

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP



FORORD

I arbeidet med masteroppgaven fikk jeg muligheten til å være en del av forskningsprosjektet ”Skiftarbeid, søvn og smerte” ved Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Smerte er utbredt i befolkningen, og etter å ha arbeidet i roterende skift i flere år, var jeg nysgjerrig på sammenhengen mellom søvn og smerte, og hvordan dette påvirker mennesker.

Det å skrive en masteroppgave har vært berg-og-dalbane hva angår motivasjon og tro på egen gjennomføringsevne. Jeg har vært ivrig. Sur. Lei. Motivert. Demotivert. Lykkelig over å ha blitt venn med statistikken. Blitt uvenner igjen. Tenkt at jeg ikke kom til å klare det. Innsett at fristen nærmer seg. Sliten. Sett at det kom til å gå. Glad for å snart være ferdig.

Men nå er det overstått. Det har vært en opplevelse jeg ikke ville vært foruten, og det er mange som fortjener en STOR takk for hjelpen underveis.

Først og fremst vil jeg takke min hovedveileder, og forsker ved STAMI, Dagfinn Matre. Du har vært en uvurderlig støtte underveis i prosessen. Du har svart på mine dumme spørsmål, motivert meg når jeg har mistet oversikten og vært tålmodigheten selv. Engasjementet ditt inspirerer, og jeg har satt stor pris på våre faglige diskusjoner. Veileder Camilla Martha Ihlebæk, professor i folkehelsevitenskap ved UMB (ILP) har bidratt med gjennomlesning, fornuftige innspill og heiarop.

På STAMI har jeg følt meg velkommen og inkludert, av ansatte og medstudenter. Takk for innspill, oppmuntrende ord og lange lunsjpauiser. Det er mange deltakere i ”Skiftarbeid, søvn og smerte” jeg også ønsker å takke. Forsøkspersonene, takk til dere, jeg er imponert over at dere frivillig har vervet dere til smertetesting og forsaket nattesøvn for forskningsprosjektet. Overingeniør Rune A. Madsen har bidratt med teknisk innsikt og tørre vitser. Overingeniør Jorid Thrane Stuenæs, takk for at du har ivaretatt forsøkspersonene, gjennomført alle forsøk og alltid plystrer. Overlege ved Oslo Universitetssykehus (OUS) og STAMI, Kristian Bernhard Nilsen, har bidratt med faglige synspunkt, fornuftige råd og faderlige innspill. Maria Raae Andersen og Leif Andre Viken, studenter i samme forskningsprosjekt, vet jeg ikke hva jeg skulle gjort uten. Det har vært herlig å ha noen som er i samme situasjon, og jeg har satt umåtelig stor pris på å dele kaffepauser, diskusjoner, frustrasjoner, gleder, tull og trappetrening med dere.

Mine kolleger og overordnede ved Radiologisk Avdeling, Aker, OUS har vært svært oppmuntrende, fleksible og forståelsesfulle etter at jeg tok valget om å bli student igjen. Takk for at jeg fikk muligheten, og for at dere er som dere er.

I arbeidet med masteroppgaven har familie og venner har vært en stor støtte, og gitt meg mulighet til å tenke på alt annet enn oppgaven innimellom. Det har vært utrolig viktig for meg.

Ingri Berild Hjelle, Oslo, 12.05.2013

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Prevalensen av kronisk smerte i Norge er høy, og inkluderer opptil 30 % av befolkningen. Konsekvensene for enkeltindivider kan være svært alvorlige, og forårsake utestengelse fra arbeidsliv, sosiale utfordringer og psykiske problemer. Grunnet sykefravær, sykehusinnleggelse og medisinbruk, gir den høye prevalensen av kronisk smerte også store samfunnsøkonomiske konsekvenser. Mange smertefulle tilstander kan føre til søvnforstyrrelser, og forholdet mellom smerte og søvn har i flere studier vist seg å være gjensidig, der søvnforstyrrelser kan føre til forsterket smerteopplevelse. Det er antydning at søvnforstyrrelser kan føre til forandringer i det smertemodulerende systemet. Få eksperimentelle studier er utført der forholdet mellom søvnlengde, smertepersepsjon og sensorisk fremkalte kortikale responser undersøkes. Utvidet kunnskap om hvordan søvn påvirker smertetilstander og smertepersepsjon vil kunne bidra til fremtidig forebygging, utredning og behandling av smertefulle tilstander, og dermed ha positive virkninger på folkehelse og samfunnsøkonomi.

Formål: Formålet med denne studien var å undersøke om søvndeprivasjon fører til endringer i smertepersepsjon og sensorisk fremkalte kortikale responser ved eksperimentell smertestimulering. I tillegg ønsket vi å undersøke om det finnes en effekt av søvn på habituering av subjektive smerteskåringer og sensorisk fremkalte kortikale responser.

Materiale og metode: 22 friske, selvselekterte forsøkspersoner (14 kvinner, 8 menn) deltok i et enkelt-blindet, within-subject, eksperimentelt studie. Eksperimentet ble gjennomført under 2 ulike søvnbetingelser, etter 2 netter normal søvn og 2 netter med 50 % søvnrestriksjon. Rekkefølgen på søvnbetingelsene var tilfeldig trukket. Eksperimentell smerte ble påført via en intraepidermal nålelektrode. Forsøkspersonene mottok 3 blokker med elektriske stimuleringer, hver bestående av 30 stimuleringer. Intensiteten på stimuleringene var satt til 2, 3 og 4 ganger forsøkspersonenes individuelle smerteterskel, 10 av hver i en blokk. Rekkefølgen på intensitetene var pseudorandomisert innen hver blokk.

Subjektiv smerteopplevelse ble skåret på en 0-10 numerisk rangskala (NRS), og notert manuelt for hvert elektriske stimulus. Elektroencefalografi-registreringer (EEG) ble utført kontinuerlig under forsøkene. Postprosessering av EEG-registreringer fra Cz-elektroden resulterte i utfallsmålet N2P2. N2P2 er differansen mellom den mest negative (N2) og den mest positive toppen (P2) i de gjennomsnittlige EEG-bølgene, beregnet ut fra de 10

stimuleringene med samme intensitet i hver blokk. Utfallsmålene, NRS og N2P2, ble analysert med en lineær mixed models analyse.

Resultater: Både NRS ($p = 0,001$) og N2P2 ($p=0,002$) øker ved økende stimulusintensitet. NRS-skår var signifikant høyere for når forsøkspersonene var søvndepriverte ($p=0,019$). Under samme betingelse var N2P2-respons signifikant redusert ($p = 0,001$). Resultatene viser en signifikant habituering av NRS-skår ($p=0,008$) og N2P2-respons ($p = 0,001$). Habitueringen var den samme for våre to utfallsmål, NRS ($p=0,788$) og N2P2 ($p=0,433$), ved de to ulike søvnbetingelsene.

Konklusjon: Resultatene fra denne studien viser at eksperimentelt påført smerte blir oppfattet som mer smertefull etter 2 netter med 50 % søvnrestriksjon, sammenlignet med normalsøvn. Under samme eksperimentelle betingelse er sensorisk fremkalte responser redusert. Disse funnene indikerer at økningen i subjektiv smerteopplevelse ved søvndeprivasjon ikke skyldes perifer forsterkning av sensorisk input.

ABSTRACT

Background: Chronic pain has a high prevalence in Norway, including up to 30 % of the population. Implications for individuals can be vast, causing exclusion from work, social challenges and pschycical problems. The high prevalence of chronic pain is also costly to society, due to sick leave, hospitaization and medication. There is a known association between insomnia and many pain conditions. This relationship is several studies showed as resiprocal, and poor sleep quality and quantity can enhance pain perception. A proposal that insomnia leads to alterations in the pain modulatory pathways has been made. There are few studies investigating the relationship between sleep quantity, pain perception and sensory-evoked potentials experimentally. Extended knowledge of how sleep affects pain conditions and pain perception could contribute to prevention and more effective treatment of pain conditions in the future, influencing the public health and economics positively.

Aims of investigation: The aims of this study was to determine if sleep restriction lead to alterations in pain perception and sensory-evoked potentials of experimentally induced pain. In addition, we wanted to investigate the effect of sleep on habituation of subjective pain-reports and sensory-evoked potentials.

Material and methods: 22 healthy, self-reported subjects (14 female, 8 male) paticipated in a single-blinded, within-subject, experimental study. The experiment was conducted under 2 different sleep conditions, after 2 nights of habitual sleep and 2 nights of 50 % sleep restriction. Order of the sleep conditions was randomized. Experimental pain was induced by an intra-epidermal needle electrode. Subjects recieved 3 blocks of painful electrical stimulations, each 30 stimulations. The intensity of stimulations was set to 2, 3 and 4 times the subjects individual pain treshold, 10 in each block. Intensities of the electrical stimulations was pseudorandomized within blocks. Subjective pain ratings was scored using a 0-10 Numeric Rating Scale (NRS), and registered manually for each electrical stimulation. Electroencephalography-registration (EEG) conducted contioulsly during the experiments. Postprocessing of EEG-registrations from the Cz-electrode, resulted in the outcome measure N2P2, the difference between the negative (N2) and positive (P2) wave peak. Peaks were averaged from 10 stimulations of the same intensity in each block. Our outcome measures, NRS and N2P2, were analyzed using Linear Mixed Models Analyzis.

Results: Both NRS ($p = 0.001$) and N2P2 ($p=0.002$) positively correlated with increasing stimulation intensity. NRS scores were significantly increased under the sleep deprived

condition ($p=0.019$). N2P2 amplitudes was significantly reduced under the same condition ($p=0.001$). Results showed a significant habituation of both NRS ($p=0.008$) and N2P2 ($p=0.001$). The habituation was not different between the two sleep conditions for any of our two outcome measures, NRS ($p=0.788$) and N2P2 ($p=0.433$).

Conclusion: Our results show that experimentally induced pain is perceived as more painful after 2 nights of 50 % sleep restriction, compared to habitual sleep. Under the same condition, sensory-evoked potentials are reduced. These findings indicate that increase in subjective pain perception under sleep deprivation is not a result of peripheral amplification of sensory input.

INNHOOLD

OVERSIKT OVER FORKORTELSER	9
OVERSIKT OVER FIGURER OG TABELLER	10
OVERSIKT OVER VEDLEGG	10
1.0 INNLEDNING	11
1.1 Smerte i et folkehelseperspektiv	11
1.2 Formål.....	12
2.0 TEORI	13
2.1 Smertesystemet	13
2.2 Nocisepsjon vs. smertepersepsjon	14
2.3 Smertemodulering	15
2.4 Smerter og søvn	17
2.5 Eksperimentelle smertestudier.....	17
2.5.1 Subjektive mål på smerte	18
2.5.2 Fysiologiske registreringer av smerte	18
2.5.3 Metoder for eksperimentell smertestimulering	19
3.0 HYPOTESER.....	21
4.0 MATERIALE OG METODE	23
4.1 Rekruttering og utvalg	23
4.2 Design.....	23
4.3 Beskrivelse av forsøket.....	24
4.3.1 Pretest.....	24
4.3.2 Testdager.....	25
4.3.3 Teststimulus	26
4.4 Subjektive smertemålinger	27
4.5 EEG-registrering.....	27
4.6 Dataanalyse og statistikk	28

4.6.1 Analyse av EEG-registreringer	28
4.6.2 Statistikk	28
4.7 Etikk.....	29
5.0 RESULTATER	31
5.1 Søvnlenge og søvnighet.....	31
5.2 Subjektiv smerte (NRS).....	32
5.3 Elektrofysiologiske registreringer (N2P2).....	35
6.0 DISKUSJON	39
6.1 Oppsummering av hovedfunn	39
6.2 Diskusjon av metode	39
6.2.1 Metode for smertefull stimulering	39
6.2.2 Metode for søvndeprivasjon.....	40
6.2.3 Studiedesign	40
6.2.4 Validitet og reliabilitet	41
6.3 Diskusjon av resultater	42
6.4 Klinisk relevans	45
7.0 KONKLUSJON	47
8.0 LITTERATUR	49
VEDLEGG	55

OVERSIKT OVER FORKORTELSER

EEG	Elektroencefalografi
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
IASP	International Association for the Study of Pain
NRS	Numerisk rangskala
NS	Normalsøvn
PAG	Periakveduktal grå substans
PET	Positron Emission Tomography
PT	Smerteterskel/Pain treshold
PVT	Psychomotoric Vigilance Test/Task
REK	Regionale Ethiske Komiteer
SD	Søvndeprivert
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
STAMI	Statens Arbeidsmiljøinstitutt
VAS	Visuell analog skala

OVERSIKT OVER FIGURER OG TABELLER

Figur 1	Smertesystemet
Figur 2	Oversikt over gjennomføring av søvnbetingelse
Figur 3	Skjema over eksperimentelle stimuleringer og utfallsmål
Figur 4	Plassering av elektrode
Figur 5	Gjennomsnittlig NRS-skår fordelt på intensiteter og søvnbetingelse
Figur 6	Gjennomsnittlig smerteskår (NRS) for de to ulike søvnbetingelser
Figur 7	Gjennomsnittlig NRS-skår for søvnbetingelser fordelt på serie
Figur 8	Gjennomsnittlig kortikal respons (N2P2) for de to ulike søvnbetingelser
Figur 9	Gjennomsnittlig N2P2 for de to ulike søvnbetingelser
Figur 10	Gjennomsnittlig N2P2-respons for søvnbetingelser fordelt på serie
Figur 11	Gjennomsnittlig N2P2-respons for søvnbetingelser fordelt på intensiteter og søvnbetingelse
Tabell 1	Deskriptiv statistikk. Gjennomsnittlig NRS-skår.
Tabell 2	Deskriptiv statistikk. Gjennomsnittlig N2P2-respons.

OVERSIKT OVER VEDLEGG

Vedlegg 1	Rekrutteringsoppdrag
Vedlegg 2	Forsøksprotokoll for testdager
Vedlegg 3	Forespørsel og samtykke
Vedlegg 4	Søvnlogg
Vedlegg 5	Godkjent søknad fra REK

1.0 INNLEDNING

1.1 Smerte i et folkehelseperspektiv

Det å føle smerte er en naturlig del av kroppens alarmsystem (Riis 2009), men flere studier viser en svært høy prevalens av smertetilstander i befolkningen. I en studie av subjektive helseplager, fant Ihlebæk et al. (2002) at 80 % av utvalget hadde opplevd muskel- og skjelettplager i løpet av den siste måneden, og dette understøttes flere studier (Brattberg et al. 1989; Eriksen et al. 1998). For de fleste som rapporterer om smerte fra muskel- og skjelettsystemet, er smertene lette og av kort varighet, og vil ikke forstyrre individenes hverdagsliv nevneverdig (Ihlebak & Lærum 2004).

Mange mennesker plages imidlertid av kroniske smerter. I sin rapport "Helsetilstanden i Norge", anslår Nasjonalt Folkehelseinstitutt (2010) at 30 % av den voksne befolkningen lider av kroniske smerter, de fleste av disse med smerter fra muskel- og skjelettsystemet. Utsagnet baseres på en rekke norske studier, og andelen av befolkningen som lider av kroniske smerter er høyere i Norge enn i andre europeiske land (Breivik et al. 2006; Eriksen et al. 2003).

I 2009 utgjorde plager fra muskel- og skjelettsystemet 41 % av sykedagene i Norge (Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2010). Den norske legeforening (2009) oppgir at smerter er den vanligste årsak til at pasienter oppsøker helsevesenet, og Hasselström et al. (2002) fant at smerter fra muskel- og skjelettsystem utgjorde 2/3 av tilfellene. Forbruket av reseptbelagte smertestillende medikamenter er økende i Norge, og salg av reseptfrie smertestillende medikamenter er høyt (Fredheim et al. 2010; Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2010).

Det er grunn til å anta at 50 % av alle uføretilfeller i Norge er knyttet til kroniske smerter. Dersom man havner utenfor arbeidslivet, som ved uføretrygd, er dette forbundet med en rekke negative konsekvenser. Man mister en arena for sosial kontakt, utfordringer, utfoldelse og en struktur på hverdagen (Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2010).

Kroniske smerter er forbundet med psykiske lidelser, som depresjon og angst (McWilliams et al. 2004). Det er også et velkjent fenomen at kroniske smerter ofte er assosiert med søvnforstyrrelser (Heier & Wolland 2005; Jensen 2009).

Forholdet mellom smerter og søvnforstyrrelser har av blant annet Edwards et al. (2008) vist seg å være gjensidig. Teorien om at søvnforstyrrelser også fører til økning i subjektive smertepilager understøttes av Lautenbacher et al. (2006). En studie utført i Norge, viser at søvnforstyrrelser kan gi økt risiko for utvikling av fibromyalgi, en kronisk smertesykdom av

ukjent årsak (Mork & Nilsen 2012). Sivertsen et al. (2009) fant en prevalens av søvnforstyrrelser på 13,5 % i sin epidemiologiske studie, og Ohayon (2002) anslår prevalensen til å være 5-50 % i sin sammenligningsstudie.

De totale ringvirkningene av smerter, kroniske og kortvarige, for samfunnet er store. Ikke kun på det samfunnsøkonomiske plan, men også for enkeltmenneskenes helse og livskvalitet (Breivik et al. 2006). Følgelig kan man si at smerter utgjør en utfordring for folkehelsen i Norge.

1.2 Formål

Ihlebak og Lærum (2004) antyder at økt kunnskap om årsaksforhold knyttet til muskel- og skjelettlidelser, som utgjør den største andelen smertepasienter, vil kunne ha stor betydning for helsepolitiske og samfunnsøkonomiske prioriteringer, samt følger for den enkelte pasient.

Kunnskapen om nevrofysiologiske faktorer som bidrar til økt smerteopplevelse ved søvnforstyrrelser er begrenset, og mer forskning innen dette området vil kunne nyttiggjøres innen fremtidig forebygging, utredning og behandling av smerteplager.

Denne studien er gjennomført som et eksperimentelt smerteforsøk, utført på friske, frivillige forsøkspersoner. Formålet med studien er å få en bedre forståelse av kortikale mekanismer som kan være involvert i subjektiv fortolkning av smerte, og hvordan dette påvirkes av søvn.

2.0 TEORI

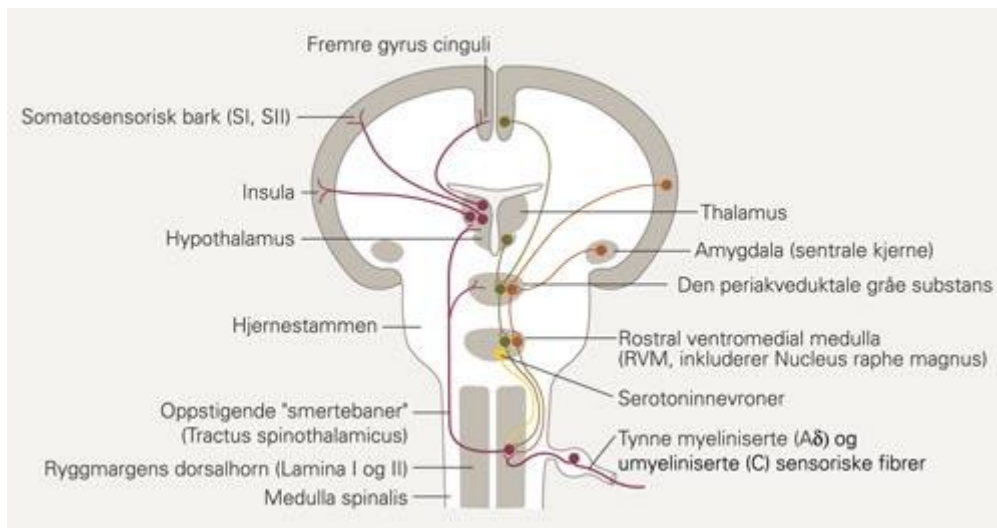
2.1 Smertesystemet

Den perifere del av menneskekroppens smertesystem består av smertereseptorer i ulike vev, som muskulatur, hud, beinvev og viscera. Smertereseptorenes oppgave er å videreformidle signaler dersom vevsskade eller potensiell vevsskade oppstår. De smertefølsomme reseptorene kalles nociseptorer (av latin: noci = skade) (Store Medisinske Leksikon 2009). Nociseptorene har ulike egenskaper for å reagere på potensielt skadelige påvirkninger, som varme, kulde, kjemisk og mekanisk belastning (Brodal 2007).

Ved en nociseptoraktivering vil smerteimpulser ledes sentralt via afferente (tilførende) nervefibre (aksoner), A δ - eller C-fibre. A δ -fibre er koblet til nociseptorer som reagerer på varme og mekaniske stimuli. De er dekket med et tynt fettlignende lag, myelin, som beskytter aksonet og gir dem egenskapen av å lede signaler hurtig (15-50 m/s). De representerer derfor den akutte, primære smerten (Jensen et al. 2009).

C-fibre er tynne og umyeliniserte. De er koblet til reseptorer som reagerer på blant annet trykk, varme og kjemiske stimuli. Ledningshastigheten i disse fibrene er relativt lav (ca 1 m/s) (Jensen et al. 2009).

Smerte er en sentralnervøs fortolkning av nervesignaler fra nociseptorer i perifere strukturer. Signalkjeden starter ved aktivering afferente aksoner, A δ - og C-fibre. I ryggmargens dorsalthorn danner smertefibrene synapser med nervecellene, og nerveimpulser sendes videre til thalamus og hjernestammen, via projeksjonsnevroner i ryggmargens spinothalamiske system. Nervesignalene i hjernen består av elektriske impulser mellom grupper av nevroner. Hjernestammen har forbindelser til periakvaduktale grå substans (PAG) og rafekjernene, som er sentrale i kroppens smerteregulering. Fra synapser i thalamus går smertebanene til hjernebarken, blant annet cingulær korteks, somatosensorisk korteks og insula, hvor signalene tolkes (Brodal 2007) (Se figur 1).



Figur 1. Smertesystemet. Affenrente smertebaner (til venstre) og nedadgående smertemodulerende baner til høyre. Figuren er hentet fra Brodal (2005).

2.2 Nocisepsjon vs. smertepersepsjon

Det å føle smerte er en kompleks opplevelse, og defineres av IASP som "*... en ubehagelig sensorisk og følelsesmessig opplevelse som er forbundet med vevsskade eller truende vevsskade, eller som er beskrevet med ord som for en slik skade*" (Merskey & Bogduk 1994).

Smerte er ut fra denne definisjonen et samspill mellom fysiologiske reaksjoner og en subjektiv opplevelse. Smertepersepsjon sees på som en av menneskets viktigste egenskaper for overlevelse, da den gir oss mulighet til å reagere før faktisk vevsskade oppstår (Brodal 2007).

Videre i teksten brukes begrepene *smertepersepsjon*, den emosjonelle og subjektive opplevelsen, og *nocisepsjon*, signaler i smertefølsomme (nociseptive) nerver.

Smertepersepsjonen vil for like stimuli, oppfattes ulikt av ulike individer (Nielsen et al. 2009). Smertepersepsjon kan også variere fra dag til dag, og individuelle faktorer som påvirker denne er kontekst, genetikk, humør og forventning. Dette er en stor utfordring i behandling og lindring av smerte (Nielsen et al. 2008; Tracey & Mantyh 2007). Kulturelle faktorer vil påvirke hvordan vi uttrykker og reagerer på smerte. Situasjonsbedømmelse og oppmerksomhet vil også ha en avgjørende betydning i hvorvidt mennesker opplever smerte som truende (Brodal 2007).

Smertepersepsjon vil også være ulik for kjønn, der kvinner har en tendens til å skåre eksperimentell smerte høyere enn menn (Neziri et al. 2011). For kvinner vil smerteterskel

varierte gjennom menstruasjonssyklus, og dette begrunnes med hormonelle endringer (Craft 2007; Fillingim & Ness 2000; Fillingim et al. 2009) Forekomst av kroniske smertetilstander og skåring av eksperimentell smerte er høyere ved økende alder (Eriksen et al. 2003; Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2010; Neziri et al. 2011).

Smertetilstander kan forekomme uten nociseptoraktivering. Nevropatisk smerte er smerteperspeksjon grunnet skade av nerver eller hjerne, og fantomsmerter er et eksempel på dette. Idiopatisk smerte er smerte uten kjent årsak. Smerte kan i stor grad påvirkes av psykiske faktorer, og psykogen smerte er opplevelse av smerte som kan skyldes psykiske faktorer som depresjon og angst (Jensen et al. 2009).

Følgelig kan vi si at nocisepsjon ikke er en forutsetning for smerte. Dette stemmer også overens med IASPs definisjon (Merskey & Bogduk 1994), der man også kan forutsette at nociseptiv aktivitet må være av en intensitet der det bevisst oppleves som vevsskade eller truende vevsskade, for å benevnes som smerte.

2.3 Smertemodulering

Melzack og Wall innførte en ny forståelse av smertebanene med sin smerteportheori i 1965. De antydte at smertesignaler ikke føres uavbrutt fra perifere strukturer til hjernen, som tidligere antatt, men at signaler fra perifere nociseptorer er gjenstand for modulering på alle nivåer i smertesystemet. (Fields et al. 2006).

Modulering er en forsterking(fremming) eller hemming av nociseptive signal, og kan forekomme i de synaptiske overgangene på alle nivåer i de smerteførende banene i sentralnervesystemet (Nilsen et al. 2010). Selv om forståelsen av smertemodulering i dag er noe utvidet, har smerteportheorien vært utgangspunkt for den forståelsen vi i dag har av det smertemodulerende systemet (Jensen et al. 2009).

Smertemodulering kan foregå i både oppadstigende og nedadgående baner. Nedadgående smerteregulerende baner fra PAG kan, via rafekjernene, hemme og fremme smertesignaler i ryggmargens dorsalhorn(Jensen et al. 2009). Stimulering av celler i PAG kan også gi en analgetisk effekt, en reduksjon av smertesans (Brodal 2007). I de oppadstigende smerteførende banene kan nociseptive signaler blokkeres og filtreres i synaptiske overganger til høyere liggende strukturer (Jensen et al. 2009).

Egenskapen til smerteregulering gir det nociseptive systemet en høy plastisitet, en mulighet for å tilpasse sin respons, i både opp- og nedadgående baner. Tilpasningene vil arte seg som forsterking eller hemming i de synaptiske overgangene mellom nevroner og responsen er avhengig av intensitet på nociseptive stimuli, varighet og hvilket vev som affiseres (Jensen et al. 2009; Woolf & Salter 2006)

Sentral sensitivisering er en forsterking av nociseptive signal. Wind-up eller temporal summasjon er et eksempel på dette, der man ved gjentatte stimuli av høy intensitet vil kunne få en forsterking i synaptisk overgang mellom nevroner (Woolf & Salter 2006).

Repetert nociseptiv stimulering kan også føre til en avtakende respons, en habituering. Habituering er en tilvenning til nociseptive stimuli, der den opprinnelige responsen avtar ved gjentatte stimuleringer, og denne tilvenningen ikke skyldes sensorisk adaptasjon eller utmatting i perifere nevroner (Prescott 1998). de Tommaso et al. (2005a) fant i en studie av migrenepasienter, at forsøkspersonene viste redusert habituering av sensorisk fremkalte kortikale responser. Redusert habituering kan være tegn på at det smertehekkende systemet fungerer dårligere (de Tommaso et al. 2005a). Habituering kan også skyldes en reduksjon i oppmerksomhet, der nyhetsverdien til en gitt stimulus vil avta ved gjentakelse. Dette er knyttet til minne og læring (Prescott 1998).

Nociseptive signaler moduleres kontinuerlig i nervesystemet, og en dysfunksjonalitet i det smertemodulerende systemet, der plastiske endringer går over til å være permanente, kan trolig bidra til å forklare kroniske smerter (Gebhart 2004). Vevsskade kan føre til en aktivering, fremming av smertesignal, der området rundt skadestedet blir overfølsomt. Dette kalles hyperalgesi, og kan gjerne forklares ved perifere og sentrale mekanismer (Jensen et al. 2009).

Psykofysiologiske, endogene mekanismer kan også hemme og fremme smerte (Fields et al. 2006). Placeboanalgesi virker analgetisk via en positiv forventning om redusert smerte. Motsatt finner man også en noceboeffekt, forventning om økt smerte fører til økt smertefølsomhet grunnet angst og frykt for smerte. Smertefull betinget stimulering virker smertehekkende ved at smertefulle nociseptive stimuli brukes for å hemme smerte andre steder på kroppen. Hypertensjonsrelatert hypoalgesi skyldes nedsatt smerteopplevelse grunnet høyt blodtrykk. Fysisk aktivitet kan også virke smertehekkende, og gi en kortvarig analgetisk effekt etter høy intensitet (Jensen et al. 2009; Nilsen et al. 2010).

2.4 Smerter og søvn

Søvn er et absolutt behov for menneskers funksjon og helse (Heier & Wolland 2005). For lite søvn og dårlig søvnkvalitet, søvndeprivasjon, er forbundet med en rekke negative fysiske konsekvenser, som diabetes type 2, høyt blodtrykk, overvekt, stoffskifteforandringer og hormonelle endringer.

Søvndeprivasjon, vil også kunne føre til mentale forandringer, som humørsvingninger, irritabilitet og konsentrasjonsvansker, samt prestasjonssvikt ved oppgaver som krever hurtighet, presisjon og kortidshukommelse (Heier & Wolland 2011; Haack & Mullington 2005).

Kroniske smertetilstander har av blant andre Wittig et al. (1982) og Morin et al. (1998) vist seg å føre til lavere søvnkvalitet og søvnløshet. Edwards et al. (2008) viser at færre timer søvn er assosiert med mer rapportert smerte påfølgende dag, og dette understøttes av Smith et al. (2007) som påviste en signifikant økning av spontan smerte hos forsøkspersoner etter 3 netters søvndeprivasjon. Mork og Nilsen (2012) fant i kohortstudien "Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag" at søvnproblemer gir en økt risiko for å utvikle fibromyalgi, en smertesykdom med ukjent årsak. I sin eksperimentelle smertestudie, viste Tiede et al. (2010) at forsøkspersonene, som ble utsatt for smertestimuli fra laser, rapporterte 30 % mer opplevd smerte etter netter med redusert søvn, enn etter netter med normal søvn. Sensorisk fremkalte kortikale responser ga lavere utsalg etter netter med redusert søvn, noe som kan tyde på at den opplevd sterkere smerten ikke skyldes fremming perifert i smertesystemet. Haack et al. (2007) fant også at immunforsvaret til forsøkspersoner, som var søvndeprivert over en periode på 12 døgn, var betydelig redusert sammenlignet med en kontrollgruppe.

Da det brukes ulike metoder for søvndeprivasjon i forskningen, er det ulike meninger om det er søvnmangel i seg selv, eller tap av ulike søvnfaser som fører til økt smerte ved søvndeprivasjon (Lautenbacher et al. 2006).

2.5 Eksperimentelle smertestudier

For å kunne forebygge og behandle smerter hos mennesker, er eksperimentell smerteforskning avgjørende for å øke kunnskapen om grunnleggende psykologiske og fysiologiske mekanismer for smerte (Gracely 2006).

I eksperimentelle smertestudier er det vanlig å benytte seg av en psykofysiologisk tilnærming, der man har en subjektiv og objektiv komponent (Arendt-Nielsen 2009). Standardiserte målemetoder blir brukt, og forsøkene skal være reproduserbare (Gracely 2006).

2.5.1 Subjektive mål på smerte

Subjektivt rapportert smerte anses som representativ smerte hos forsøkspersoner og pasienter, da smerte er en emosjonell, subjektiv opplevelse. For å kvantifisere denne subjektive smerten har man utviklet standardiserte måleinstrumenter, som smerteskalaene numerisk rangskala (NRS) eller visuell analog skala (VAS) (Arendt-Nielsen 2009).

NRS er en meget utbredt skala for smerterangering, der forsøksperson eller pasient bruker tallangivelse for muntlig rapportering av smerteintensitet. Skalaen har ofte 11 punkter, fra 0-10, der 0 representerer ”ingen smerte” og 10 representerer ”verst tenkelige smerte”. VAS er en kontinuerlig skala, en linje, der endepunktene er tilsvarende NRS. Begge måleinstrumentene er enkle i bruk, forutsatt korrekt instruksjon (Arendt-Nielsen 2009; Gracely 2006).

Instruksjon, informasjon og akklimatisering i laboratoriet er av avgjørende betydning for validiteten av psykofysiologiske målinger. Mange forhold kan påvirke resultatene, forsøkspersonens kjønn, forsøksleders kjønn, tid på dagen, hvor målingene blir gjort, lengden av forsøket, motivasjon, oppmerksomhet, emosjonell status og psykologisk profil (Arendt-Nielsen 2009; Fields et al. 2006; Fillingim et al. 2009).

VAS og NRS vurderes som valide og reliable måleinstrumenter, med god sensitivitet for smerteopplevelse (Williamson & Hoggart 2005). Individuer er konsistente i bruk av skalaene, selv om det ikke vil være mulig å vise at mennesker skalerer smerte likt for lik smerteopplevelse (Gracely 2006).

2.5.2 Fysiologiske registreringer av smerte

Innen smerteforskning har man lenge forsøkt å komme frem til et objektivt mål på smerte. Dette ville kunne være et nyttig verktøy i situasjoner der det stilles spørsmål om validitet og reliabilitet av subjektive smertemål, og for grupper som har vanskelig for å kommunisere sin opplevelse av smerte og behov for smertelindring, som hos barn og mennesker med kommunikasjonsvansker (Bromm & Lorenz 1998; Gracely 2006).

Selv om forskningen ikke har kommet frem til et objektivt smertemål, utgjør registrering av autonome responser på smertefulle stimuli verdifulle supplement til subjektiv

smerteskalerting, og gir innsikt i nevrofysiologiske prosesser relatert til smerte (Arendt-Nielsen 2009).

Autonome reaksjoner som hjerterate, perspirasjon, temperatur og blodstrøm kan gi en forståelse av smerte hos mennesker, i tillegg til adferdsmønster som grimaser, halting og muntlige utbrudd (Gracely 2006).

Måling av hjerneaktivitet ved eksperimentell smertefull stimulering blir ofte utført ved bruk av bildedannende systemer, som fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging), PET (Positron Emission Tomography) og SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography), og tilsvarer nevrofysiologiske korrelat til smerte (Gracely 2006).

Elektroencefalografi (EEG), er registrering av elektrofysiologisk hjerneaktivitet, der man kan lese av elektriske impulser mellom nevroner kortikalt. Man kan ved bruk av EEG måle sensorisk fremkalte kortikale responser på eksperimentelle smertefulle stimuli (Brodal 2007). Metoden er mye brukt i den eksperimentelle smerteforskningen, og sensorisk fremkalte kortikale responser har vist seg å korrelere relativt godt med stimulusintensitet og subjektiv smerteskåring (Gracely 2006; Mouraux & Iannetti 2009).

2.5.3 Metoder for eksperimentell smertestimulering

For å fremkalle smerte eksperimentelt kan elektriske (Inui et al. 2002), kjemiske (Holst et al. 2011), termiske (García-Larrea et al. 1997; Tiede et al. 2010) eller mekaniske (Jespersen et al. 2013) stimuli anvendes.

Elektrisk induisert smerte er ifølge Jensen et al. (2009) den mest anvendte metoden for å fremkalle smerte eksperimentelt. Metoden kan brukes ved stimulering av hud, tenner, muskulatur og indre organer, og har en fordel i at nervefibrene kan depolariseres (påvirkes) direkte, og reseptorene forbigås. Eksperimentell elektrisk smertestimulering har en fordel av at det gir mulighet for korte stimuleringer med god eksperimentell kontroll, og er enkelt repeterbart. Metoden har også vist seg å ha relativt lik sensitivitet mellom individer, og sammenligninger mellom grupper kan dermed tillates (Gracely 2006). Transkutane elektroder krever en relativt høy stimulusintensitet for nociseptoraktivering, og man kan dermed risikere å fremkalle kontraksjoner i underliggende muskulatur. Ved bruk av små (1 mm) intraepidermale metallektroder kan dette unngås (Inui et al. 2002; Jensen et al. 2009; Mouraux & Iannetti 2009)

Kjemisk smerte fremkalt eksperimentelt kan påføres de fleste vev i menneskekroppen. Man

kan aktivere en smerteprosess man ikke kan oppnå ved andre metoder, men kontrollen over stimuli er generelt lavere(Gracely 2006; Kakigi et al. 2005).

Mekaniske stimuli er en klassisk metode for å fremkalle smerte eksperimentelt.

Trykkalometri, klyp(trykk appliseres på hver side av en hudfold), høyhastighets prosjektil, utvidelse av indre organer og taktil smertestimulering med Von Freys nåler er metoder som anvendes, og disse kan fremkalle et bredt spekter av intensitet og varighet på smerte. Iskemisk smertestimulering utføres ved bruk av turniké, for å stoppe blodstrøm i ekstremiteter. Dette vil produsere en økende og intens smerte. Ved mekanisk smertesimulering er det hensiktsmessig at hver forsøksperson er sin egen kontroll (Arendt-Nielsen 2009; Gracely 2006).

Termiske stimuleringer også hyppig anvendt for å fremkalle smerte eksperimentelt, ved kulde- eller varmestimulering. Varmesmerter er vanligvis fremkalt ved kontakt eller varmestråling, herunder termoder, lasestimuli, vannbad og ”grill” (Arendt-Nielsen 2009; Gracely 2006)

3.0 HYPOTESER

Flere studier viser en økning i subjektiv smerteopplevelse som effekt av søvndeprivasjon under eksperimentelle betingelser og i epidemiologiske studier (Edwards et al. 2008; Haack & Mullington 2005; Sivertsen et al. 2009; Smith et al. 2007; Tiede et al. 2010). Hvorvidt denne økningen er et resultat av endringer i det smertemodulerende systemet ved søvndeprivasjon, eller et resultat av endring i emosjonelle faktorer som følge av søvndeprivasjonen er usikkert.

Tiede et al. (2010) fant i sin studie av friske forsøkspersoner, at der de subjektive smerteskåringerne økte ved 1 natt med 50 % søvndeprivasjon, var de sensorisk fremkalte kortikale responsene redusert. Dette er funn som er lite beskrevet i forskningslitteraturen, og vår studie tar utgangspunkt i den eksperimentelle protokollen beskrevet av Tiede et al. (2010).

Formålet med denne studien var å få en bedre forståelse av elektrofysiologiske kortikale mekanismer og subjektiv smertepersepsjon i en eksperimentell setting, ved ulike søvnbetingelser, da dette kan bidra til en bedre forståelse av smertemodulerende mekanismer ved søvndeprivasjon.

Med bakgrunn i dette er følgende nullhypoteser valgt for prosjektet:

Subjektiv smertepersepsjon er lik ved to ulike søvnbetingelser (normalsøvn vs. søvndeprivasjon).

Sensorisk fremkalte kortikale responser er like ved to ulike søvnbetingelser (normalsøvn vs. søvndeprivasjon).

En studie av de Tommaso et al. (2005a) viser at migrenepasienter viser redusert habituering av sensorisk fremkalte kortikale responser og subjektive smerteskåringer, sammenlignet med en kontrollgruppe. Det er derfor av interesse å se om det samme er gjeldende for søvndepriverte forsøkspersoner. En supplerende nullhypotese er derfor som følger:

Forsøkspersoner viser lik habituering av subjektiv smertepersepsjon og sensorisk fremkalte kortikale responser ved to ulike søvnbetingelser (normalsøvn vs. søvndeprivasjon).

4.0 MATERIALE OG METODE

4.1 Rekruttering og utvalg

Forsøkspersoner til denne studien ble rekruttert via oppslag ved ulike utdanningsinstitusjoner i Oslo, og tok frivillig kontakt med Statens Arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) for mer informasjon om forskningsprosjektet. (Se vedlegg 1).

Forsøkspersonene, menn og kvinner, som forsto norsk skriftlig og muntlig, i alderen 18-60 år kunne inkluderes i studien.

Kroniske smerter av mer enn 3 måneders varighet, kreftsykdom, psykiatrisk- eller nevrologisk sykdom, narkotikaavhengighet, bruk av medikamenter med potensiell effekt på nevronal eller muskulær funksjon, graviditet og høyt blodtrykk var grunnlag for eksklusjon fra studiet. For at uvalget skulle bestå av forsøkspersoner med tilfredsstillende søvnkvalitet, ble 2 søvnskjemaer brukt til inklusjon, Pittsburgh Sleep Quality Index (< 7) og Epworth tretthetsskala (< 11).

For kvinner ble forsøkene gjennomført i dag 4-10 i menstruasjonssyklusen, for å kontrollere for eventuelt varierende smerteterskel ved hormonelle endringer i forbindelse med ovulasjon (Craft 2007; Fillingim & Ness 2000).

Styrkeberegninger basert på forsøket til Tiede et al. (2010), viste at 15 forsøkspersoner ville være tilstrekkelig for å kunne detektere en signifikant forskjell i sensorisk fremkalte responser (N2P2) mellom to ulike søvnbetingelser.

Utvalget i dette eksperimentelle smerteforsøket besto av 23 frivillige forsøkspersoner i alderen 18-31 år, med en gjennomsnittsalder på 23 år og standardavvik på $\pm 3,8$. Da en forsøksperson valgte å avbryte forsøket, består datamaterialet i analysen av data fra 22 forsøkspersoner (14 kvinner, 8 menn).

For tapt arbeidsinntekt og reiseutgifter ble forsøkspersonene kompensert økonomisk av STAMI.

4.2 Design

Studiet er gjennomført som et eksperimentelt forsøk med enkelt-blindet, within-subject design. Hver forsøksperson fungerer som sin egen kontroll og gjennomførte to forsøk under to ulike søvnbetingelser (normal søvn og redusert søvn). En standardisert forsøksprotokoll ble

utformet for testdagene, der forsøkets gjennomgang og instruksjoner underveis sto klart beskrevet (Se vedlegg 2). Samme forsøksleder var ansvarlig for gjennomføring av alle forsøk. Rekkefølgen på de to ulike betingelsene ble trukket tilfeldig. Forsøksleder var ikke blindet for betingelsen ved forsøkene. Hvilken arm som skulle motta de smertefulle teststimuleringene ble også tilfeldig trukket i forbindelse med pretest (høyre=14, venstre=8).

4.3 Beskrivelse av forsøket

Hver forsøksperson har vært inne ved STAMI for eksperimentell smertetesting tre ganger. Dette omfatter to testdager, samt en pretest. Forsøkene ble utført av teknikere ved STAMI.

4.3.1 Pretest

Pretesten ble gjennomført 2 dager før første testdag. Her fylte forsøkspersonene ut skjema for forespørsel og samtykke (Se vedlegg 3).

Forsøkspersonene trakk hvilken arm som skulle motta smertefulle teststimuli. Brachialt hvileblodtrykk ble målt. Forsøkspersonene ble informert om, og øvde på, bruk av numerisk rangskala (NRS (0-10) for angivelse av smerte. Elektrode for elektrisk stimulering ble montert på forsøkspersonens underarm.

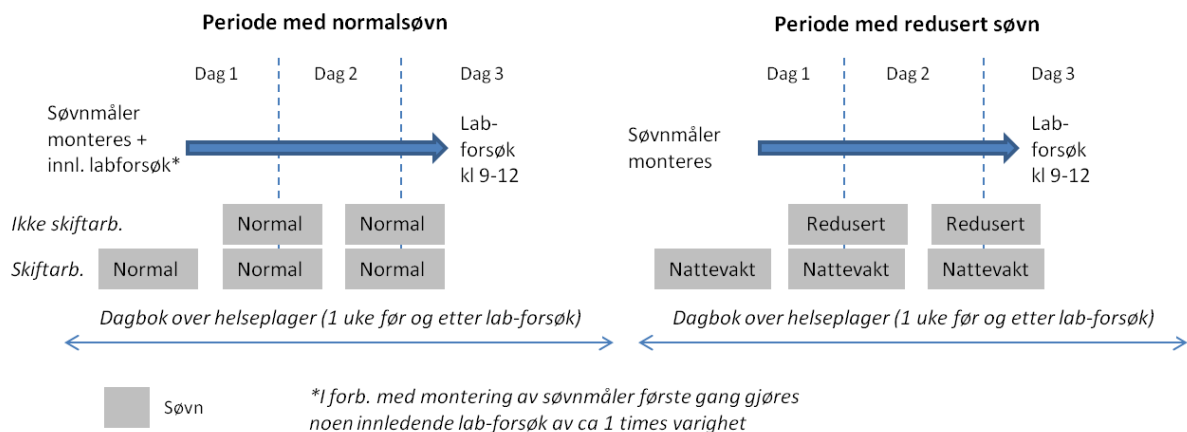
Forsøksleder administrerte elektriske stimuleringer, økende med 0,1 mA, til forsøkspersonene anga at stimuleringen kunne merkes. Deretter ble intensiteten på elektrisk stimuli økt med 0,2 mA til forsøkspersonen anga at stimuleringen opplevdes som smertefull. Dette er en standardisert trappetrinnsmetode for å teste forsøkspersoners smerteterskel (PT), der PT er den intensiteten stimulering oppleves som smertefull (Gracely 2006). Siste steg ble repetert to ganger. Avslutningsvis trakk forsøkspersonene en lapp om hvilken søvnbetingelse som skulle gjelde for første testdag, 2 netter med normalsøvn eller 2 netter med søvndeprivasjon, og ble instruert i hvordan dette skulle gjennomføres. For normalsøvn skulle forsøkspersonene følge sin normale døgnrytme, altså legge seg til vanlig tid og stå opp til vanlig tid. Ved gjennomføring av søvndeprivasjon skulle forsøkspersonene kun sove halvparten (50 %) av tiden de oppga at de vanligvis sov, og ble instruert til å legge seg senere, men stå opp til vanlig tid.

Forsøkspersonene fikk også informasjon om utfylling av søvnlogg, som skulle leveres ved oppmøte til testdagene. Søvnloggen inneholdt informasjon om når forsøkspersonene sovnet, om de våknet om natten, og når de sto opp (Se vedlegg 4).

4.3.2 Testdager

Gjennomføring av det eksperimentelle forsøket for de to testdagene var lik. Tilfeldig trukket, skulle forsøkspersonene være søvndeprivert, eller ha sovnet normalt, normalsøvn, de 2 siste nettene før testdagene. Testdag 2 er betingelsen motsatt av testdag 1 (se figur 2).

Perioden mellom forsøkene var ca 1 måned.

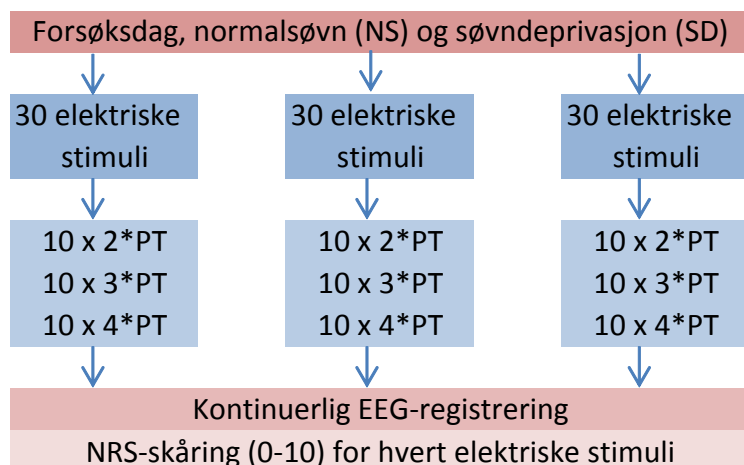


Figur 2. Skjematisk oppsett over plan for gjennomføring av de to ulike søvnbetingelsene, normalsøvn og søvndeprivert (i figuren kalt redusert søvn). Forsøkspersonene i dette forsøket er i figuren henvist til som ”Ikke skiftarb.”

Testdagene startet med innlevering av søvnlogg. Forsøkspersonene gjennomførte Psychomotoric vigilance test (PVT) og fylte ut Karolinska Sleepiness Scale, for å registrere tretthet. PVT er en standardisert reaksjonstidstest for årvåkenhet, der Basner og Dinges (2011) viste at det mest reliable utfallet for tretthet er gjennomsnittlig invers reaksjonstid. Karolinska Sleepiness Scale er en skala for tretthet, og blir sett på som et valid og reliabelt måleinstrument for subjektiv søvnhighet. Skalaen går fra 1-9, der 1 tilsvarer svært våken, og 9 tilsvarer at det er svært vanskelig å holde seg våken. (Kaida et al. 2006).

Hette og elektroder for registrering av EEG ble montert. Elektrode for administrering av elektriske stimuli ble montert på forsøkspersonenes underarm.

Forsøkspersonen mottok deretter 90 smertefulle stimuleringer fordelt på 3 ulike styrker som svarer til 2*PT, 3*PT og 4*PT. Stimuleringen ble gitt i 3 serier bestående av 30 stimulus, a 10*2PT, 10*3PT og 10*4PT (se figur 3). Mellom hver serie bestående av 30 stimuli, var det et opphold på 2 minutter.



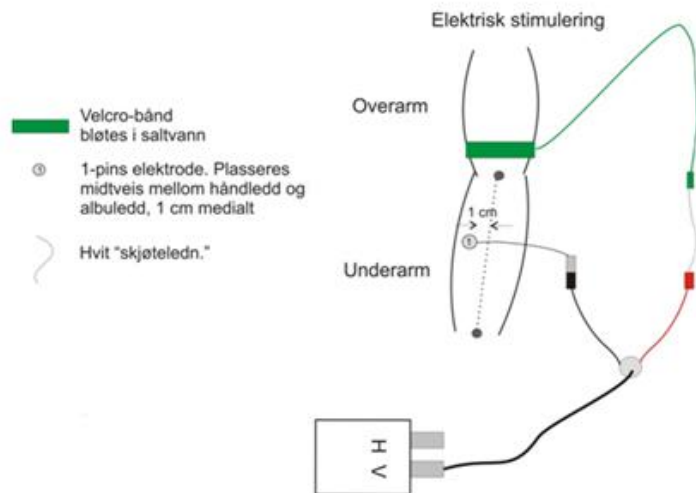
Figur 3. Skjematisk fremstilling over elektrisk stimulering, utført ved testdagene. Forsøkspersonene mottok 3 serier 30 à elektriske stimuleringer. Hver besto av 10 stimuleringer à 2*PT, 3*PT og 4*PT. Subjektiv smerte (NRS) ble skåret for hvert elektriske stimulus, EEG-registrering ble foretatt kontinuerlig

Rekkefølgen på de ulike intensitetene var pseudorandomisert og angitt i et tilfeldig trukket skjema.

EEG ble registrert kontinuerlig under forsøket, og subjektiv smerte ble skåret muntlig (NRS) for hvert av de 90 smertefulle elektriske stimuleringene.

4.3.3 Teststimulus

Teststimulus blir påført intraepidermalt via en en-pins elektrode (0,2 mm platinatråd, 0,4 mm lengde) modifisert etter 10-pins elektrodene beskrevet av Klein et al. (2004), tilvirket ved STAMI. Elektroden ble plassert midt på forsøkspersonenes underarm målt fra midt i håndleddet til midt i albuen, med 1 cm forskyvning ulnart fra midtlinjen, ventralt på underarmen. Jordingselektrode, tilkoblet borrelåsband fuktet med fysiologisk saltvann, ble festet rundt forsøkspersonenes overarm (Se figur 4).



Figur 4. Plassering av elektrode på forsøkspersonenes underarm. Her demonstrert på venstre side. Velcro-båndet svarer til jordingselektrode.

Unipolare pulser av kort varighet (500 μ s) ble produsert av Digitimer DS7A Constant Current Stimulator (Digitimer Ltd, UK). Pulsene ble sendt ut i "par" med et delay på 10 ms mellom pulsene (Digitimer Train/Delay Generator DG2A (Digitimer Ltd, UK)).

4.4 Subjektive smertemålinger

Subjektiv smerteopplevelse av de elektriske stimuli ble angitt muntlig, ved bruk av NRS (0-10). Forsøkspersonen ble bedt om å vente noen sekunder med smerteangivelsen, for ikke å forstyrre EEG-registreringen. Skåring for hvert elektriske stimulus ble notert skriftlig i skjema av forsøksleder.

4.5 EEG-registrering

For registrering av kortikal hjerneaktivitet, fikk forsøkspersonene påsatt en hette for montering av EEG-elektroder (ActiCap Active Electrode System (Brain Products GmbH, Tyskland)). Elektrodene ble plassert i henhold til 10-20 systemet, et internasjonalt system for plassering av EEG-elektroder. Signal fra elektrodene ble registrert (samplingsfrekvens 2 kHz, filtrert 1-100 Hz) og tatt opp av BrainVision Recorder (Brain Products GmbH, Tyskland). Signalene ble deretter prosessert og analysert i BrainVision Analyzer (Brain Products GmbH, Tyskland). EEG-registrering ble kun foretatt på testdagene.

4.6 Dataanalyse og statistikk

4.6.1 Analyse av EEG-registreringer

I BrainVision Analyser har rådata gått gjennom flere foreberedende steg til analyse. Rådata er nedsamplet til 512 Hz, signaler utenfor frekvensområdet 0,5-30 Hz er filtrert bort, re-referert til elektrodene A1 og A2 (bak ørene) og korrigert for øyebevegelser ved hjelp av independent component analysis (ICA). Segmentering er gjort i tidsområdet -1000 – 2000 ms relativt til hvert enkelt elektriske stimulus. Registreringer med store forstyrrelser (for eksempel fra øyebevegelser) er forkastet via en semiautomatisk analyse med subjektiv utvelgelse. Gjennomsnitt av 10 stimuli av samme intensitet er beregnet for hver serie. Dette ga 18 målinger for hver forsøksperson (2 søvnbetingelser x 3 serier x 3 intensiteter). EEG-data fra elektrode Cz ble analysert, da Cz-elektroden responderer tydeligst på smertefulle stimuli (Bromm & Lorenz 1998). Bestemmelse av den mest negative toppen (N2) i intervallet 90-290 ms og den mest positive toppen (P2) i intervallet 190-370 ms ble automatisk bestemt, med mulighet for manuell justering. Amplitude for toppunktene for N2 og P2, ble eksportert til Excel.

4.6.2 Statistikk

NRS-skåring (0-10) har gitt utfallsmål for smerte, NRS. EEG-målinger har gitt to utfallsmål, N2 og P2. Videre i analysen er dette behandlet som en verdi, kalt N2P2, der N2P2 er beregnet som (P2-N2). Da noen EEG-registreringer ikke var av tilfredsstillende kvalitet er beregninger av N2P2 kun fra 41 forsøk av 44 mulige (22 forsøkspersoner x 2 søvnbetingelser).

Både NRS og N2P2 er presentert som gjennomsnitt per intensitet per serie per søvnbetingelse (18 målinger per forsøksperson). Begge utfallsmål ble analysert ved bruk av Mixed Models analyse med random intercept. Mixed Models analyse er utvidet regresjonsanalyse for behandling av data i flere nivåer, i vårt tilfelle søvn, serie og intensitet. Metoden har en fordel framfor regresjonsanalyse fordi den tar hensyn til at repeterte målinger fra samme individ korrelerer med hverandre. Den tillater også manglende data i analysen (Field 2009).

Utfallsmålene NRS og N2P2 ble analysert separat. Oppbygningen i begge analysene er den samme. Den statistiske modellen hadde søvn, serie og intensitet med som faktorer. En negativ endring ved økende serie tilsvarer habituering. Derfor var også interaksjonen søvn*serie med som faktor i analysen.

Dette ga oss mulighet til å undersøke om utfallsmålene varierte med søvn, serie og intensitet hver for seg, samt å undersøke om habituering (effekten av serie) varierte mellom de to søvnbetingelsene.

Deskriptiv statistikk er presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik i tekst, figurer og tabeller.

Data fra PVT, Karolinska Sleepiness Scale og selvrapportert søvn fra søvnlogg, er analysert ved bruk av Wilcoxon's Signed Rank Test, en ikke-parametrisk statistisk metode for repeterte målinger (Pallant 2010), siden disse dataene ikke var normalfordelte.

En p-verdi $< 0,05$ ble ansett som statistisk signifikant. Alle statistiske analyser ble utført ved bruk av statistikkprogrammet SPSS Statistics v.20 (IBM Corporation, USA).

4.7 Etikk

Helsinkideklarasjonen er en samling etiske prinsipper for forskning på mennesker, vedtatt av Verdens Legeforening ved generalforsamlingen i Helsinki, Finland, i 1964. De etiske retningslinjene, formulert i Helsinkideklarasjonen, skal hindre misbruk av forsøkspersoner. Forsøkspersoners velferd skal alltid gå foran vitenskapens og samfunnets interesse, og det skal vernes om deres liv, helse privatliv og verdighet. Pasientopplysninger skal behandles konfidensielt. Forsøkspersoner skal være frivillige og informerte deltakere. Informasjon om studien, det innebærer formål og metoder, forventede fordeler, mulige risikoer og det ubehag forsøkspersonene utsettes for, skal legges tydelig frem for forsøkspersonene. Frivilligheten til forsøkspersonene skal understrekes, og man skal når som helst ha mulighet til å trekke sitt samtykke for deltakelse, uten fare for negative konsekvenser (WMA Declaration of Helsinki 2008)

I Norge har man opprettet Regionale Etiske Komiteer (REK) for forhåndsgodkjenning av medisinsk- og helsefaglig forskning (Forskningsetikkloven 2007). REK anvender Helsinkideklarasjonen når de foretar sine etiske vurderinger (Ot. prp. nr 74 (2006-2007) 2007)

Forskningsprosjektet "Skiftarbeid, søvn og smerte", som denne studien inngår i, er framlagt for, og godkjent av REK den 12.04.12 (Se vedlegg 5). Helsinkideklarasjonens etiske prinsipper er dermed oppfylt og det etiske aspektet ved denne studien ivaretatt.

5.0 RESULTATER

5.1 Søvnlengde og søvnighet

Statistiske analyser av forsøkspersonenes søvnlogg viser en signifikant forskjell i søvntid ved de to ulike søvnbetingelsene ($Z=-4,107$, $p<0,001$). De to foregående nettene før testdagen med søvnbetingelse normalsøvn, sov forsøkspersonene gjennomsnittlig 7,36 ($\pm 0,72$) timer. For søvnbetingelsen søvndeprivasjon, var gjennomsnittlig søvntid 3,77 ($\pm 0,53$) timer de to siste nettene før testdagen.

Gjennomsnittlig invers reaksjonstid (PVT) viste en signifikant nedgang ved søvndeprivasjon ($Z=-2,520$, $p=0,012$), dvs. reaksjonstiden økte i forhold til normalsøvn. Gjennomsnittlig invers reaksjonstid var 3,08 ($\pm 0,28$) s^{-1} for normalsøvn og 2,93 ($\pm 0,22$) s^{-1} for søvndepriverte. Søvnighet målt ved Karolinska Sleepiness Scale ga tilsvarende utfall, der forsøkspersonene skåret høyere ved søvndeprivasjon ($Z=-3,883$, $p<0,001$), med gjennomsnittsskår på 4 ($\pm 1,41$) for normalsøvn og 6,75 ($\pm 1,29$) for søvndeprivert. Dette viser tydelig at forsøkspersonene var mer søvnige etter 2 netter med søvndeprivasjon enn etter 2 netter med normalsøvn.

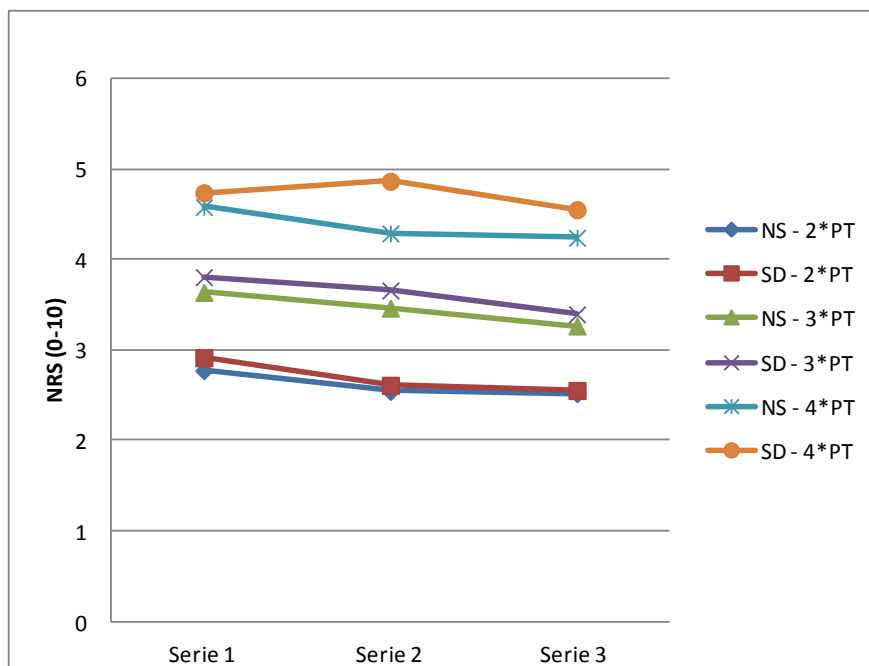
5.2 Subjektiv smerte (NRS)

Hovedeffekter av søvn, serie og stimulusintensitet, samt interaksjonen mellom søvn og serie, ble analysert. Gjennomsnittlige NRS-skåringer er vist i tabell 1 og figur 5 for alle betingelsene, og hovedeffekter av søvn er vist i figur 6.

Tabell 1. Deskriptiv statistikk. NRS-skår presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik for alle forsøkspersonene, ved de ulike søvnbetingelsene, stimulusintensiteter og serier.

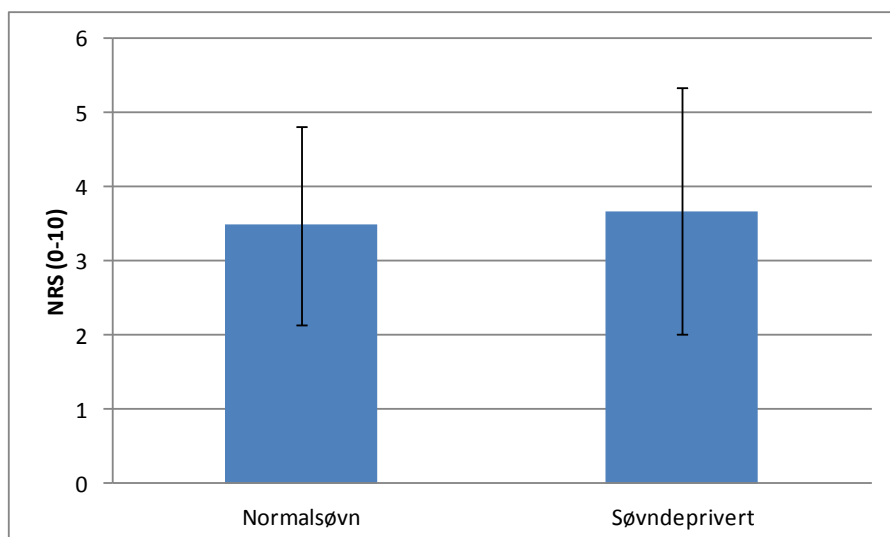
	Normalsøvn	Søvndeprivasjon
<u>Intensitet 2*PT</u>		
Serie 1	2,77 \pm 1,20	2,92 \pm 1,62
Serie 2	2,55 \pm 1,31	2,61 \pm 1,53
Serie 3	2,52 \pm 1,31	2,56 \pm 1,59
<u>Intensitet 3*PT</u>		
Serie 1	3,64 \pm 1,28	3,81 \pm 1,66
Serie 2	3,47 \pm 1,37	3,66 \pm 1,54
Serie 3	3,27 \pm 1,20	3,40 \pm 1,69
<u>Intensitet 4*PT</u>		
Serie 1	4,58 \pm 1,42	4,74 \pm 1,77
Serie 2	4,29 \pm 1,43	4,87 \pm 1,71
Serie 3	4,24 \pm 1,49	4,55 \pm 1,84

Smerteskår var signifikant forskjellig mellom de ulike intensitetene (2*PT, 3*PT og 4*PT) ($F(2; 374,0)=170,375$, $p<0,001$), der NRS-skår er økende ved høyere intensitet (se tabell 1; figur 6).



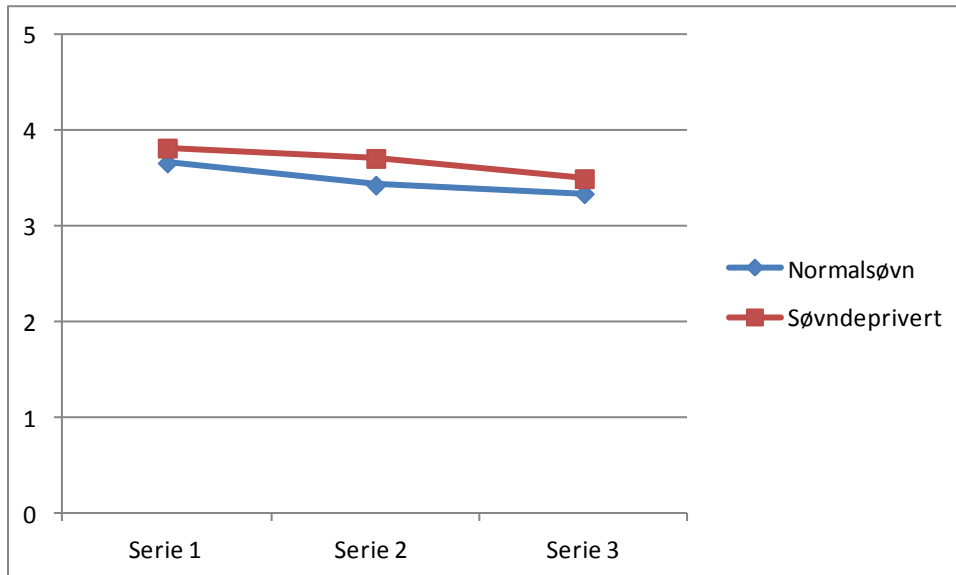
Figur 5. Gjennomsnittlig NRS-skår fordelt på de to søvnbetingelsene, normalsøvn (NS) og søvndeprivert (SD), stimulusintensiteter (x*PT) og serie.

Figur 6 viser gjennomsnittlig NRS-skår ved de to ulike forsøksbetingelsene, normalsøvn og søvndeprivert. Det var en 5,7 % høyere smerteskår (NRS) etter søvndeprivasjon sammenliknet med etter normalsøvn ($F(1; 374,0) = 5,569, p = 0,019$).



Figur 6. Gjennomsnitt ± standardavvik av NRS-skår for alle forsøkspersonene (n=22), over alle serier og intensiteter, ved de to ulike søvnbetingelsene.

Analysene viste lavere smerteskår ved økende serie ($F(2; 374,0)=4,890$, $p=0,008$), altså en habituerings effekt, se tabell 1 og figur 7. Forskjellen var kun signifikant mellom serie 1 og 3 ($p = 0,002$), ikke mellom serie 1 og 2 ($p = 0,099$) eller mellom serie 2 og 3 ($p = 0,143$).



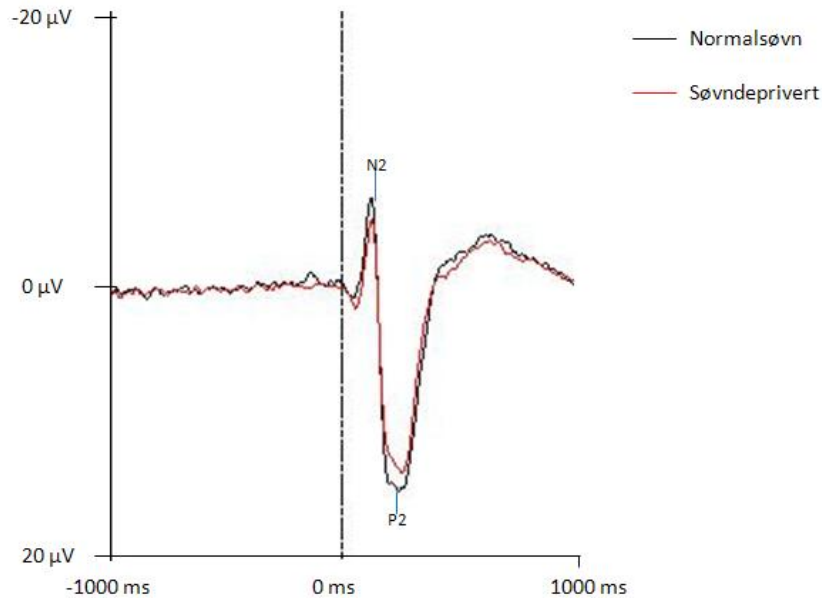
Figur 7. Gjennomsnittlig NRS-skår for alle intensiteter fordelt på serie. NRS-skår habituerer for økende serie, men habitueringen er ikke forskjellig mellom søvnbetingelsene ($p = 0,788$).

For å undersøke om habituerings effekten varierte med søvnbetingelse ble sammenhengen mellom søvn og serie analysert, dvs. interaksjonen søvn*serie ble lagt til i modellen i tillegg til hovedeffektene søvn, serie og intensitet. Analysene viste ingen forskjell i habituering mellom de ulike søvnbetingelsene ($F(2; 374,0) = 0,239$, $p = 0,788$), (se figur 7).

Kort oppsummert vil stimuleringene oppleves mer smertefulle (NRS-skår) etter søvndeprivasjon enn etter normalsøvn. Ved økende serie viser de statistiske analysene en habituerings effekt på NRS-skår, der stimuleringene skåres lavere etter hver repetisjon. Habituerings effekten varierer ikke med søvnbetingelse. For alle subjektive smertemål sett under ett, viser analysene at NRS-skår øker tydelig ved økende stimulusintensitet.

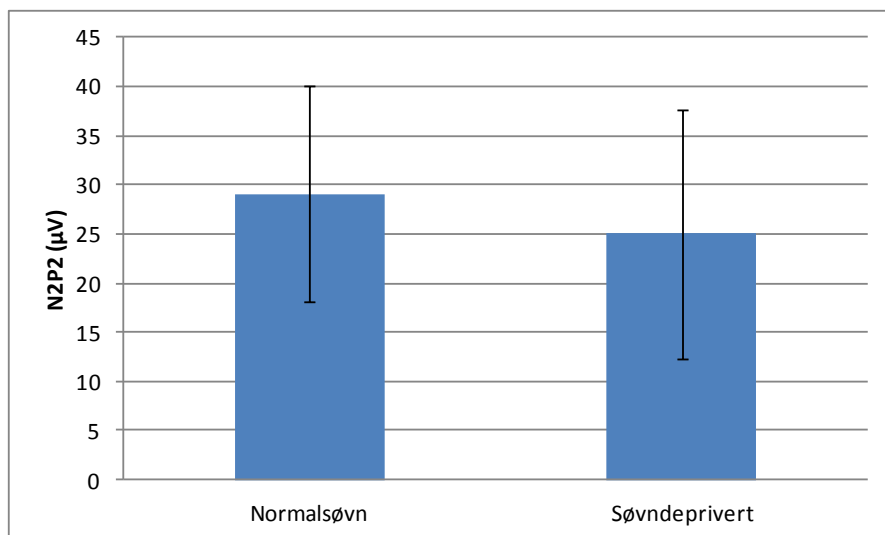
5.3 Elektrofysiologiske registreringer (N2P2)

Figur 8 viser et gjennomsnitt av alle kortikale responser fra elektrode Cz, med N2 og P2 markert, for alle forsøkspersoner fordelt på de to søvnbetingelsene.



Figur 8. Gjennomsnittlig kortikal respons fra elektrode Cz, for alle forsøkspersoner, for alle serier og intensiteter. N2 og P2 er definert som henholdsvis den mest negative og positive amplitude i intervallene.

Figur 9 viser hvordan gjennomsnittlig N2P2 varierer med søvn. Videre i teksten beskrives hovedeffekter av søvnbetingelse, serie og stimulusintensitet, samt interaksjonen mellom søvn og serie. Dette er vist i figur 10 og 11.



Figur 9. Gjennomsnitt ± standardavvik av N2P2 fra Cz for alle EEG-registreringer, over alle serier og intensiteter, ved de to ulike søvnbetingelsene.

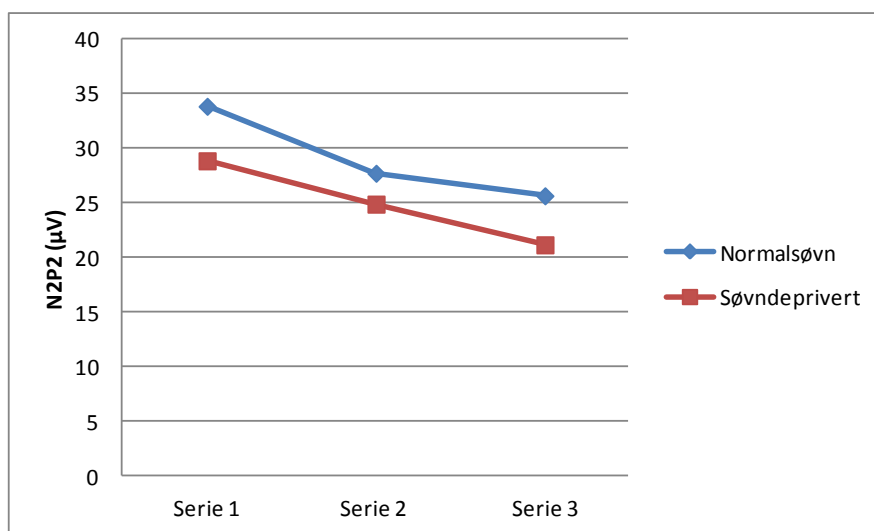
De kortikale responsene (N2P2) var signifikant mindre ved søvndeprivasjon enn ved normalsøvn ($F(1; 349,877) = 19,250, p < 0,001$). Reduksjonen var på ca 11,3 % i gjennomsnitt (Se figur 9).

Det var en tydelig habituerings-effekt på N2P2. For seriene 1-3 viste de kortikale responsene seg å reduseres signifikant med serie ($F(2; 347,031) = 42,202, p < 0,001$) (se tabell 2 og figur 10).

Tabell 2. Deskriptiv statistikk. N2P2 presentert som gjennomsnitt \pm standardavvik for alle EEG-registreringer (n=41), ved de ulike søvnbetingelser, stimulusintensiteter og serier.

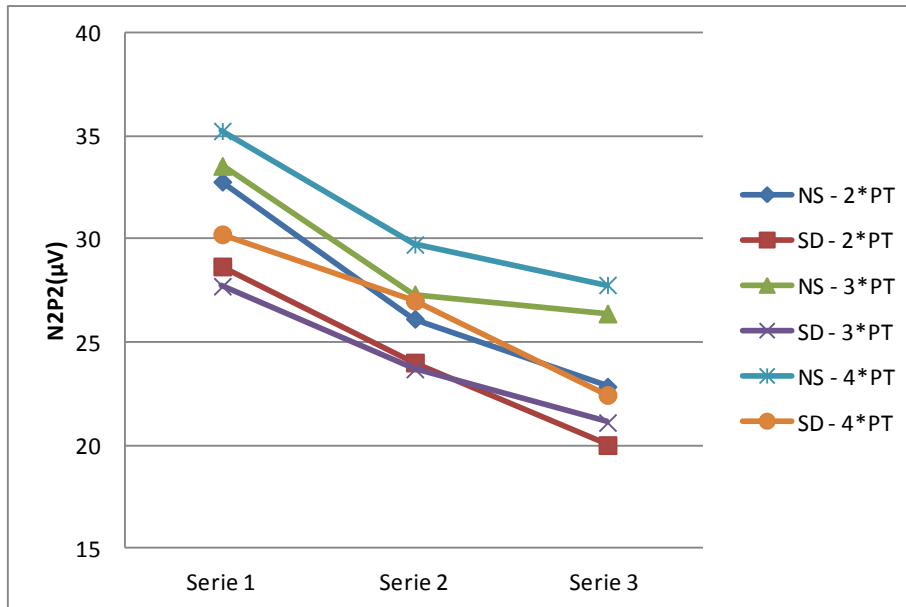
	Normalsøvn	Søvndeprivert
<u>Intensitet 2*PT</u>		
Serie 1	32,80 \pm 12,86	28,69 \pm 14,21
Serie 2	26,14 \pm 10,94	24,02 \pm 12,64
Serie 3	22,85 \pm 8,83	20,01 \pm 9,46
<u>Intensitet 3*PT</u>		
Serie 1	33,57 \pm 12,18	27,73 \pm 14,43
Serie 2	27,33 \pm 10,82	23,70 \pm 12,27
Serie 3	26,40 \pm 10,95	21,10 \pm 11,71
<u>Intensitet 4*PT</u>		
Serie 1	35,26 \pm 12,28	30,24 \pm 14,42
Serie 2	29,75 \pm 9,68	27,02 \pm 13,62
Serie 3	27,79 \pm 10,62	22,44 \pm 11,34

Habituerings-effekten var ikke avhengig av søvn ($F(2; 347,031) = 0,839$, $p = 0,433$), det vil si at habitueringen ikke var forskjellig mellom de to ulike søvnbetingelsene (se figur 10).



Figur 10. Gjennomsnittlig kortikal respons (N2P2(µV)) for alle intensiteter, fordelt på søvnbetingelse og serie.

Analysen viser et signifikant samsvar mellom økende stimulusintensitet og økende kortikal respons ($F(2; 347,031) = 6,157, p = 0,002$) (se tabell 2 og figur 10). Økningen i N2P2 var ikke signifikant mellom stimulusintensitet 2*PT og 3*PT ($p = 0,324$).



Figur 11. Gjennomsnittlig kortikal respons (N2P2 (µV)) for de to søvnbetingelsene, normalsøvn (NS) og søvndeprivert (SD), for de ulike stimulusintensitetene (x*PT) fordelt på serie.

N2P2 reduseres signifikant ved søvndeprivasjon, habituerer signifikant med serie og øker signifikant med økende stimulusintensitet. N2P2 habituerer ikke forskjellig avhengig av søvnbetingelse.

6.0 DISKUSJON

6.1 Oppsummering av hovedfunn

For denne studien var det satt to hovedmål; å se om to ulike søvnbetingelser ga endringer i subjektiv smerterapportering (NRS) og sensorisk fremkalte kortikale responsers (N2P2) ved smertefull eksperimentell elektrisk stimulering.

En grunnleggende forutsetning for å vurdere disse endringene, var at forskjellen mellom de to ulike søvnbetingelsene var fremtredende. Dette ble vurdert ved hjelp av PVT og Karolinska Sleepiness Scale som begge viste en signifikant forskjell mellom de to søvnbetingelsene.

Resultatene viser at subjektiv smerteopplevelse, skåret med NRS, er høyere etter to netter med søvndeprivasjon. En habituering til smertefulle stimuli sees ved begge søvnbetingelser, og graden av habituering er ikke ulik mellom disse. Videre var den subjektive smerteopplevelsen signifikant høyere ved økt stimulusintensitet.

For de sensorisk fremkalte kortikale responsene, N2P2-responsene, ses også en signifikant forskjell mellom søvnbetingelsene. Her er de kortikale responsene lavere etter to netter med søvndeprivasjon enn etter to netter med normalsøvn. Habitueringen ved økende serie er også her signifikant, men ikke avhengig av søvnbetingelse. N2P2 er, i likhet med NRS, økende ved økende stimulusintensitet.

6.2 Diskusjon av metode

6.2.1 Metode for smertefull stimulering

Metode for eksperimentell smertesimulering i dette forsøket var elektrisk intraepidermal stimulering. Ifølge Jensen et al. (2009) er elektrisk stimulering den mest anvendte metoden for smertefull stimulering, og metoden gir god kontroll over intensitet og varighet av smertefulle stimuleringer. I vårt forsøk har en en-pins elektrode (0,2 mm platinatråd, 0,4 mm lengde), modifisert etter elektrode beskrevet av Klein et al. (2004) anvendt for smertefull elektrisk stimulering, og Inui et al. (2002) viser at denne metoden i hovedsak aktiverer nociseptive A δ -fibre. Elektrisk smertestimulering er en metode for eksperimentell stimulering som er enkelt repeterbar, og har vist seg å ha relativt lik sensitivitet mellom individer (Gracely 2006).

Selv om metoden kan gi en reseptorutmatting grunnet gjentatt stimulering av samme nociseptive område, gir den en eksperimentell kontroll man ikke ville kunne oppnå ved

anvendelse av andre metoder som kjemisk smertestimulering og varmestimulering ved bruk av termode (Kakigi et al. 2005; Meyer et al. 2006).

6.2.2 Metode for søvndeprivasjon

I forskningen benyttes flere ulike metoder for søvndeprivasjon, total- eller delvis søvndeprivasjon (Haack et al. 2007; Onen et al. 2001; Smith et al. 2007), eller deprivasjon av ulike søvnstadier (Lentz et al. 1999; Onen et al. 2001). De overnevnte studiene fant signifikante forskjeller i søvnighet, uavhengig av metode for søvndeprivasjon. Flere studier utført på søvndepriverte forsøkspersoner har hatt en større grad av eksperimentell kontroll, enn dette forsøket, ved at forsøkspersonene har vært under oppsikt hele perioden (Haack et al. 2007; Tomasi et al. 2009). Forsøkspersonene i dette studiet har sovnet hjemme, og antatt søvnlengde har vært basert på selvrapporing. Dette kan være en kilde til underrapportering av søvn, men da PVT og Karolinska Sleepiness Scale gir signifikante resultater på økt søvnighet, er det allikevel ingen grunn til å anta at dette utgjør en stor feilkilde i vår studie.

6.2.3 Studiedesign

Dette eksperimentelle studiet ble gjennomført med et repetert design, der hver forsøksperson fungerte som sin egen kontroll. Et within-subject design er hensiktsmessig for å redusere eventuell feilvarians grunnet individuelle faktorer (Bjørndal & Hofoss 2004). Sammenlignet med en between-subject design, der to ulike grupper sammenlignes, vil man ha redusert antallet konfunderende variable og således få en mer robust statistisk analyse (Field 2009). Arendt-Nielsen (2009) påpeker også at et repetert design vil være særlig nyttig når smerteperspsjon og –modulering skal undersøkes eksperimentelt.

For dette forsøket ble et within-subject design vurdert som hensiktsmessig, men ved anvendelse av repeterte design finnes det en risiko for overføringseffekter.

Overføringseffekter er en feilkilde som oppstår ved at forsøkspersonenes erfaring fra en betingelse overføres til den neste, og vil kunne påvirke forsøkspersonenes respons (Field 2009).

I dette studiet anses faren for overføringseffekter som liten, da dette er motbalansert ved at rekkefølgen for søvnbetingelse er tilfeldig trukket, og intensiteten på de smertefulle elektriske stimuleringene er pseduorandomisert. Kun en forsøksperson i utvalget (n=23) valgte å trekke seg fra studiet underveis.

6.2.4 Validitet og reliabilitet

Relevans og pålitelige resultater er overordnede mål innen forskning, og om dette brukes henholdsvis begrepene validitet og reliabilitet. Validitet er knyttet til hvor godt data representerer fenomenet man ønsker å undersøke, om man fremstiller en reell forskjell eller sammenheng (Johannessen et al. 2010). Validiteten er truet av systematiske og tilfeldige feil, samt konfunderende faktorer (Bjørndal & Hofoss 2004).

Instruksjon, informasjon og akklimatisering i laboratoriet er av avgjørende betydning for validiteten av psykofysiologiske målinger (Arendt-Nielsen 2009; Gracely 2006). For å unngå systematiske feil var det utarbeidet en forsøksprotokoll for studiet. Forsøkspersonene fikk i forkant av pretest tilsendt et informasjonsskriv, for å sikre at informasjon om forsøket var lik for alle deltakere. Forsøksleder var den samme ved alle testdager, og den utarbeidede forsøksprotokollen ble fulgt under testdagene. Alle forsøkspersoner var blindet for studiets hypotese, og den interne validiteten vurderes som god.

Grunnet studiets tidsmessige begrensning er det i dette studiet ikke kontrollert for konfunderende faktorer som kan virke inn på menneskers smertepersepsjon, blant annet motivasjon, oppmerksomhet, emosjonell status og psykologisk profil. Kvinner har en tendens til å skåre eksperimentell smerte høyere enn menn (Neziri et al. 2011), og rapportering av smerte er økende ved alder (Eriksen et al. 2003; Neziri et al. 2011). Spredningen i alder i vårt utvalg var relativt lav. Dette er av betydning for generalisering, men alder anses dermed ikke som en konfunderende faktor i dette studiet. Fordelingen mellom kvinner (n=14) og menn (n=8) er ikke lik, og dette kan ha påvirket resultatene.

Hypertensjonsrelatert hypoalgesi, redusert smertefølsomhet grunnet forhøyet blodtrykk kan være en konfunderende faktor i studier av endogene smertehemmende mekanismer (Nilsen et al. 2010). Måling av hvileblodtrykk gjennomført under pretest viser at alle forsøkspersonene var normotensive.

Ekstern validitet er definert som resultatets overførbarhet, hvorvidt det kan generaliseres ut ifra resultatene (Bjørndal & Hofoss 2004). I dette studiet er forsøkspersonene friske og selvselekterte, uten kroniske smerter. Ifølge Nasjonalt Folkehelseinstitutt (2010) lider 30 % av den voksne befolkningen i Norge av kroniske smerter. Man kan derfor stille seg spørsmål om hvorvidt utvalget i denne studien representerer den generelle populasjonen. Ifølge Arendt-Nielsen (2009) er forskning på friske forsøkspersoner en forutsetning for basal smerteforskning, men man vil dermed ha vanskeligheter for å generalisere sine funn opp mot

smerteplager i befolkningen. Generaliseringen vil i tillegg gjøres problematisk ved at utvalget i dette studiet er relativt lite (n=23), og sannsynligheten dermed større for at de ikke representerer den generelle populasjonen.

Reliabilitet viser til påliteligheten av data, og er et uttrykk for nøyaktighet ved innsamling av data og databearbeiding (Johannessen et al. 2010). Reliable måleinstrumenter er dermed en forutsetning for reliable resultater. Smerte ved elektriske smertefulle stimuli ble i dette forsøket skåret ved bruk av NRS, som anses som et pålitelig måleinstrument for subjektiv smerterapportering (Williamson & Hoggart 2005). Registrering av N2P2 ble utført med standardisert utstyr, godkjent for bruk til forskningsformål. Elektrisk stimulering er en reliabel metode for smertestimulering, da den gir god eksperimentell kontroll over faktorer som intensitet og varighet av de smertefulle stimuli (Gracely 2006).

Databearbeiding av EEG-registreringer ble utført ved hjelp av automatiske filtreringer og semiautomatiske analyser med subjektiv utvelgelse. Flere registreringer ble valgt bort grunnet artefakter i den subjektive utvelgelsen, enn det den semiautomatiske analysen detekterte. Dette anses dermed ikke som en feilkilde i dette studiet.

Gjennomsnittsberegninger av fremkalte kortikale responser registrert med EEG er en utbredt metode for å redusere støy og produsere mer håndterbare data, men metoden medfører en risiko for å miste verdifull informasjon om de fremkalte responsene (Lopes da Silva 2011). Informasjon om jitter, variasjon i latenstid for de enkelte kortikale responsene i gjennomsnittet, vil falle bort (Quiroga & Garcia 2003).

6.3 Diskusjon av resultater

Mouraux og Iannetti (2009) fant at informasjonen i fremkalte kortikale responser ikke var relatert til smerte, men et resultat av nyhetsverdien i sensoriske, visuelle og auditive stimuleringer. Deres funn gir imidlertid ingen grunn til å stille spørsmålstegn ved nytteverdien av fremkalte kortikale responser, i vårt forsøk kalt N2P2, for å utvide kunnskapen om smertesystemet gjennom eksperimentelle smerteforsøk. De sensorisk fremkalte kortikale responsene kan være nyttige til å avdekke feil i sensorisk transmisjon, men er sensitive for kognitive faktorer (García-Larrea et al. 1997). Greffrath et al. (2007) påpeker at kortikale responser kan brukes til å undersøke funksjonen av det afferente nociseptive systemet.

Smith og Haythornthwaite (2004) viser i sin sammenligningsstudie, at delvis søvndeprivasjon fører til økt sensitivitet for nociseptive stimuli. Våre resultater viser også en signifikant økning av NRS-skår ved delvis søvndeprivasjon. Flere studier kan vise til lignende resultater. Edwards et al. (2008) fant i sin epidemiologiske studie at søvnlengde er en predikator for opplevd smerte påfølgende dag. 3 netters søvndeprivasjon førte til en økning av spontan smerte i forsøket til Smith et al. (2007). Tiede et al. (2010) viste en 30 % økning av subjektiv smerte (VAS) ved laserstimulering, etter 1 natt delvis søvndeprivasjon. Denne økningen er noe høyere enn våre funn, som viser en økning i NRS på 5,7 % etter 2 netter med 50 % søvndeprivasjon. Den økte NRS-skåren ved søvndeprivasjon kan ikke forklare hvilket nivå i smertesystemet (perifert, spinalt eller kortikalt) økningen kan tilskrives. Årsakene til en større økning av subjektiv smerteskår ved søvndeprivasjon i forsøket til Tiede et al. (2010) enn i vårt forsøk er uklare, men forskjellene kan muligens tilskrives ulikheter i utvalg og eksperimentell protokoll. Vår studie hadde en skjevfordeling i utvalget (n=22) med en overvekt av kvinner, der Tiede et al. (2010) hadde et mindre utvalg (n=10), men en stor overvekt av menn (n=8). Tiede et al. (2010) brukte laserstimulering, der stimuli hadde en varighet på 3000 μ s og subjektiv smerte ble skåret samlet for 20 smertefulle stimuleringer. Vår studie brukte elektriske stimuleringer av 500 μ s varighet, der NRS ble skåret for hvert stimulus. Lengre varighet og skåring av smerte for flere stimuleringer samlet kan ha ført til en større økning i smerteopplevelse ved søvndeprivasjon. Ulike modaliteter for smertestimulering kan påvirke ulike smertefibre og dermed føre til ulik subjektiv smerteopplevelse.

Søvndeprivasjon og forstyrrelser er assosiert med mentale endringer, som redusert humør og irritabilitet, noe flere studier viser at har en sammenheng med økt smerterapportering (Breivik et al. 2006; Sivertsen et al. 2009). Man kan derfor spekulere i om økning av NRS ved søvndeprivasjon i dette studiet er et resultat av negative mentale endringer. Haack og Mullington (2005) fant imidlertid i sin eksperimentelle studie at økning i subjektive smertepager ikke var et resultat av negative sinnstilstander som følge av 50 % søvndeprivasjon. Negative endringer i sinnstilstand er dermed trolig ikke tilstrekkelig til å forklare økningen i NRS-skår ved søvndeprivasjon i vår studie.

Resultater for de ulike søvnbetingelsene viser at NRS er høyere ved søvndeprivasjon enn normalsøvn, mens N2P2 er redusert med 11,3 % etter netter med søvndeprivasjon. Dette er resultater som stemmer overens med funnene til Tiede et al. (2010), som fant en noe høyere reduksjon i N2P2 (34 %). Det er store forskjeller i bearbeiding av data, der gjennomsnitt av kortikale responser i Tiede et al. (2010) sitt forsøk er beregnet ut fra 80 responser, er våre

resultater beregnet på gjennomsnitt av 10 responser. Metoder for statistisk analyse er også ulike.

Siden N2P2 ikke er forhøyet ved søvndeprivasjon kan økningen i NRS-skår sannsynligvis ikke skyldes en sensorisk forsterkning, altså et forsterket signal i de tilførende smertebanene, men snarere en postprosessering av nociseptive input. Tiede et al. (2010) antyder at denne divergensen mellom subjektiv smerteskår og sensorisk fremkalte kortikale responser skyldes intrakortikale prosesser der forsøkspersonene får en nedsatt evne til å ivareta(hemme) smerte når de er søvndepriverte, altså at smertehemming i de nedadgående banene fra PAG er redusert. Resultatene kan også tyde på at forsøkspersonene har vanskeligere for å frigjøre seg fra smerte ved søvndeprivasjon der intrakortikale emosjonelle prosesser bidrar til en forsterkning av smerteopplevelsen.

Denne reduksjonen av sensorisk fremkalte kortikale responser er noe få studier har vist tidligere. Tomasi et al. (2009) viste en til redusert stimulusrelatert aktivitet i thalamus etter ett døgn total søvndeprivasjon av forsøkspersoner, noe som kan forklare våre funn av redusert N2P2 ved søvndeprivasjon. Økt jitter kan også være en mulig forklaring på den reduserte N2P2-responsen ved søvndeprivasjon (Bromm & Treede 1987).

Ved økende intensitet av eksperimentelle smertestimuli, har økt subjektiv smerteopplevelse vist seg å korrelere med økning av fremkalte kortikale responser i flere studier (García-Larrea et al. 1997; Greffrath et al. 2007). Dette er resultater vår studie bekrefter, der vi fant hovedeffekter av at økning i stimulusintensitet ga signifikant økning i NRS og N2P2. Dette antyder at sensorisk fremkalte kortikale responser er et nevrofysiologisk korrelat til smertepersepsjon, der altså økt intensitet av nociseptiv informasjon oversettes til økt smertepersepsjon.

Habituering er en naturlig respons, som forhindrer vårt smertesystem å bli overeksponert for alle typer stimuli. Redusert habituering av smerte, altså liten eller ingen habituering, kan tyde på at det smertehemmende systemet fungerer dårligere, noe de de Tommaso et al. (2005b) fant i sin studie av migrenepasienter. Få studier har undersøkt sammenhengen mellom søvn og habituering til smertefulle stimuli. Det var derfor svært interessant å undersøke om økt smertepersepsjon ved søvndeprivasjon kan tilskrives redusert habituering.

Habituering vises for både smerteskår (NRS) og kortikale responser (N2P2). Analysen av habituering for de ulike søvnbetingelsene ga ingen signifikante resultater for NRS eller N2P2,

som altså betyr at habitueringen av NRS og N2P2 er lik for begge søvnbetingelsene. Dette indikerer at det smertemodulerende systemet ikke påvirkes av redusert søvn, under betingelsene gitt i vårt forsøk.

Oppholdet mellom hver serie av elektriske stimuli var i vår studie 2 minutter. I følge Meyer et al. (2006), kan det ta opptil 10 minutter for nociseptorene å nullstilles etter stimuli, og habitueringen våre resultater viser, kan dermed muligens delvis tilskrives reseptorutmattelse (Greffrath et al. 2007). For å unngå muligheten for reseptorutmattelse, kunne område for applisering av elektriske smertefulle stimuli vært endret mellom hvert stimulus, som i forsøkene til Greffrath et al. (2007) og de Tommaso et al. (2005b).

Grunnet studiets tidsbegrensning er noen analyser som kunne gitt utfyllende informasjon om sammenhengen mellom søvn og smerte utelatt. Dersom N2P2 ble inkludert som et kovariat under analysen av NRS, kunne dette eventuelt vist en samvariasjon i NRS og N2P2. Denne studien har heller ikke tatt kjønn med som et kovariat i analysene, noe som kunne avdekket forskjeller i smertepersepsjon og kortikale responser mellom kjønn.

6.4 Klinisk relevans

Hvorvidt funn fra eksperimentelle smertestudier kan være av relevans for klinisk bruk er omdiskutert (Gracely 2006). Innen den eksperimentelle smerteforskningen, også i vår studie, er smertefulle stimuli kortvarige og forsøkspersoner friske og frivillige. Kroniske smerter er ofte assosiert med langvarige smerteplager (Jensen 2009), der smertene gir store ringvirkninger for menneskers daglige aktiviteter, sosiale liv og arbeidsliv (Breivik et al. 2006). Den eksperimentelle smerten vil dermed ikke kunne reprodusere de negative psykososiale komponenter ved kroniske smerter, som er en viktig faktor i menneskers smertepersepsjon (Fields et al. 2006).

Søvndeprivasjon i en eksperimentell setting har vist seg til å føre til økt smerterapportering i flere studier (Edwards et al. 2008; Haack & Mullington 2005; Smith et al. 2007). For mennesker som lider av søvnforstyrrelser og søvndeprivasjon, kan plagene vare i uker, måneder og år (Lautenbacher et al. 2006). Søvndeprivasjon av kort varighet, slik den er gjennomført i dette studiet, vil dermed ikke kunne relateres direkte til kliniske søvnforstyrrelser.

Grunnlaget for å generalisere funn fra denne studien til klinisk vurdering av mennesker med søvnforstyrrelser og kroniske smerter er dermed noe begrenset. Fordelen med eksperimentelle

smertestudier er imidlertid at de systematisk og differensiert kan undersøke spesifikke smertemekanismer, og smertediagnostikk og behandling er i økende grad basert på underliggende smertemekanismer (Arendt-Nielsen 2009).

Da smertetilstander i befolkningen er svært utbredt (Ihlebak & Lærum 2004), og deler av dette trolig kan relateres til søvnforstyrrelser (Mork & Nilsen 2012; Smith & Haythornthwaite 2004) vil grunnleggende kunnskap om nevrofysiologiske faktorer som bidrar til økt smerteopplevelse ved søvndeprivasjon kunne bidra til positiv utvikling innen forebygging, utredning og behandling av smerteplager. Således vil våre funn kunne ha en nytteverdi i forebyggende og helsefremmende arbeid, med gevinst for samfunn og enkeltindivider.

7.0 KONKLUSJON

Denne studien viser at subjektiv smerteskår (NRS) øker signifikant etter 2 netter med søvndeprivasjon, mens de sensorisk fremkalte kortikale responser (N2P2) er signifikant redusert. Dette er resultater få andre har funnet tidligere og selv om årsakene til denne divergensen er uklare, kan det tyde på en redusert smertemodulering i de nedadgående smertebanene.

Resultatene i dette studiet viser habituering av NRS og N2P2, som er lik for begge søvnbetingelser. Det gir grunnlag for å avkrefte vår hypotese om at habituering er redusert ved søvndeprivasjon.

Forskjellene mellom menn og kvinner er ikke klarlagt, og analyser som behandler N2P2 som et kovariat for smerte ville sannsynligvis gi en klarere forståelse for hvilken betydning de kortikale responsene har for smerteopplevelse. I tillegg til det overnevnte, ved fremtidige studier bør tid mellom serier økes, for å kunne utelukke utmattelse i perifere nociseptorer som en årsak til habituering.

Basal smerteforskning er avgjørende for korrekt utredning og behandling av smertelager, og økt kunnskap om sammenhengen mellom søvn og smerte vil kunne bidra til å forebygge smerter. Følgelig kan denne studien være et bidrag til kunnskapen som kan ha en nytteverdi for enkeltmennesker og samfunnet, og dermed bidra til en bedre helse for befolkningen.

8.0 LITTERATUR

- Arendt-Nielsen, L. (2009). Måling af smerter. I: Arendt-Nielsen, L. (red.) *Smerter: baggrund, evidens og behandling*, s. 35-51. København: FADL's Forlag.
- Basner, M. & Dinges, D. F. (2011). Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep*, 34 (5): 581-591.
- Bjørndal, A. & Hofoss, D. (2004). *Statistikk for helse- og sosialfagene*. Oslo: Gyldendal akademisk. 269 s. : ill. s.
- Brattberg, G., Thorslund, M. & Wikman, A. (1989). The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain*, 37 (2): 215-222.
- 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*, 125 (17): 2370-2373.
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet*. Oslo: Universitetsforlaget. 646 s. : ill. s.
- Bromm, B. & Treede, R. D. (1987). Human cerebral potentials evoked by CO2 laser stimuli causing pain. *Experimental Brain Research*, 67 (1): 153-162.
- Bromm, B. & Lorenz, J. (1998). Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 107 (4): 227-253.
- Craft, R. M. (2007). Modulation of pain by estrogens. *Pain*, 132 Suppl 1: 3-12.
- de Tommaso, M., Libro, G., Guido, M., Losito, L., Lamberti, P. & Livrea, P. (2005a). Habituation of single CO2 laser-evoked responses during interictal phase of migraine. *The journal of headache and pain*, 6 (4): 195-198.
- de Tommaso, M., Lo Sito, L., Di Fruscolo, O., Sardaro, M., Pia Prudenzano, M., Lamberti, P. & Livrea, P. (2005b). Lack of habituation of nociceptive evoked responses and pain sensitivity during migraine attack. *Clinical neurophysiology*, 116 (6): 1254-64.
- Den norske legeforening. (2009). Retningslinjer for smertelindring. *Retningslinjer og handlingsprogrammer: anesthesiologi og smertebehandling*. Oslo: Den norske legeforening. 44 s.
- Edwards, R. R., Almeida, D. M., Klick, B., Haythornthwaite, J. A. & Smith, M. T. (2008). Duration of sleep contributes to next-day pain report in the general population. *Pain*, 137 (1): 202-207.
- Eriksen, H. R., Svendsrod, R., Ursin, G. & Ursin, H. (1998). Prevalence of subjective health complaints in the Nordic European countries in 1993. *The European Journal of Public Health*, 8 (4): 294-298.

- Eriksen, J., Jensen, M. K., Sjøgren, P., Ekholm, O. & Rasmussen, N. K. (2003). Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain*, 106 (3): 221-228.
- Field, A. (2009). *Discovering statistics using SPSS: (and sex and drugs and rock 'n' roll)*. Los Angeles: SAGE. XXXIII, 821 s. : ill. s.
- 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. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Fillingim, R. B. & Ness, T. J. (2000). Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24 (4): 485-501.
- 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): 447-85.
- Forskningsetikkloven. (2007). *Lov om behandling av etikk og redelighet i forskning*. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdataba.no/all/tl-20060630-056-0.html#4> (lest 23.04.2013).
- Fredheim, O. M. S., Skurtveit, S., Breivik, H. & Borchgrevink, P. C. (2010). Increasing use of opioids from 2004 to 2007 – Pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *European Journal of Pain*, 14 (3): 289-294.
- García-Larrea, L., Peyron, R., Laurent, B. & Mauguière, F. (1997). Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *NeuroReport*, 8 (17): 3785-3789.
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27 (8): 729-737.
- 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. 267-289. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.
- Greffrath, W., Baumgartner, U. & Treede, R. D. (2007). Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain*, 132 (3): 301-11.
- Hasselström, J., Liu-Palmgren, J. & Rasjö-Wrååk, G. (2002). Prevalence of pain in general practice. *European Journal of Pain*, 6 (5): 375-385.
- Heier, M. S. & Wolland, A. M. (2005). *Søvn og søvnforstyrrelser*. Oslo: Cappelen akademisk forlag. 376 s. : ill. s.
- Heier, M. S. & Wolland, A. M. (2011). *Søvn og døgnrytme*. Oslo: Cappelen Damm akademisk. 99 s. : ill. s.
- Holst, H., Arendt-Nielsen, L., Mosbech, H. & Elberling, J. (2011). Increased Capsaicin-induced Secondary Hyperalgesia in Patients With Multiple Chemical Sensitivity. *The Clinical Journal of Pain*, 27 (2): 156-162 10.1097/AJP.0b013e3181f9d60c.

- Haack, M. & Mullington, J. M. (2005). Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *Pain*, 119 (1–3): 56-64.
- Haack, M., Sanchez, E. & Mullington, J. M. (2007). Elevated Inflammatory Markers in Response to Prolonged Sleep Restriction Are Associated With Increased Pain Experience in Healthy Volunteers. *SLEEP*, 30 (9): 1145-1152.
- Ihlebaek, C., Eriksen, H. R. & Ursin, H. (2002). Prevalence of subjective health complaints (SHC) in Norway. *Scandinavian Journal of Public Health*, 30 (1): 20-29.
- Ihlebaek, C. & Lærum, E. (2004). Plager flest - koster mest. Muskel - skjelettlidelser i Norge. *Rapport Nasjonalt Ryggnettverk*. Oslo: Nasjonalt Ryggnettverk - Forskningsenheten/Formidlingsenheten.
- Inui, K., Tran, T. D., Hashiyama, M. & Kakigi, R. (2002). Preferential stimulation of Ad fibers by intra-epidermal needle electrode in humans. *Pain*, 96: 247-252.
- Jensen, N.-H. (2009). Den kroniske smertepatient. I: Arendt-Nielsen, L. (red.) *Smertesmerter: baggrund, evidens og behandling*, s. 337-348. København: FADL's Forlag.
- Jensen, T. S., Dahl, J. B., Arendt-Nielsen, L. & Bach, F. W. (2009). Smertefysiologi. I: Arendt-Nielsen, L. (red.) *Smertesmerter: baggrund, evidens og behandling*, s. 19-33. København: FADL's Forlag.
- Jespersen, A., Amris, K., Graven-Nielsen, T., Arendt-Nielsen, L., Bartels, E. M., Torp-Pedersen, S., Bliddal, H. & Danneskiold-Samsoe, B. (2013). Assessment of Pressure-Pain Thresholds and Central Sensitization of Pain in Lateral Epicondylalgia. *Pain Medicine*, 14 (2): 297-304.
- Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2010). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode*. Oslo: Abstrakt. 436 s. : ill. s.
- Kaida, K., Takahashi, M., Akerstedt, T., Nakata, A., Otsuka, Y., Haratani, T. & Fukasawa, K. (2006). Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clinical neurophysiology*, 117 (7): 1574-1581.
- Kakigi, R., Inui, K. & Tamura, Y. (2005). Electrophysiological studies on human pain perception. *Clin Neurophysiol*, 116 (4): 743-63.
- Klein, T., Magerl, W., Hopf, H. C., Sandkuhler, J. & Treede, R. D. (2004). Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *The Journal of neuroscience*, 24 (4): 964-971.
- Lautenbacher, S., Kundermann, B. & Krieg, J. C. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Reviews*, 10 (5): 357-69.
- Lentz, M. J., Landis, C. A., Rothermel, J. & Shaver, J. L. (1999). Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol*, 26 (7): 1586-92.

- Lopes da Silva, F. H. (2011). Event-Related Potentials: General Aspects of Methodology and Quantification. I: Niedermeyer, E., Lopes da Silva, F. H. & Schomer, D. L. (red.) *Niedermeyer's electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, s. 923-934. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
- 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.
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: IASP Press. XV, 222 s. s.
- 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.
- Morin, C. M., Gibson, D. & Wade, J. (1998). Self-Reported Sleep and Mood Disturbance in Chronic Pain Patients. *The Clinical Journal of Pain*, 14 (4): 311-314.
- Mork, P. J. & Nilsen, T. I. L. (2012). Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis & Rheumatism*, 64 (1): 281-284.
- Mouraux, A. & Iannetti, G. D. (2009). Nociceptive laser-evoked brain potentials do not reflect nociceptive-specific neural activity. *Journal of neurophysiology*, 101 (6): 3258-3269.
- Nasjonalt Folkehelseinstitutt. (2010). Helsetilstanden i Norge. *Folkehelse rapport 2010*. Oslo: Nasjonalt Folkehelseinstitutt.
- Neziri, A. Y., Scaramozzino, P., Andersen, O. K., Dickenson, A. H., Arendt-Nielsen, L. & Curatolo, M. (2011). Reference values of mechanical and thermal pain tests in a pain-free population. *European Journal of Pain*, 15 (4): 376-383.
- Nielsen, C. S., Stubhaug, A., Price, D. D., Vassend, O., Czajkowski, N. & Harris, J. R. (2008). Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain*, 136 (1-2): 21-29.
- Nielsen, C. S., Staud, R. & Price, D. D. (2009). Individual Differences in Pain Sensitivity: Measurement, Causation, and Consequences. *The Journal of Pain*, 10 (3): 231-237.
- Nilsen, K. B., Flaten, M. A., Hagen, K., Matre, D. & Sand, T. (2010). Sentralnervesystemets mekanismer for smertehemming. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 130 (19): 1921-1924.
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, 6 (2): 97-111.
- Onen, S. H., Alloui, A., Gross, A., Eschallier, A. & Dubray, C. (2001). The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *Journal of Sleep Research*, 10 (1): 35-42.

- Ot. prp. nr 74 (2006-2007). (2007). *Om lov om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven)*. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet. 184 s.
- Pallant, J. (2010). *SPSS survival manual: a step by step guide to data analysis using SPSS*. Maidenhead: McGraw-Hill. XIV, 345 s. : ill. s.
- Prescott, S. A. (1998). Interactions between depression and facilitation within neural networks: updating the dual-process theory of plasticity. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 5 (6): 446-466.
- Quiroga, R. Q. & Garcia, H. (2003). Single-trial event-related potentials with wavelet denoising. *Clinical Neurophysiology*, 114 (2): 376-390.
- Riis, P. (2009). Smerte og lidelse. I: Arendt-Nielsen, L. (red.) *Smerter: baggrund, evidens og behandling*, s. 15-18. København: FADL's Forlag.
- Sivertsen, B., Krokstad, S., Overland, S. & Mykletun, A. (2009). The epidemiology of insomnia: associations with physical and mental health. The HUNT-2 study. *J Psychosom Res*, 67 (2): 109-16.
- Smith, M. T. & Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*, 8 (2): 119-132.
- Smith, M. T., Edwards, R. R., McCann, U. D. & Haythornthwaite, J. A. (2007). The Effects of Sleep Deprivation on Pain Inhibition and Spontaneous Pain in Women. *Sleep*, 30 (4): 494-505.
- Store Medisinske Leksikon. (2009). *-noci*: Store Norske Leksikon. Tilgjengelig fra: http://snl.no/sml_artikkel/noci (lest 02.05.2013).
- Tiede, W., Magerl, W., Baumgartner, U., Durrer, B., Ehlert, U. & Treede, R. D. (2010). Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain*, 148 (1): 36-42.
- Tomasi, D., Wang, R. L., Telang, F., Boronikolas, V., Jayne, M. C., Wang, G. J., Fowler, J. S. & Volkow, N. D. (2009). Impairment of attentional networks after 1 night of sleep deprivation. *Cerebral Cortex*, 19 (1): 233-40.
- Tracey, I. & Mantyh, P. W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, 55 (3): 377-391.
- Williamson, A. & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*, 14 (7): 798-804.
- Wittig, R. M., Zorick, F. J., Blumer, D., Heilbronn, M. & Roth, T. (1982). Disturbed Sleep in Patients Complaining of Chronic Pain. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 170 (7): 429-431.

WMA Declaration of Helsinki. (2008). *Ethical Principles for Medical Research Involving Human*

Subjects: World Medical Association, Inc. Tilgjengelig fra:

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (lest 23.04.2013).

Woolf, C. J. & Salter, M. W. (2006). Plasticity and pain: role of the dorsal horn. I: McMahon, S. B. & Koltzenburg, M. (red.) *Wall and Melzack's textbook of pain*, s. 91-105. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone.

Vedlegg 2 Forsøksprotokoll for testdager

ID		Dato og klokkeslett	
Filnr (fra tabell)		Betingelse (sett ring)	Normal / Søvndepriv.

Klargjøring av lab og PC-er (før FP ankommer)	OK
Slå på utstyr og PC-er	
<ul style="list-style-type: none"> • To skilletrafoer • Mørkerød dekoderboks (på toppen av skilletrafoer) • QuickAmp-forsterker (blå boks) • Mini-PC (brukernavn: forsok, ingen passord) • 2 lab-PCer (brukernavn: forsok / passord: abc123) • Sjekk at PC-klokker er synkronisert • SENSELab thermotester, trykk <i>Reset</i> etter oppstart • Elektrisk stimulator DS7A og kontrollenhet DG2A • Legg jordelektroder i kar med saltvann 	
Klargjøring av PC-er	
PC2. Start AcqKnowledge ved å klikke på snarveien 8-kanaler mal.gtl på skrivebordet (NY). Dette åpner en blank fil - lagring startes senere Start Exposure30 ved å klikke på snarveien på skrivebordet	
Mini-PC. Logg inn som bruker forsok (ingen passord). Sjekk at PC-mus er slått på	
Bærbar-PC Start bærbar PC (brukernavn: forsok / passord: abc123)	

Forsøkspersonen ankommer og føres direkte til laben.

Aktigraf-avmontering og informasjon

Kort repetisjon av hva som skal skje i forsøket. Bruk arket som viser oversikt over opplegget. Aktigraf-måleren tas av og søvnloggen tas i mot. Noter tidspunkt for mottak.

Måling av blodtrykk, utfylling av skjemaer

Blodtrykksmansjett (Dinamap) festes rundt en av overarmene. FP blir bedt om å fylle ut

- STAMI symptomskjema 14-dager
- Karolinska sleepiness scale

Etter 5 min gjøres tre blodtrykksmålinger.

Blodtrykk baseline	
Måling 1	/ mmHg
Måling 2	/ mmHg
Måling 3	/ mmHg

PVT

Klokkeslett ved oppstart_____

Start PVT-program på mini-PC. (STAMI PVT 2).

Nå skal du gjennomføre en reaksjonstidstest. Den skal gjøres på mini-PCen, som du får i fanget.

Gi personen PC-en.

Testen går ut på følgende:

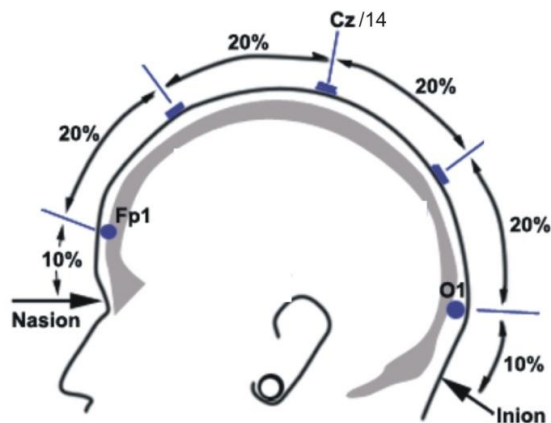
- På skjermen vises en rød bakgrunn med en lys ramme
- Med noen sekunders mellomrom dukker det opp hvite tall inni ramma
- Så snart du ser tallene trykker du mellomromtasten på PC-en
- Testen varer i 10 min
- Den kan nok virke lang og kjedelig, men det er viktig at du konsentrerer deg og gjør så godt du kan
- Har du noen spørsmål?

**Når testen er ferdig, klikk OK i dialogboksen for å bekrefte lagring.
Avslutt programmet.**

Vedlegg 2 Forsøksprotokoll for testdager

Montering av hette og elektroder	OK
Hetta settes på hodet og strammes under haka	
Juster hetta sideveis slik at midtlinja blir midt mellom ørene	
Mål avstanden naseon-inion og fyll inn <u>ideelle avstander</u> i figuren nedenfor	
Finn en optimal tilpasning av hetta ved å justere sideveis og fram og tilbake. Fyll inn <u>aktuelle avstander</u> i figuren. Kontrollér at elektrodene er tett inntil hodet, spesielt i nakken, bytt evt til en mindre hette. Når hetta sitter riktig strammes hakereima til	

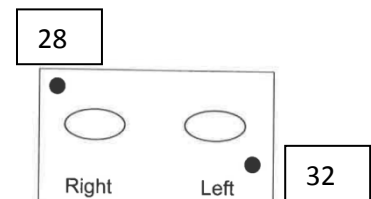
Naseon-inion Cm	Ideell Naseon-Cz (50 %) Cm	Hodeomkrets Cm
	Aktuell Naseon-Cz Cm	Valgt hette



Ideell Naseon-Fp1/2 (10%) Cm	Ideell Inion-Oz (10%) Cm
Aktuell Naseon-Fp1/2 Cm	Aktuell Inion-Oz Cm

Elektroder til øyebegvelser

Etter at resten av elektrodene er plassert: Sett **PO10**-elektroden (nr 28) 1 cm over kanten av høyre øye og **PO9**-elektroden (nr 32) 1 cm under kanten av venstre øye. Tapes til hette.



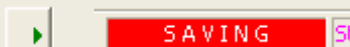
Elektroder til EKG

Sett tre EKG-elektroder på høyre kragebein (hvit), venstre ribbein (rød) og mage (svart). Elektrodene er antakelig tørket ut, så ta litt EEG-gel på de med en Q-tip.

Vedlegg 2 Forsøksprotokoll for testdager

Sprøyting av gel	
Gel trekkes opp i en 10-ml sprøyte påsatt plastikkanyle og sprøytes i alle 32 elektrodehullene, minus nr 17, 22, 28 og 32, hvor hvit elektrodepasta brukes/evt spritvask	
Sett elektroder på hetta. Se til at hvit boks er koblet til svart mini-USB-ledning. Slå på boksen og trykk på Z for å slå på impedansmålingen. Ref og GND først slik at dioder blir grønne. Fortsett med å manipulere til alle lysdiodene lyser grønt. Opplys om at sprøyting av gel vil innebære rubbing av hodebunnen som vil oppleves som noe ubehagelig.	
Koble grå flatkabel til Acticap-boks ved plugg merket 1-32	

Impedansmåling (NY)	
<ul style="list-style-type: none"> • Start programmet actiCAP control på PC1 • Påse at USB-kabel er koblet mellom PC1 og hvit boks 	
<ul style="list-style-type: none"> • Klikk på fanen <i>Impedance check</i> • Klikk <i>Impedance on</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> • Lukk actiCAP-programmet når impedansen er OK 	

Recorder	
PC1. Start Vision Recorder . Sjekk at actiCAP-32Ch-dagfinn-2-BA.rwksp står nede i høyre hjørne. Hvis ikke, velg File-> Open workspace og velg filen actiCAP-32Ch-dagfinn-2-BA.rwksp .	
Start visning av EEG ved å klikke på øyesymbolet øverst til venstre i Vision Recorder.	
Klikk på grønn pil for å starte lagring av EEG. Angi filnavn etter konvensjonen xxx-grim . Påse at lagresymbolet vises nederst i skjermbildet Notér tid ved start.	

Registrer grimaser	
Kontroller at EEG-signalene ser fornuftige ut.	
Gå gjennom lista med grimaser og registrer markører	
Markørliste LTP/ERP-forsøk <ol style="list-style-type: none"> 1. Snakker, for eksempel si navnet 2. Smil og vis tennene i 5 sek 3. Beveg tungen sidelengs noen ganger 4. Beveg tungen opp og ned noen ganger 5. Svelg 6. Lukk øynene 7. Åpne øynene 8. Blunke 5 ganger 	

Recorder	
Stopp EEG-lagring ved å klikke den røde firkanten  og deretter den røde S-en 	

Habitueringsforsøk

Klokkeslett ved oppstart _____

Overfør fra dag1-skjema

Arm som skal motta varmestimulering ("VARMEARM")	V / H
Arm som skal motta elektrisk og kuldestimulering ("ELEKTRISK ARM")	V / H

Montering av elektroder på underarmen	
Side: ELEKTRISK ARM	
Mål ut plassering og monter 1-pin-elektrode (i henhold til plastfolien fra forsøksdag 1)	
Monter jordelektrode rundt overarmen	
Koble grå ledninger mellom H/V-boksen og elektrodene (se tegning). Påse at H / V-vender står i riktig posisjon. Kun én utgang brukes.	

Recorder	Start visning av EEG ved å klikke på øyesymbolet øverst til venstre i Vision Recorder.	
Klikk på grønn pil for å starte lagring av EEG. Angi filnavn etter tabellen xxx-habit . Påse at lagresymbolet vises nederst i skjermbildet		
Notér tid ved start.	SAVING	

90 elektriske stimuleringer	OK
<p>"Du vil nå motta den første serien med 30 elektriske stimuleringer. Stimuleringene vil komme med noen sekunders mellomrom og vil variere i styrke. Etter hver stimulering skal du angi smerteintensiteten ved å si et tall mellom 0 og 10, som du øvde på tidligere. Mens stimuleringene pågår vil jeg at øynene skal være åpne og at du fokuserer på merket på veggen foran deg. Hvis du klarer å la være å blunke, særlig i perioden like etter stimuleringen er det fint."</p>	
Trekke skjema (sett ring) 1 / 2 / 3	

Lever stimuleringer i henhold til serie 1 på valgte skjema

2 min pause

"Du vil nå motta den andre serien med 30 elektriske stimuleringer"

Lever stimuleringer i henhold til serie 2 på valgte skjema

2 min pause

"Du vil nå motta den tredje serien med 30 elektriske stimuleringer"

Lever stimuleringer i henhold til serie 3 på valgte skjema

 Recorder	
Stopp EEG-lagring ved å klikke den røde firkanten  og deretter den røde S-en 	

Trykksmertemåling

Klokkeslett ved oppstart _____

Side: **DOMINERENDE SIDE** V / H

"Du vil nå motta tre trykkstimuleringer på den øverste delen av ryggen som vi også gjorde sist."

Be FP løsne klærne rundt halsen, slik at du kommer til. Mål ut avstanden mellom overgangen mellom C7 og bakre kant av akromion: ____ cm. Merk av 1/3 av avstanden fra C7.

Klargjør mini-PC med programmet Paindex.

- Slå på Wagner trykkalgometer og klikk **Send** på algometeret, påse at symboler blinker
- Klikk **Search sensors** i Paindex programmet på PC-en
- Når programmet er klart, klikk **Start**

"Nå skal du angi smerten på den kontinuerlige skalaen. I stedet for å angi et tall mellom 0 og 10 skal du markere smerten ved å skyve på en markør."

Gi VAS til forsøkspersonen og forklar/demonstrer.

"Akkurat idet du synes trykkstimuleringen blir smertefull begynner du å flytte markøren mot høyre. Etter hvert som smerten øker fortsetter du å flytte markøren. Du skal si stopp idet du flytter markøren forbi midten av skalaen. Da stopper jeg å trykke."

Har du noen spørsmål?"

Lagre filen ved å klikke Save.

Gjenta to ganger til med ca 1 min mellom hver test.

Vedlegg 2 Forsøksprotokoll for testdager

Impedansmåling (NY)	
<ul style="list-style-type: none"> • Lukk Vision Recorder helt ned • Start programmet actiCAP control på PC2 • Påse at USB-kabel er koblet mellom PC2 og hvit boks 	
<ul style="list-style-type: none"> • Klikk på fanen <i>Impedance check</i> • Klikk <i>Impedance on</i> 	
<ul style="list-style-type: none"> • Lukk actiCAP-programmet når impedansen er OK • Start Vision Recorder på nytt 	

"I neste del av forsøket skal vi registrere blodtrykket ditt. Det gjøres ved hjelp av en fingermansjett. Nå skal jeg sette på deg utstyret og stille inn blodtrykksapparatet."

Klargjøring og kalibrering av Finometer	
Trinn 1 – oppstart	
<ul style="list-style-type: none"> • Start Finometer på baksiden • klikk på knappen under Finometer Research <u>to ganger etter hverandre</u> • Påse at program Red er valgt • Klikk mark-knappen • Et skjermbilde skal nå vises med to tomme grafer 	
Trinn 2 – legg inn alder og kjønn	
<ul style="list-style-type: none"> • Legg inn kjønn, alder, høyde og vekt på FP under fanen Describe subject • Klikk knappen under Describe subject for å bekrefte hver innlegging 	
Trinn 3 – montering av mansjetter	
<ul style="list-style-type: none"> • Monter arm-mansjett på overarmen. Side: VARMEARM • Monter fingermansjett på langfingeren på samme side (sjekk størrelse) 	
Trinn 4 – nullstilling av høydemåler	
<ul style="list-style-type: none"> • Fest begge sensorer med borrelås på fingermansjett • Trykk på knappen under fanen Configure • Trykk pil venstre og deretter pil ned til Height er markert i rødt (under kolonnen Select xdr som også er markert i rødt) • Klikk mark • I det hvite Height-feltet til venstre skal det nå stå 0 cm • Flytt den runde sensoren opp til arm-mansjetten (fest med borrelås) 	
Trinn 5 – Physiological & RTF-cal	
<ul style="list-style-type: none"> • Trykk på knappen under fanen Physiological & RTF-cal • Påse at den røde rammen er til høyre, rundt R-T-F-cal (trykk evt pil høyre) • Trykk pil ned for å aktivere step • Trykk Start/stop • Vent til 'Ago 2' min vises (dvs det er 2 min siden du trykket start) • Påse at den røde rammen er til høyre, rundt R-T-F-cal (trykk evt pil venstre) • Trykk pil ned for å aktivere step • Trykk på knappen under fanen Physiological & RTF-cal (armmansjett pumpes opp, kalibrering pågår et minuttstid) • Når kalibrering er ferdig vises R-T-F-cal successful 	
<ul style="list-style-type: none"> • Instrumentet er nå klart til bruk og registrerer blodtrykk kontinuerlig 	

Mens blodtrykket registreres vil du kjenne et trykk rundt fingeren. Du kommer også til å kjenne pulsen i fingeren din tydelig og den kan bli litt blå. Dette er normalt.

CPM-forsøk

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 på skjermen vha PC-musen. Deretter følger en pause på fem minutter. Du vil så du motta en 2 minutters stimulering med kulde på motsatt hånd samtidig med en varmestimulering.”

Plasser termoden på varmfølsomt område (i henhold til plastfolien fra forsøksdag 1) på FP underarm ved hjelp av mansjett (rød side vendt utover). Pump opp til 20 mmHg.

Klokkeslett ved oppstart_____

Recorder	Start visning av EEG ved å klikke på øyesymbolet øverst til venstre i Vision Recorder.	
Klikk på grønn pil for å starte lagring av EEG. Angi filnavn etter konvensjonen xxx-cpm . Påse at lagresymbolet vises nederst i skjermbildet Notér tid ved start.		SAVING St

Velg AcqKnowledge (ble startet tidligere)		
Klikk Start-teksten øverst til venstre for å starte lagring Notér tid ved start.		Start

Varmestimulering (Baseline) (120 sek)

OBS: kontroller at ikke varmeelementet er varmt. Avslutt i så fall Exposure 30, start på nytt.

Pain-6 (overført fra dag1-skjema)	
-----------------------------------	--

Innstilling av mini-PC:

- Start Painindicator-programmet på mini-PC og plasser PCen på stativet foran FP.
- Gi PC-musen til FP, samme hånd som varmestimulering

Innstilling, Somedic, varmestimulering (baseline varme), Exposure30:

- a) Start: 32
- b) Stop: pain-6
- c) Slope: 1

Vedlegg 2 Forsøksprotokoll for testdager

- d) Time: 120
- e) Mode: Single- Pulse

Klikk "Start log" i Painindicator. "Logging!" vises i grønt.

Er du klar? Da begynner jeg.

Start varmestimulering i Exposure **og trykk umiddelbart F1 på mini-PC**

Klikk "Stop log" i Painindicator. Etter 2 min, når varmen er tilbake på 32 grader.

Pause 5 minutter

Det blir nå en pause på 5 minutter.

* i siste del av pausen: Trekk ut kontakten på kulde- pressoren, trill den inn fra nabo- rommet. Plasseres på den siden av stolen kondisjoneringen skal foregå.

Kondisjonering: Kulde (7 °C) (120 sek)

Hø / Ve

Side: ELEKTRISK ARM

V / H

Du skal nå holde motsatt 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 muntlig ved å angi et tall mellom 0 og 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.

- Varmestimulering samtidig

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.

Klikk "Start log" i Painindicator. "Logging!" vises i grønt.

Start varmestimulering i Exposure **og trykk umiddelbart F2 på mini-PC**

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.

Vedlegg 2 Forsøksprotokoll for testdager

30 sek	60 sek	90 sek	120 sek

Etter to minutter: Avslutter testing. Gi FP et håndkle til å tørke/varme hånda på.




Klikk "Stop log" i Painindicator og avslutt programmet.

Da er denne testen overstått.

Recovery 5 minutter

De neste 5 minuttene skal du sitte i ro.

Etter 5 minutter: **Stop Acknowledge, husk å lagre med gjeldende filnavn.** Trykk 2 ganger på "Start/stop"-knappen på Finometer for å stoppe blodtrykksmåling.

 Recorder	
Stopp EEG-lagring ved å klikke den røde firkanten  og deretter den røde S-en 	

Stopp Acq-lagring ved å klikke Stop øverst til venstre. Avslutt Acq og lagre filen etter tabellen med filnavn xxx	
--	--



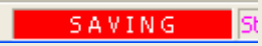
Demonter blodtrykkmansjett og varmestimulator.

Innsøvning

Kun EEG skal være montert under innsøvning

De siste 20 minuttene ønsker vi at du skal forsøke å sove. Stolen legges tilbake slik at du får ligge ned, lyset slukkes og du får være alene.

Når jeg kommer tilbake vekker jeg deg dersom du har sovnet. Deretter avmonteres EEG-utstyret og du er ferdig for i dag.

 Recorder	Start visning av EEG ved å klikke på øyesymbolet øverst til venstre i Vision Recorder.	
Klikk på grønn pil for å starte lagring av EEG. Angi filnavn etter konvensjonen xxx-sov . Påse at lagresymbolet vises nederst i skjermbildet		
Notér starttid		

Legg ned stolen, trekk for gardiner, slukk lyset.

Nå vil jeg be deg om å lukke øynene og forsøke å sove. Jeg kommer tilbake om 20 minutter.

Klikk lagre umiddelbart og forlat rommet.

 Recorder		
Stopp EEG-lagring ved å klikke den røde firkanten		
		og deretter den røde S-en
		

Koble FP fra alle ledninger	
Vask EEG-elektroder	
Vask EEG-hette	
Hvis siste gang, fyll ut skjema for godtgjørelse	

Beregning av timer

Klokkeslett for avslutning	
- Klokkeslett for oppstart (fra side 1)	
Tidsforbruk i dag (avrundet til ½ timer) som det skal betales for, overføres skjema for timer totalt	

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

”Skiftarbeid og smertefølsomhet”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie hvor formålet er å bestemme om skiftarbeid fører til ulike helseplager. Personer som ikke jobber skift [] og personer som jobber varierende dag- og nattskift [] blir spurt om å delta.

Skiftarbeid kan være ugunstig for helsa. Vi vet i dag for lite om eventuelle mekanismer for dette og det er bakgrunnen for at Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) har planlagt denne studien.

Hva innebærer studien?

Studien innebærer deltakelse i tre laboratorieforsøk ved STAMI, samt registrering av søvn to døgn i forkant av hvert disse forsøkene. Det første laboratorieforsøket foregår i forbindelse med montering av søvnmålerutstyret og varer i ca 1 time. De to andre laboratorieforsøkene foregår morgenen etter siste søvnregistrering og varer i ca 2,5 timer. Personer som ikke jobber skift vil bli bedt om å redusere sin normale søvnlengde i en eller begge nettene forut for et av forsøkene. Personer som jobber skift deltar i de samme laboratorieforsøkene etter siste nattevakt i en serie av påfølgende nattevakter og etter minst 3 påfølgende dagvakter. Registrering av søvn skjer ved utstyr som registrerer bevegelser og/eller søvnmønster. Man sover hjemme som normalt. Montering av utstyret skjer ved STAMI eller ved Oslo universitetssykehus 2 døgn før hvert laboratorieforsøk.

Under laboratorieforsøkene vil det gjennomføres flere nevrofysiologiske tester. Et eksempel på en slik test er trykk mot huden. Noen stimuleringer kan være smertefulle. De nevrofysiologiske testene vil utføres flere steder på kroppen. De fleste testene er av kort varighet (få sekunder), mens noen varer i 5-6 minutter. De korteste testene gjentas evt. flere ganger. En deltaker kan når som helst be om at testene avbrytes. Under testene er det innlagt flere pauser. Testene er beskrevet i vedlegg A. Som deltaker vil du bli bedt om å vurdere intensiteten til stimuleringene vha. en skala. Under enkelte av testene vil hjerteaktivitet (EKG), blodtrykk, svetterespons og den elektriske aktiviteten fra hjernen (EEG) registreres.

Mulige fordeler og ulemper

Deltakelse i studien vil ikke gi noen personlige fordeler. Erfaringene fra studien vil imidlertid kunne bidra til bedre kartlegging av risikofaktorer for å utvikle kroniske smerter og kunnskap om planlegging av skiftordninger som er mindre helseskadelige. Andre fordeler kan være redusert sykefravær. Deltakelse i studien vil ikke medføre andre ulemper enn at de deltakerne som ikke jobber skift får mindre søvn forut for en av undersøkelsene.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. 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. Dette vil ikke få noen konsekvenser. 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

Vedlegg 3 Forespørsel og samtykke

samtykke. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte forsker, ph.d. Dagfinn Matre, tlf 23 19 51 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

For å delta i studien må du være mellom 18 og 60 år og forstå norsk muntlig og skriftlig. Du kan ikke delta dersom du har kroniske smerter (mer enn 3 måneder i løpet av siste 2 år), er avhengig av narkotika, er gravid, har psykiatrisk sykdom, har nevrologisk sykdom (mild hodepine 1 - 2 dager per måned er tillatt), har høyt blodtrykk, har kreft, eller bruker medikamenter mot epilepsi, depresjon eller nevrologiske lidelser funksjon.

Laboratorieforsøk

Nevrofysiologiske tester

Laboratorietestene ved STAMI vil bestå av følgende tester. I de fleste testene blir du bedt om å bestemme intensiteten til hver enkelt stimulering.

Del	Test ¹	Beskrivelse
1	Smerteterskler <ul style="list-style-type: none"> • Trykk • Varme • Kulde • Elektrisk 	Smerteterskler bestemmes ved at ved at intensiteten på stimuleringen gradvis økes inntil moderat smerte kjennes og testen avbrytes. Gjentas 2-3 ganger for hver type stimulering.
	EEG monteres	En hette med 32 elektroder plasseres på hodet. Litt gele sprøytes i hver elektrode slik at vi kan registrere den elektriske aktiviteten fra hjernen.
2	Elektrisk stimulering <ul style="list-style-type: none"> • 3 x 30 elektriske stimuleringer. 	Gjennom to elektroder klistret på armen sendes elektrisk strøm (1-5 mA). Hver elektrisk stimulering er veldig kort (noen millisekunder) og oppleves som et lite nålestikk mot huden.
3	Spørreskjema	Hver forsøksdag vil du bli bedt om å svare på et spørreskjema om helseplager.
4	Varmestimulering + smerte på motsatt arm <ul style="list-style-type: none"> • Varmestim • Varmestim + smerte på motsatt arm 	Et varmelegeme legges inntil huden på armen og varmes opp til du kjenner moderat smerte. Dette gjentas 3-5 ganger. Varmelegemet ligger inntil huden i 2 min. Disse varmetestene gjentas etter smertefull stimulering på motsatt arm.
	EEG avmonteres	EEG-hetten tas av og du får mulighet til å vaske håret med sjampo.

¹Nøyaktig rekkefølge og antall tester kan avvike noe fra det som er beskrevet her. EEG = elektroencefalografi (registrering av hjernens elektriske aktivitet).

Søvnmåling

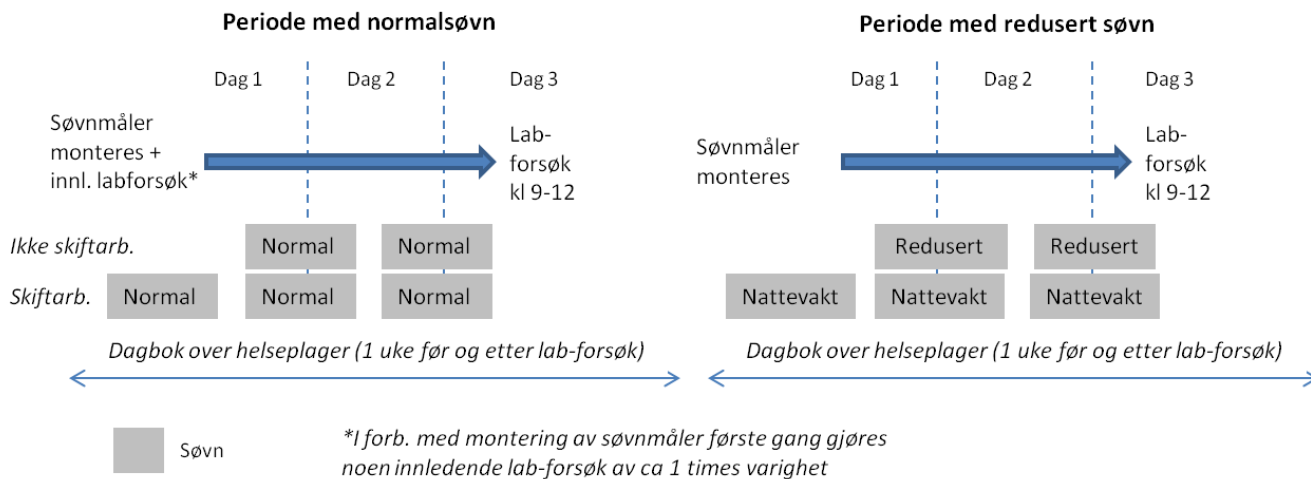
Søvn registreres i 2 døgn før hver laboratorietest og montering av søvnmåler gjøres ved STAMI eller OUS om morgenen 2 dager før. Søvnmåleren består av registreringsenhet som festes med en reim til bryst/arm og evt. med tillegg av elektroder som festes på hodet. Søvnmåleren tas av før lab-forsøket dag 3.

Dagbok

Mellom dag 1 og i en uke etter dag 3 vil du bli bedt om å fylle ut et skjema over hvilke helseplager du har hatt den dagen. Skjemaet vil fylles ut på papir, via internett eller via mobiltelefon.

Tidsskjema

Deltakelse i studien går over to perioder, en periode med normal søvn og en med redusert søvn. For deltakere som ikke jobber skift innebærer perioden med redusert søvn f.eks at du blir bedt om å sove halvparten av din normale nattesøvn de siste to nettene før et av lab-forsøkene. Noen deltakere vil bli bedt om å avstå fra søvn en natt. For deltakere som jobber skift vil perioden med redusert søvn være perioden med tre påfølgende nattevakter.



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 kan 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.

Fordeler og ulemper ved deltakelse

Studien innebærer ingen personlige fordeler ut over en økonomisk kompensasjon for å dekke tapt arbeidsfortjeneste og utgifter til transport. Ulempene ved å delta er knyttet til følgene av redusert søvn, samt laboratorietestene som innebærer noe smerte. Denne smerten er av en slik art at den ikke skader kroppen, men kun gir et relativt kortvarig ubehag.

Eventuell kompensasjon til og dekning av utgifter for deltakere

Det gis en kompensasjon på 150 kr/time til deltakerne for ulempe og tidsbruk. Tidsbruk ved labforsøket dag 1 (første gang) anslås til ca 1 time. Tidsbruk ved labforsøket dag 3 anslås til ca 3 timer hver gang. I tillegg dekkes reisekostnader med offentlig transport til/fra STAMI t.o.m. Ruters sone 4 (ruter.no). Godtgjørelsen blir utbetalt 2-3 uker etter siste forsøksdag.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er fødselsdato, kjønn, samt informasjon fra ulike spørreskjema og undersøkelsene som blir utført. Det er kun prosjektleder og tilknyttede prosjektmedarbeidere som har tilgang til datamaterialet. Statens arbeidsmiljøinstitutt ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig. Vi ber også om samtykke til at du kan kontaktes for eventuell deltagelse i senere studier med lignende problemstillinger.

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 utleveres til samarbeidspartnere. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting 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 er finansiert gjennom interne forskningsmidler fra Statens arbeidsmiljøinstitutt og/eller ved midler fra Norges forskningsråd. Det er ingen interessekonflikter knyttet til studiens finansiering.

Forsikring

Deltakerne er dekket av en skadeforsikring tegnet for dette prosjektet.

Informasjon om utfallet av studien

Som deltaker i prosjektet har du rett til å informeres om resultatet i studien. Dette fås ved henvendelse til Dagfinn Matre.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til eventuelt å bli innbudt til en ekstra forsøksdag

Ja / Nei

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Instruks om soving

Om to dager, _____kl 9 skal du delta i det ene av to laboratorieforsøk. På baksiden av arket finner du en søvnlogg som vi ber deg fylle ut fram til lab.forsøket. De to nettene før lab-forsøket skal du

____ sove like lenge som du oppga som din vanlige søvn lengde i spørreskjemaet som du sendte inn til STAMI, altså _____ timer. Vi ønsker at du stå opp kl 7 i morgen og den dagen du skal delta i laboratorieforsøket. Du skal derfor legge deg til å sove kl ____ både i kveld og i morgen kveld.

____ sove halvparten av din normale søvn lengde, dvs _____ timer. Vi ønsker at du stå opp kl 7 i morgen og den dagen du skal delta i laboratorieforsøket. Du skal derfor legge deg til å sove kl ____ både i kveld og i morgen kveld. Vi ber deg om ikke å sove på andre tidspunkter

Husk: aktivitetsmåleren skal sitte på hele tiden fram til du kommer tilbake, også om natten. Ta den kun av dersom du dusjer.

Alkohol, medisiner, kaffe/te, tobakk

Vi ber deg om ikke å drikke alkohol, bruke andre rusmidler eller ta smertestillende medisiner de siste 24 timer før lab.forsøket. Dersom du pleier å drikke kaffe/te om morgenen kan du gjøre dette også morgenen før lab.forsøket. Unngå snus og røyk den siste timen før forsøket.

Vedlegg 4 Søvnllogg

Søvnllogg

Fylles ut av forsøksleder

Utlevert		
Innlevert	Dato og klokkeslett	
Aktigraf nr	Dato og klokkeslett	
ID-nr	26 / 27	

Fylles ut av forsøksdeltaker

Første natt

Soving om natten

Tid for når du legger deg ned for å sove (f.eks når du slukker lyset)	Klokkeslett
Tid når du våkner	Klokkeslett

Oppvåkninger om natten

Hvis du våkner opp om natten skriver du dette opp nedenfor. Vent til neste dag med å notere dette og angi kun omtrentlig klokkeslett.

Klokkeslett	Hvor lenge	Eventuell beskrivelse av aktivitet (f.eks. for å drikke, toalettbesøk)

Andre natt

Soving om natten

Tid for når du legger deg ned for å sove (f.eks når du slukker lyset)	Klokkeslett
Tid når du våkner	Klokkeslett

Oppvåkninger om natten

Hvis du våkner opp om natten skriver du dette opp nedenfor. Vent til neste dag med å notere dette og angi kun omtrentlig klokkeslett.

Klokkeslett	Hvor lenge	Eventuell beskrivelse av aktivitet (f.eks. for å drikke, toalettbe

Vedlegg 5 Godkjent søknad fra REK



REGIONALE KOMITEER FOR MEDISINSK OG HELSEFAGLIG FORSKNINGSETIKK

Region:	Saksbehandler:	Telefon:	Vår dato:	Vår referanse:
REK sør-øst	Harsha Gajjar Mikkelsen	22845513	02.04.2012	2012/199 REK sør-øst B
			Deres dato:	Deres referanse:
			16.03.2012	

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Dagfinn Matre
Statens arbeidsmiljøinstitutt

2012/199b Skiftarbeid og smerte.

Prosjektleder: Dagfinn Matre

Forskningsansvarlig: Statens arbeidsmiljøinstitutt

Vi viser til innsendt brev med svar på merknader av ovennevnte prosjektet datert 13.03.12. Det informeres om følgende endringer i studien:

1. Informasjonsskriv for studien er revidert slik at informasjon om tidsbruken, hvordan ytterligere informasjoninnhenting skal foregå, og informasjon en ytterligere oppfølgingsstudie er nå inkludert.
2. Det informeres om en mindre endring med antall forsøksdager. Både informasjonsskriv og tidsskjema er oppdatert.

Forskningsetisk vurdering

Komiteens leder Stein Opjordsmoen Iler har på delegert fullmakt vurdert endringsøknaden. REK sør-øst B har ingen forskningsetiske innvendinger til prosjektet slik det nå foreligger.

Vedtak

Komiteen har vurdert endringsmeldingen og godkjenner prosjektet slik det nå foreligger med hjemmel i helseforskningsloven § 11. Tillatelsen er gitt under forutsetning av at prosjektendringen gjennomføres slik det er beskrevet i prosjektendringsmeldingen og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «*Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren*».

Vi ber om at alle henvendelser sendes inn via vår saksportal: <http://helseforskning.etikkom.no> eller på e-post til post@helseforskning.etikkom.no. Vennligst oppgi vårt referansenummer i korrespondansen.

Med vennlig hilsen,
Stein Opjordsmoen Iler Professor
dr. med.
Komitéleder

Harsha Gajjar Mikkelsen
Førstekonsulent

Kopi til: Direktør Pål Molander, Statens arbeidsmiljøinstitutt

