstimulering i form av en mansjett på overarmen. Kun menn søkes til dette forsøket.

Alle metodene er alminnelig brukt i forskning.

Undersøkelsen strekker seg over 2 - 2,5 timer. Deltakelse honoreres med 150 kr/time + reiseutgifter (skattefritt).

Forsøket gjennomføres i regi av Statens arbeidsmiljøinstitutt på Majorstua (Gydas vei 8) i Oslo mellom oktober og desember 2011.

Kontakt Statens arbeidsmiljøinstitutt for mer informasjon på telefon 23 19 51 00 eller e-post forsok@stami.no. Angi hvilket forsøk du ønsker å delta i.

forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00	forsok@stami.no 23 19 51 00
--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

Vedlegg 3 Forsøksprotokoll

*≈ 50 % av deltakerne starter opp med KPT (oppstart KPT vs. ISK randomiseres). Forsøksprotokollen med ISK i blokk 1 er tilsvarende forsøksprotokollen med KPT i blokk 1, bortsett fra motsatt rekkefølge på kondisjoneringstypene før/etter 30-minutters-pausen.

BLOKK 1 – KPT

ID _____

Dato og klokkeslett ved oppstart _____

Kulde (kondisjoneringsarm)

HØ / VE

Varmestimulering (testarm):

HØ / VE

Grønn tekst utføres av Anna

Blå tekst leses av Anna til FP

Innledning i venterommet

Informasjon

Informasjonen du vil motta i løpet av dette forsøket vil bli lest opp fra en ferdigskrevet instruks. Grunnen til dette er at i et slikt forsøk er det krav om at forsøkspersonene utsettes for identiske betingelser, inkludert informasjon og instruks. Informasjonen du mottar underveis er utformet slik at den skal være enkel å forstå. Dersom det likevel er noe du ikke forstår og som er av betydning for gjennomføringen av forsøket, vil du få mulighet til å spørre underveis. Andre spørsmål og kommentarer som du måtte ha, kan vi ta når forsøket er avsluttet. Høres det greit ut?

Skjema

Det første jeg vil be deg om er å fylle ut en samtykkeerklæring.

Gi ut informasjon om forsøket m/samtykkeerklæring:

Informasjon: Dette informasjonsskrivet er det samme som det du mottok på e-post. Jeg vil at du skal ha lest igjennom denne og signere på side 6. Det er en samtykkeerklæring på at deltakelsen er frivillig. Du kan når som helst trekke deg fra forsøket uten å oppgi grunn, også etter at forsøket er i gang.

FP fyller ut skjemaet alene.

Kom tilbake etter 5-10 minutter

Oppsummering av forsøksprosedyren

Det endelige forsøket vil være delt inn i 2 hoveddeler som utføres på hver sin arm. Hver del starter med en varmestimulering på underarmen din som varer i omtrent 2 minutter. Deretter følger en pause på fem minutter. Du vil så du motta en 2 minutters stimulering med kulde i den ene hoveddelen, og trykkstimulering med en blodtrykksmansjett i den andre. Samtidig vil du på nytt motta en varmestimulering. Det vil være 30 minutters pause mellom hver av hoveddelene.

Det skal være tilfeldig hvilken arm vi starter med og om vi først utfører kuldestimulering eller trykkstimulering. Derfor vil jeg at du skal trekke to lapper som avgjør dette for oss.

Du holder fram beholderen med lapper (arm + kondisjonering), FP trekker to lapper. Du noterer ned øverst i dokumentet (x 2, BLOKK 1/BLOKK 2).

Nå vil jeg gjerne få følge deg inn til laboratoriet. Har du behov for å gå på toalettet har du mulighet til dette nå og i pausen mellom de to hoveddelene. Ta med noen blader. Følg FP til laboratoriet. Be FP sette seg i stolen.

I laboratoriet**[Pre-test og PCVAS-øvelse]****Pre-test (varmekalibrering) (start m/testarm)**

- Skal sette individuell temperatur på varmestimulus for videre testing (Pain-5).
- FP skal bli kjent med varmestimuleringen og bruk av NRS/VAS (verbalt).

For at du skal bli kjent med varmestimuleringene vil du nå motta ulike temperaturer med varmeelementet. Du skal selv holde varmeelementet mot oversiden av underarmen din. Du demonstrerer på deg selv. Vi skal gjøre det samme på begge underarmene dine. Temperaturen på varmeelementet vil stige fra 32 grader til ulike forhåndsbestemte temperaturer. Hver temperatur vil vare i 7 sekunder. Det vil være et opphold på 1 minutt mellom hver av temperaturene. I dette oppholdet vil jeg at du skal angi hvor intens du synes varmen var på det varmeste. Dette gjøres ved at du skal rapportere grad av smerte du følte under hver stimulering på en skala fra 0 til 10. 0 er ingen smerte og 10 er den verste smerten du kan tenke deg. Du kan si skåren din høyt, så skal jeg notere det ned. Du kan bruke så stor oppløsning på skalaen som du vil, og f. eks angi 2,5 eller 3,9.

Du gir FP termoden og viser hvordan han skal holde den mot underarmen (test-arm). Er du klar? Da setter jeg i gang varmestimuleringen.

Innstillinger Somedic, pre-test:

Exposure30

Start: 32

Stop: 45

Slope: 1

Time: 7

Mode: Single Pulse

Utfør 45- 46 - 47 °C stimulering mens FP selv holder termoden mot oversiden av underarmen. I hver pause (1 min,- sett på klokke for tid): Da kan du fjerne varmeelementet fra huden din. Jeg setter på klokka på ett minutt, og den tikker. Du skal angi den maksimale smerten du følte under varmestimuleringen, fra 0 til 10.

[Etter 1 min pause: Da har det gått 1 minutt, og jeg setter på varmen igjen. Er du klar?]

Kalibrering Pain-5 /du plotter inn i excel pain-5.

Varmestimulering (7 sek)	NRS/VAS (verbal)	
	HØ	VE
45 °C		
1 min. pause		
46 °C		
1 min. pause		
47 °C		

Om ikke Pain- 5 er satt ut ifra disse tre temperaturene, fortsetter pre-testen med tabell I) eller II):

I) NRS/VAS (verbal) > 5 ved 45, 46, 47 °C:

Varmestimulering (7 sek)	NRS/VAS (verbal)	
	HØ	VE
43 °C		
1 min. pause		
44 °C		

NRS/VAS > 5 ved 43°C og 44°C = eksklusjon

II) NRS/VAS (verbal) < 5 ved 45, 46, 47 °C:

Varmestimulering (7 sek)	NRS/VAS (verbal)	
	HØ	VE
48 °C		
1 min. pause		
49 °C		

NRS/VAS < 5 ved 48 og 49 °C = eksklusjon

Da gjør vi akkurat det samme, bare med varmeelementet plassert på den motsatte underarmen din. Jeg vil at du skal skåre din maksimale smerteintensitet som i stad, i pausen mellom hver temperatur.

Du gir termoden til FPs motsatte hånd. Er du klar?

Beregn gjennomsnittlig pain- 5 (bruk excel):

$$= (\text{_____ [pain-5 høyre]} + \text{_____ [pain-5 venstre]}) / 2 = \text{_____ } ^\circ\text{C}$$

Ingen varmestimulering senere vil være kraftigere enn det du kjente nå.

PCVAS-øvelse (underarm på kondisjoneringssiden)

- FP skal bli kjent med bruk av PCVAS /Painindicator og øve seg på å skåre en varierende temperatur

Under selve hovedtesten kommer vi til å benytte den smerteskalaen du tok i bruk nå. Den kalles visuell analog skala, eller VAS. Forskjellen er at istedenfor å verbalt skåre smerteintensiteten din, skal du bruke en PC-mus slik at du kontinuerlig kan skåre ved hjelp av hjulet på musen, din opplevde smerte på denne VAS-skalaen fra 0-10. Du skal holde varmeelementet slik som du gjorde i stad, mot yttersiden av den høyre/venstre (kondisjoneringssiden) underarmen din.

Du gir FP PCVAS. PC plasseres slik at FP kan observere skjermen. PS-mus i kondisjoneringshånd, varmeelement i testhånd.

Du skal nå få øve deg litt på å bruke denne, ved at jeg setter på en varme som vil variere i temperatur, og du skal skåre din opplevde smerte underveis ved hjelp av PC-musen. Du kan holde varmeelementet i venstre/høyre (testside) hånd og benytte venstre/høyre (kondisjoneringsside) hånd til å skåre med PC-musen. Du kan følge med på skåringene dine på pc-skjermen. Er du klar?

Innstillinger Somedic, PCVAS- øvelse:

Exposure30

Mode: Sequence

PSENS- Anna

- 1) Du starter varmestimuleringen
- 2) START LOG PCVAS + F1
- 3) STOP LOG PCVAS når fullført

I laboratoriet

[Testing av WIFs, gripekraft + BT-registrering]

Testing av WIFs (hø + ve)

Nå har du fått øvd litt på å bruke VAS-skalaen, og vi har vi funnet din individuelle temperatur som vil danne grunnlag for den varmestimuleringen vi skal ta i bruk videre i forsøket. Vi skal starte med en varmestimulering med bruk av det samme varmeelementet. Elementet skal plasseres på innsiden av underarmen din. For å sikre at jeg plasserer det på hudområder med normal følsomhet for varme, skal jeg først raskt teste for dette. Jeg vil plassere varmeelementet i noen sekunder på ulike steder på innsiden av underarmen din. Du skal svare JA eller NEI ettersom du kjenner varme eller ikke. De områdene du eventuelt ikke føler varme, vil jeg merke av med tusj. Dette vil gjøres på begge underarmene dine.

Er du klar? Da begynner jeg. Du tester for WIFs (temperatur 41 °C) på begge armer. Bruk kortsiden av termoden, gå systematisk fram: ta utgangspunkt i midt på armen, om følsom for varme her trenger du ikke gå videre. Marker med tusj områder som ikke er varmesensitive. Hold varmeelementet mot huden i 3 sek om gangen.

Innstillinger Somic, WIFs:

Exposure30

Start: 32

Stop: 41

Slope: 1

Time: 120

Mode: Single Pulse

Test av gripekraft (kondisjoneringsarm)

Vi skal nå måle din maksimale gripekraft ved hjelp av dette apparatet (du holder frem hånd-dynamometeret). Resultatet har vi bruk for senere i forsøket. Du skal la armen henge ned langs siden med en liten knekk i albuen. Du skal så gripe rundt håndtaket av all din kraft. Du illustrerer.

Da kan du sette i gang og gripe. Du setter nålen på 50 % av 1 RM. Takk skal du ha.

Blodtrykksregistrering (testarm)

Underveis i forsøket skal vi registrere blodtrykket ditt. Det gjøres ved hjelp av en overarms- og en fingermansjett med sensorer. Da skal jeg sette på deg utstyret og stille inn blodtrykksapparatet. Høres det greit ut?

Du setter på fingercuff og overarmsmansjetten ("arteria"-merket vendt utover) på testarmen. Plasser sensorer. Like før trykker på START: Du vil kjenne at det strammer litt rundt fingeren din.

Før starter return- to- flow: Da vil du kjenne et trykk rundt fingeren og overarmen din. Du kommer også til å kjenne pulsen i fingeren din tydelig. Dette er normalt.

PC- program, Acknowledge:

Åpne 2- channel input.acq på skrivebordet

"Save as" → ANNA → filnavn: fpID-b1-kulde

START

Innstillinger Finometer:

1.) Fingercuff appliseres på FP (fingercuff: langefingerens mellomledd)

2.) Finometer research

3.) Trykk START

4.) Benytt Return- to- flow- cal- card funksjon innledningsvis:

Trykk Physioal & RTF- cal

⇒ (aktivere RTF- cal)

↓ (velge infl. type) STEP infl.

Trykk Physioal & RTF- cal

I laboratoriet**[Hoveddel, BLOKK 1]****Varmestimulering (TS) (120 sek)****Hø / Ve**

Du vil nå motta en varmestimulering på underarmen din. Varmeelementet festes på underarmen din med en mansjett for å gi et bestemt trykk mot huden. Temperaturen vil stige fra 32 grader og stå på i 2 minutter. Du skal underveis kontinuerlig skåre din maksimale smerteopplevelse på VAS- skalaen. Den går som nevnt fra 0, som tilsvarer ingen smerte, til 10, som tilsvarer den verst tenkelige smerte. Du bruker PC-musen til å skåre.

PC-mus i testarm.

Plasser termoden på varmefølsomt område på FP underarm ved hjelp av mansjett (rød side vendt utover). Pump opp til 20 mmHg.

Er du klar? Da begynner jeg.

- 1) START LOG PCVAS
- 2) Start varme (pain -5)
- 3) Acknowledge: F2
- 4) PCVAS: F2
- 5) STOP LOG PCVAS når avsluttet varme.

Innstilling, Somedic, varmestimulering (TS):

Exposure30

- a) Start: 32
- b) Stop: pain-5
- c) Slope: 1
- d) Time: 120
- e) Mode: Single-Pulse

Pause 5 minutter *

* i siste del av pausen: Trekk ut kontakten på kuldepressoren, trill den inn fra naborommet. Plasseres på den siden av stolen kondisjoneringen skal foregå.

Kondisjonering (KS): Kulde (7 °C)**Hø / Ve**

Du vil nå settes for en kuldestimulering. Det går ut på at du skal holde din høyre/venstre hånd i en beholder som inneholder kaldt vann. Armen skal holdes i beholderen med vannet opp til håndleddet i 2 minutter. Jeg ønsker at du samtidig skal skåre din opplevde smerte på VAS- skalaen fra 0 til 10 ved å si en skår høyt hvert 30. sekund. Jeg sier ifra hvert 30. sekund.

OBS: reguler stol slik at FP har senket hånden tilstrekkelig ned i vannet, dvs sitter med vann opp til håndledd.

TS + KS (KPT) (120 sek)

Hø / Ve

Samtidig som du rapporterer din opplevde smerte fra armen hvert 30. sekund får du 2 minutter med varmestimulering på den motsatte underarmen din. Jeg vil her at du skal fortsette å kontinuerlig skåre din opplevde varmesmerte på VAS -skalaen ved hjelp av PC- musen.

Er du klar? Da begynner vi.

1) START LOG PCVAS

2) Start varme (pain-5)

3) Acknowledge: F3

4) PCVAS: F3

Du tar tiden, ber om NRS/VAS-skår hvert 30. sekund. Du ber FP bevege hånden/fingrene noe underveis. Du kan gjerne bevege fingrene dine litt.

5) STOP LOG PCVAS når avsluttet varme.

Etter to minutter: Avslutter testing. Stop Acknowledge.

Takk skal du ha. Da er første del overstått. Da tar vi en pause på 30 minutter. Det er ønskelig at du holder deg i ro, helst sittende i stolen. Dersom du imidlertid har behov for å gå på toalettet har du anledning til det.

Demonter og 30 minutters pause.

BLOKK 2 - ISK

ID _____ Dato og klokkeslett ved oppstart _____

Iskemi (kondisjoneringsarm) HØ / VE (Motsatt av blokk 1)

Varmestimulering (testarm): HØ / VE (Motsatt av blokk 1)

I laboratoriet

[BT-registrering]

Blodtrykksregistrering (testarm)

Vi skal fortsette å registrere blodtrykket ditt. Som i stad gjøres dette ved hjelp av en overarms- og fingermansjett med sensorer. Da skal jeg sette på deg utstyret og stille inn blodtrykksapparatet. Høres det greit ut?

Du setter på mansjetten ("arteria"-merket vendt utover) og fingercuffen på testarmen. Plasser sensorer. Like før trykker på **START**: Du vil kjenne at det strammer litt rundt fingeren din.

Før starter **return- to- flow**: Da vil du kjenne et trykk rundt fingeren og overarmen din. Du kommer også til å kjenne pulsen i fingeren din tydelig. Dette er normalt.

PC- program, Acknowledge:

- 1.) Åpne **2- channel input.acq** på skrivebordet
- 2.) "Save as" → ANNA → filnavn: fpID-b2- iskemi
- 3.) **START**

Innstillinger Finometer:

- 1.) Fingercuff appliseres på FP (fingercuff: langefingerens mellomledd)
- 2.) Finometer research
- 3.) Trykk **START**
- 4.) Benytt **Return- to- flow- cal- card** funksjon innledningsvis:
Trykk **Physiocal & RTF- cal**
⇒ (aktivere **RTF- cal**)
⇓ (velge infl. type) **STEP infl.**
Trykk **Physiocal & RTF- cal**

I laboratoriet**[Hoveddel BLOKK 2]****Varmestimulering (TS) (120 sek)****Hø / Ve**

Du vil nå motta en varmestimulering på underarmen din. Varmeelementet festes på underarmen din med en mansjett for å gi et bestemt trykk mot huden. Temperaturen vil stige fra 32 grader og stå på i 2 minutter. Du skal underveis kontinuerlig skåre din maksimale smerteopplevelse på VAS-skalaen. Den går som nevnt fra 0, som tilsvarer ingen smerte, til 10, som tilsvarer den verst tenkelige smerte. Du bruker PC-musen til å skåre.

PC-mus i test-arm. Plasser termoden på varmfølsomt område på FP underarm ved hjelp av mansjett (rød side vendt utover). Pump opp til 20 mmHg.

Er du klar? Da begynner jeg.

- 1) START LOG PCVAS
- 2) Start varme (pain-5)
- 3) Acknowledge: F2
- 4) PCVAS: F2
- 5) STOP LOG PCVAS når avsluttet varme.

Innstilling, Somedic, varmestimulering (TS):

Exposure30

- a) Start: 32
- b) Stop: pain-5
- c) Slope: 1
- d) Time: 120
- e) Mode: Single- Pulse

Pause 5 minutter*

*Du vil nå utsettes for en stimulering der det blir holdt en stram blodtrykksmansjett på overarmen din i noen minutter. Mansjetten jeg plasserer på overarmen din vil blåses opp til et ganske høyt trykk. Du skal så holde denne armen hevet i to minutter. Deretter skal du utføre gripeøvelser ved å gripe rundt apparatet vi testet gripekraft med i stad. Etter hvert som du gjør gripeøvelser vil du antakelig merke at blodtrykksmansjetten oppleves som ganske smertefull. Det er normalt. Dersom du ønsker å avbryte sier du fra.

Da setter jeg på deg mansjetten og blåser den opp til et visst trykk. Er du klar? Du fester turnikéen rundt FPs overarm. Trykk: 240 mmHg. (Plasser måler på gulvet)

Nå vil jeg at du skal heve armen rett opp i to minutter. Jeg sier ifra når tiden er gått. Du tar tiden (2 minutter).

Da har det gått 2 minutter, og du kan senke armen din.

Nå vil jeg at du gjentakende skal gripe og slippe rundt apparatet. Du skal gripe med en kraft som tilsvarer 50 % av din maksimale kraft, altså opp til pilen. Jeg vil at du gjentakende skal telle til tre, slik at du griper omtrent hvert 3. sekund, det vil si at du griper på "tre". Kan du prøve noen ganger? Du observerer mens FP øver noen ganger på grip-slipp.

Da kan du stoppe med øvingen. Hver 10 sekund vil jeg spørre deg om din opplevde smerte, og du skårer denne ved å si en skår fra 0- 10 på VAS- skalaen. Da setter vi i gang, er du klar?

Vedlegg 3 Forsøksprotokoll

Du tar tiden fra start. Be om NRS/VAS-skår hvert 10. sekund. Avbryt når FPs rapporterer 6 på NRS/VAS-skala eller har utført 60 repetisjoner (= 180 sek/3min).

Takk, da kan du avslutte. Du kan la armen hvile mot armlenet.

Kondisjonering (KS): ISKEMI

Hø / Ve

Innledende prosedyre i pausen fullført. FP sitter med turniké med trykk på 240mmHg. Arm ned langs siden. Nå skal du sitte med armen ned langs armlenet i to minutter. Jeg vil at du skal rapportere din opplevde smerte til meg hvert 30. sekund ved å si høyt en skår på VAS- skalaen. Jeg sier ifra hvert 30. sekund.

TS + KS (ISK) (120 sekunder)

Hø / Ve

Samtidig som du rapporterer din opplevde smerte fra armen hvert 30. sekund får du 2 minutter med varmestimulering på den motsatte underarmen din. Jeg vil her at du skal fortsette å kontinuerlig skåre din maksimale opplevde varmesmerte på VAS- skalaen ved hjelp av PC- musen.

Er du klar? Da begynner vi.

- 1) START LOG PCVAS
- 2) Start varme (pain-5)
- 3) Acknowledge: F3
- 4) PCVAS: F3

Du tar tiden, ber om NRS/VAS-skår hvert 30. sekund.

- 5) STOP LOG PCVAS når avsluttet varme.

Etter to minutter: Avslutter testing. Stopp Acknowledge. Takk skal du ha. Da er forsøket ferdig. Du vil kjenne en varme i hånden nå når jeg nå slipper opp trykket i mansjetten.

Demonter og avslutt.

Fyll ut godtgjørelses-skjema.



Region:
REK sør-øst

Saksbehandler: Telefon:
Ingrid Middelthun 22845515

Vår dato:
16.09.11

Vår referanse:
2010/2927

Deres dato:

Deres referanse:

Cand. med. Kristian B. Nilsen
Avd. for nevrologi
Oslo universitetssykehus
0407 Oslo

En mekanismebasert tilnærming for bedre forståelse av kronisk smerte

Vi viser til endringssøknad av 29.08.11 for det ovenfor nevnte forskningsprosjekt.

Prosjektleder er cand. med. Kristian B. Nilsen.

Forskningsansvarlig er Oslo universitetssykehus ved øverste administrative ledelse.

*Endringene er beskrevet slik:
Det er gjort endringer i informasjonsskrivet.*

Vedtak:

Komiteen har vurdert endringssøknaden og godkjenner prosjektet slik det nå foreligger med hjemmel i helseforskningsloven § 11.

Tillatelsen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden, endringssøknad, oppdatert protokoll og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Dersom det skal gjøres ytterligere endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden må prosjektleder sende endringsmelding til REK. Vi gjør oppmerksom på at hvis endringene er vesentlige må prosjektleder sende ny søknad, eller REK kan pålegge at dette gjøres.

Prosjektet skal sende sluttmelding til REK, jf. helseforskningsloven § 12.

Postadresse:
Postboks 1130 Blindern
0318 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: <http://helseforskning.etikkom.no>

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal eller på e-post. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Vedlegg 4 Godkjent endringssøknad fra REK



For øvrig gjelder de vilkår som er satt i forbindelse med tidligere godkjenning av prosjektet.

Med vennlig hilsen

Stein Evensen (sign.)
professor dr. med.
leder

Ingrid Middelthon
seniorrådgiver

Postadresse:
Postboks 1130 Blindern
0318 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: <http://helseforskning.etikkom.no>

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal eller på e-post. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.



FØRESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET

”En mekanismebasert tilnærming for bedre forståelse av kronisk smerte”

Forsøket er en del av et større prosjekt i regi av Oslo Universitetssykehus og Statens Arbeidsmiljøinstitutt (se side 2 og utover). Du vil være deltaker i den friske frivillige gruppen (gruppe 3). En del av innholdet i det som er beskrevet i informasjonsskrivet gjelder kun pasientgruppene og vil ikke være relevant for deg, f.eks. oppfølging av lege, prøver relatert til gener, trygdemessige forhold etc.

Tre metoder/nevrofysiologiske smertetester vil benyttes i det påfølgende forsøket.

<p>DEL 1 Hver stimulering vil vare to minutter.</p>	<p>1) Varmestimulering Pause 5 minutter</p> <p>2) Kuldestimulering + varmestimulering</p> <p>eller: Trykkstimulering ved å holde en stram blodtrykksmansjett på overarmen + varmestimulering</p>
<p>PAUSE</p>	<p>30 minutter</p>
<p>DEL 2 Hver stimulering vil vare to minutter.</p>	<p>1) Varmestimulering Pause 5 minutter</p> <p>2) Kuldestimulering + varmestimulering</p> <p>eller: Trykkstimulering ved å holde en stram blodtrykksmansjett på overarmen + varmestimulering</p>

Dersom du har oppmøte på formiddagen en det en fordel at du ha spist frokost i forkant, det samme gjelder lunsj dersom du har avtale på ettermiddagen.

FØRESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET

”En mekanismebasert tilnærming for bedre forståelse av kronisk smerte”

Bakgrunn og hensikt

Det er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie for å forstå hvorfor smerter i noen tilfeller blir kroniske. Årsaken til utvikling av muskel/skjelettsmerter er sammensatt og mekanismene som fører til overgangen fra akutte til kroniske smerter (> 3 mnd varighet) er lite kjent.

Pasienter med [] isjas/ryggsmerter, [] og friske frivillige blir forespurt om deltakelse

Hva innebærer studien?

Studien innebærer undersøkelse av lege etter 3, 6 og 12 måneder (kun pasienter med akutt isjas/ryggsmerter). Deltakerne må svare på spørsmål om helse og funksjon, dels ved intervju og dels ved utfylling av skjema. Smerteoppfattelse er avhengig av både psykologiske, sosiale og kulturelle forhold og du vil derfor bli bedt om å svare på spørsmål for å avklare familieforhold, nasjonalitet, utdanning, lese/skrivevaner og trygdemessige forhold. Relevant informasjon vil også kunne bli hentet fra din pasientjournal. Videre skal det tas en spyttprøve og en blodprøve for å undersøke genetiske faktorer av betydning for smertefølsomhet. I studien vil du også gjennomføre flere nevrofysiologiske smertetester utført på armene som vil innebære smerter av moderat intensitet. En av disse innebærer at en mansjett pumpes opp rundt overarmen i 5-6 minutter. Du vil motta elektriske stimuleringer og varmestimuleringer på huden. Noen stimuleringer vil være smertefrie og noen vil være smertefulle. De elektriske stimuleringene er av kort varighet (< 1 sek) og vil gis gjennom en elektrode som festes på huden med tape. Du vil også motta to typer mekaniske stimuleringer; berøring med en børste og prikking i huden med noe som likner en sikkerhetsnål. Varmestimuleringen vil vare i 5 min. Under smertetestene er det innlagt flere pauser. Det er hele tiden mulig å avbryte undersøkelsene.

Legeundersøkelsene vil foregå på Oslo universitetssykehus (OUS), Ullevål. Smertetestene vil foregå på Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI), Majorstua og vil vare i ca 3 timer med innlagte pauser.

Mulige fordeler og ulemper

Erfaringer fra studien vil kunne bidra til bedre behandling ved isjias og andre smerter. Hvis vi skulle avdekke noe som kan indikere (annen) sykdom vil du få oppfølging ved tilhørende avdeling ved sykehuset.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med denne studien, eller i senere studier med nevrologiske og/eller smertefysiologiske problemstillinger. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte prosjektleder lege, ph.d. Kristian Bernhard Nilsen, tlf. 22 11 87 00.

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B – Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

KAPITTEL A- UTDYPENDE FORKLARING AV HVA STUDIEN INNEBÆRER

Kriterier for deltakelse (din gruppe er merket med kryss)

[] Gruppe 1: For å delta i studien må du være mellom 18 og 60 år, ha akutt isjas- eller korsryggsmerter med eller uten utstrålende smerter. Smertene må ha startet, eller blitt akutt forverret, innen de siste 4 ukene. Du kan ikke delta hvis du har hatt skiveprolaps tidligere, har generaliserte muskel/skjelettsmerter, har langvarige og vedvarende smerte i andre kroppsdelene, er avhengig av stoff/medisiner, eller har kjent psykiatrisk eller nevrologisk sykdom.

[] Gruppe 2: Pasienter mellom 18 og 60 år som allerede er rekruttert til prosjektet "Genetisk sårbarhet og utvikling av lumbar isjassmerte".

[] Gruppe 3: Friske personer mellom 18 og 60 år (som ikke regelmessig bruker medisiner). P-piller regnes ikke som medisiner i denne sammenhengen.

Bakgrunn for studien

Kroniske muskel/skjelettsmerter har stor betydning for helse i Norge. En av fire nordmenn sliter med en muskel/skjelettplage og andelen har økt betydelig siden 70-tallet. Muskel/skjelettplager er betydelig i omfang når man ser på statistikk over langvarig sykefravær, uføretrygd og egne angivelser av helseproblemer. I tillegg fører sykdommene og symptomene til hyppigere legebeseøk og bruk av medisiner. Korsryggsmerter alene ble for noen år siden estimert til å koste det norske samfunn ca 15 milliarder kroner årlig. Årsaksbildet for utvikling av muskel/skjelettsmerter er sammensatt og består av både biologiske, psykologiske og sosiale forhold. Hovedmålet i prosjektet er å forstå hvorfor akutte isjas- eller korsryggsmerter i noen tilfeller blir kroniske. Vi fokuserer spesielt på overgangen fra en akutt til en kronisk fase ved å følge 100 pasienter med akutte plager tett over 1 år.

Ulikheter i nervesystemets evne til å oppfatte smerte er en av flere mulige årsaker til muskel/skjelettsmerter. Det er slike ulikheter vi ønsker å få mer kunnskap om. Dette gjøres ved standardiserte nevrofysiologiske tester. *Nevrofysiologisk* betyr at det somatiske (kroppslige) nervesystemet testes ved f.eks. berøring eller temperatur. I alle prosedyrene vil nivået og varigheten til smerten minimeres.

Undersøkelser, blodprøver og annet den inkluderte må gjennom

Gentesting

Den genetiske testingen gjennomføres ved å ta en blod- eller spyttprøve. DNA isoleres og ulike gener som potensielt kan vedrøre smertefølsomhet vil bli undersøkt

Nevrofysiologiske smertetester

Test 1 – elektrisk og mekanisk stimulering

Gjennom to elektroder klistret på armen sendes elektrisk strøm (1-5 mA). Hver elektrisk stimulering er veldig kort (2 millisekunder) og oppleves som et lite nålestikk mot huden. Én gang vil du motta 5 pulser som hver varer i 1 sek og gis med 10 sek mellomrom. Mekanisk stimulering gis ved at en børste, og instrumenter som likner på en sikkerhetsnål, berører huden på underarmen.

Test 2 – varmesmerte før og etter betinget smertefull stimulering av motsatt arm

Et varmelegeme legges inntil huden på armen og varmes opp til du kjenner moderat smerte. Dette gjentas 3 ganger. Varmelegemet ligger inntil huden i mellom 30 og 300 sek. Disse varmetestene gjentas etter smertefull stimulering på motsatt arm.

Test 3 – varmestimulering

Et 43 – 49 °C varmelegeme legges inntil huden i 5 min. Varmestimuleringen vil føre til at huden blir mer følsom for berøring en stund (som ved solbrenthet).

Vedlegg 5 Informasjonsskriv med samtykkeerklæring

Alle de nevrofysiologiske prosedyrene vil være forbundet med noe smerte, men er tilpasset slik at smerten ikke går utover den enkeltes toleranse. Alle testene kan avbrytes umiddelbart.

Videre, siden det i framtiden kan komme ny kunnskap av relevans for pasienter med kroniske smerter ber vi om tillatelse til evt. å kontakte deg igjen noen år fram i tid.

Tidsskjema

Legeundersøkelse ved OUS (kun pasienter med akutt isjas/rygg smerter).

I akutfasen → etter ca 3 mnd → etter 6 mnd → etter 12 mnd

Nevrofysiologiske tester ved STAMI (alle)

Test 1 (90 min) → pause → Test 2 (30 min) → pause → Test 3 (30 min)

Mulige fordeler

Deltakelse i studien medfører tettere oppfølging av lege enn normalt. Disse legeundersøkelsene betaler du ikke for.. Pasienter som ikke ønsker å delta i studien vil få behandling og oppfølging på vanlig måte tilpasset tilstandens alvorlighet.

Mulige bivirkninger

Ved elektrisk- og varmestimulering som beskrevet i dette prosjektet blir huden av og til rød som ved solbrenthet. Dette vil være over i løpet av noen døgn og vil ikke gi noen varige skader. Huden i dette området vil også bli noe overfølsom for berøring, noe som varer maksimalt i noen timer. Det er lite sannsynlig at du vil hemmes av denne overfølsomheten. Ellers er det ikke rapportert noen kjente bivirkninger.

Mulige ubehag/ulemper

De nevrofysiologiske testene er forbundet med noe smerte. Denne smerten er av en slik art at den ikke skader kroppen, men kun gir et relativt kortvarig ubehag.

Alle forsøkspersoner vil bli orientert så raskt som mulig dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke forsøkspersonens villighet til å delta i studien. Alle forsøkspersoner vil opplyses om mulige beslutninger/situasjoner som gjør at deres deltagelse i studien kan bli avsluttet tidligere enn planlagt.

Eventuell kompensasjon til og dekning av utgifter for deltakere

Det gis et mindre beløp som kompensasjon til deltakerne for dekning av utgifter, ulempe og tidsbruk.

KAPITTEL B - PERSONVERN, BIOBANK, ØKONOMI OG FORSIKRING

PERSONVERN

Opplysninger som registreres om deg er fødselsdato, kjønn, informasjon om den aktuelle sykdomstilstanden, samt informasjon fra ulike spørreskjema og undersøkelser som blir utført. Det er kun prosjektleder og tilknyttede prosjektmedarbeidere som har tilgang til datamaterialet. Oslo universitetssykehus ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

BIOBANK

Gen-prøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i biobanken **"GENETISK SÅRBARHET OG UTVIKLING AV ISJASSMERTER"** hvor administrerende direktør ved Oslo universitetssykehus er ansvarshavende. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Biobanken planlegges å vare til 2020. Etter dette vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

UTLEVERING AV MATERIALE OG OPPLYSNINGER TIL ANDRE

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger kan utleveres til samarbeidspartnere i andre land. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning

RETT TIL INNSYN OG SLETNING AV OPPLYSNINGER OM DEG OG SLETNING AV PRØVER

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

ØKONOMI

Studien og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra Helse Sør-Øst. Det er ingen interessekonflikter knyttet til studiens finansiering.

Forsikring

Alle deltakere er dekket gjennom Pasientskadeerstatningsordningen.

INFORMASJON OM UTFALLET AV STUDIEN

Som deltaker har du rett til å få informasjon om resultatene av studien. Dette gjøres ved å henvende deg til prosjektleder ved studiens avslutning, som vil være ca 3 år fra tidspunktet du ble inkludert.

SAMTYKKE TIL DELTAKELSE I STUDIEN

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)