

MASTEROPPGAVE
Masterstudium i fysioterapi
Mai 2018

Søvnrestriksjon og smertemodulering
- En eksperimentell crossover studie med friske voksne



Kathrine Holm

Fakultet for helsefag
Institutt for fysioterapi

OsloMet – storbyuniversitetet

FORORD

Denne masteroppgaven har vært en del av et større forskningsprosjekt ved Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Prosjektgruppen jeg har vært en del av, forsker på skiftarbeid, søvn og smerte. Som masterstudent har jeg fått tilgang på deler av rådataene fra datainnsamlingen, og har selv bearbeidet disse før gjennomføring av de statistiske analysene. Dypdykket ned i søvn- og smerteverdenen har vært en utrolig spennende og ikke minst en lærerik prosess. Arbeidet med oppgaven har vært krevende, men samtidig bidratt til både faglig og personlig utvikling.

Jeg setter stor pris på at jeg fikk lov til å skrive masteroppgaven min ved STAMI. Fra første dag har jeg følt meg velkommen, og blitt inkludert av både ansatte og andre masterstudenter. Mange fortjener en stor takk for både faglige diskusjoner og sosial støtte. Først og fremst vil jeg takke Dagfinn Matre, min hovedveileder og forsker ved STAMI. Du har vært tålmodig og svart på utallige spørsmål, det har virkelig gitt motivasjon! Biveileder Anne Therese Tveter, førsteamanuensis ved OsloMet, har vært til stor hjelp i skriveprosessen. Ingeniørene som har gjennomført smerteforskene, Anne Mari og Tiril, må takkes for grundig gjennomgang av hvordan forskene og datainnsamlingen har foregått. De andre masterstudentene på STAMI må takkes for gode samtaler, latter og motivasjon!

Til sist vil jeg takke venner og familie, som alltid er der for meg!

Kathrine Holm, Oslo 14.05.18

SAMMENDRAG

Bakgrunn: Søvnproblemer ser ut til å være en risikofaktor for utviklingen av ulike typer smertetilstander. Eksperimentelle studier viser også at søvnmangel er assosiert med økt smertesensitivitet. Endret endogen smertemodulering, i form av redusert smertehemming eller økt smertefasilitering, kan muligens være med på å forklare dette. For mange smertetilstander er prevalensen hos kvinner høyere enn hos menn. En hypotese er at endret smertemodulering kan bidra til å forklare til denne kjønnsforskjellen.

Formål: Hensikten med denne studien var å undersøke om endogen smertehemming og smertefasilitering ble påvirket av eksperimentell søvnrestriksjon hos friske individer. Det var også ønskelig å undersøke om kjønn hadde betydning for resultatet.

Materiale og metode: 39 friske frivillige (21 kvinner og 18 menn), med median alder på 22 år (19-44 år), deltok i en enkeltblindet eksperimentell studie med crossover design.

Forsøkspersonene ble testet etter to netter med søvnrestriksjon (50% redusert søvnlengde) og etter minimum to netter med normalsøvn. Søvn ble målt ved hjelp av søvndagbok og aktigraf.

Alle smerteforsøkene ble gjennomført ved bruk av varmestimuleringer på underarmen.

Smertehemming ble testet med conditioned pain modulation (CPM) og offset analgesi. Ved CPM ble smertehemming målt ved at en pågående smerte ble redusert ved applisering av en ny samtidig smertefull kuldestimulus. Smertehemmingen ved offset analgesi ble målt ved at en liten reduksjon i temperatur gav en relativt stor reduksjon i smerteintensitet.

Smertefasilitering ble testet ved temporal summasjon. Ved temporal summasjon vil en vedvarende smertefull stimulering etterhvert gi økende smerteintensitet.

Resultater: Det var ingen signifikant endring i smertehemmende effekt etter søvnrestriksjon, hverken for CPM eller offset analgesi. Det var heller ingen signifikant interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn. Forsøkspersonene oppnådde ingen temporal summasjon, effekten av søvnrestriksjon ble derfor ikke testet.

Konklusjon: Resultatene støtter ikke hypotesen om at endogen smertehemming er redusert etter søvnrestriksjon. Kjønn ser heller ikke ut til å ha betydning for resultatet. Metodologiske utfordringer kan ha påvirket resultatene.

Nøkkelord: Søvnrestriksjon, eksperimentell smerte, smertemodulering, conditioned pain modulation, offset analgesi, temporal summasjon

ABSTRACT

Background: Sleep problems has been identified as a risk factor for development of several chronic pain conditions. Lack of sleep is associated with increased pain sensitivity, with altered endogenous pain modulation (reduced pain inhibition or increased pain facilitation) as possible contributing factors. For several pain conditions the prevalence among women are higher than for men, it is hypothesized that altered pain modulation contributes to this sex difference.

Aims: The aim of this study was to determine whether endogenous pain inhibition and pain facilitation was altered by experimental sleep restriction in healthy individuals, and if sex had an impact on the outcome.

Material and methods: 39 healthy volunteers (21 women and 18 men), with median age of 22 years (range 19-44 years), participated in a single-blind experimental study with crossover design. Subjects were tested after two nights with sleep restriction (50% reduction) and after at least two nights of normal sleep. Sleep was monitored with a sleep diary and by actigraphy. Noxious heat stimulation to the volar forearm was used in all test paradigms. Pain inhibition was tested by two paradigms, conditioned pain modulation (CPM) and offset analgesia. In CPM, pain inhibition was observed as a reduction in ongoing heat pain intensity while applying a second painful cold stimulation. In offset analgesia, pain inhibition was observed as a relative large decrease in perceived pain intensity following a slight decrease in noxious thermal intensity. Pain facilitation was tested by temporal summation. Temporal summation is observed when a constant painful stimulus increases in intensity over time.

Results: There was no significant change in pain inhibition after sleep restriction, neither for CPM nor offset analgesia. Neither was there a significant interaction between sex and sleep condition. Temporal summation was not achieved, and therefore not tested against sleep restriction.

Conclusion: The results do not support the hypothesis that endogenous pain inhibition is reduced after sleep restriction, neither does sex seem to affect the outcome. Methodological issues may have affected the results.

Keywords: Sleep restriction, experimental pain, pain modulation, conditioned pain modulation, offset analgesia, temporal summation

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	III
SAMMENDRAG	V
ABSTRACT	VII
INNHALDSFORTEGNELSE	VIII
OVERSIKT OVER FIGURER OG TABELLER	X
OVERSIKT OVER FORKORTELSER	XI
1 INTRODUKSJON	1
1.1 HENSIKT OG FORSKNINGSSPØRSMÅL.....	3
1.2 AVGRENSNINGER AV OPPGAVEN.....	3
2 TEORI	5
2.1 SMERTE.....	5
2.2 SMERTEMODULERING.....	6
2.3 EKSPERIMENTELLE SMERTESTUDIER.....	10
2.4 CONDITIONED PAIN MODULATION.....	10
2.5 OFFSET ANALGESI.....	11
2.6 TEMPORAL SUMMASJON.....	12
2.7 MÅLING AV SMERTE.....	13
2.8 KJØNNSFORSKJELLER VED SMERTE.....	13
2.9 SØVN.....	14
2.10 SØVN OG SMERTE.....	15
2.11 MÅLING AV SØVN OG SØVNIGHET.....	16
3 METODE	19
3.1 STUDIE DESIGN.....	19
3.2 REKRUTTERING OG UTVALG.....	19
3.3 DATAINNSAMLING.....	21
3.3.1 Søvndagbok og aktigrafi.....	23
3.3.2 Måling av smerte.....	23
3.4 PROSEDYRE FOR SMERTEFORSØK.....	23
3.4.1 Conditioned pain modulation.....	24
3.4.2 Temporal summasjon.....	25
3.4.3 Offset analgesi.....	25
3.5 DATAANALYSE.....	27
3.5.1 Conditioned pain modulation.....	27
3.5.2 Temporal summasjon.....	28
3.5.3 Offset analgesi.....	29
3.6 STATISTIKK.....	30
3.6.1 Innledende analyser.....	30

3.6.2	Hovedanalyser	31
3.6.3	Eksplorative analyser	31
3.6.4	Post hoc analyser	32
3.7	ETIKK	32
4	RESULTATER	35
4.1	INNLEDENDE ANALYSER	35
4.1.1	Søvnlogbok og aktigrafi	35
4.1.2	Conditioned pain modulation, temporal summasjon og offset analgesi	37
4.1.3	Karolinska sleepiness scale og Psychomotor vigilance test	38
4.2	HOVEDANALYSER	39
4.2.1	Conditioned pain modulation	39
4.2.2	Offset analgesi	42
4.3	EKSPLORATIVE ANALYSER	44
5	DISKUSJON	47
5.1	OPPSUMMERING AV HOVEDFUNN	47
5.2	DISKUSJON AV RESULTATER	47
5.2.1	Conditioned pain modulation	47
5.2.2	Offset analgesi	48
5.2.3	Temporal summasjon	49
5.3	DISKUSJON AV METODE	50
5.3.1	Validitet og relabilitet	50
5.3.2	Studie design	51
5.3.3	Rekruttering og utvalg	52
5.3.4	Metode for søvnrestriksjon	53
5.3.5	Metode for måling av smerte	54
5.3.6	Conditioned pain modulation	55
5.3.7	Offset analgesi	55
5.3.8	Temporal summasjon	56
5.3.9	Pain-6	57
5.3.10	Statistikk	58
5.4	KLINISK RELEVANS	59
6	KONKLUSJON	61
7	REFERANSER	63
8	VEDLEGG	73
8.1	REKRUTTERINGSOPPSLAG	73
8.2	HELSESKJEMA	74
8.3	SØVNINSTRUKS	76
8.4	SØVNDAGBOK	77
8.5	KAROLINSKA SLEPINESS SCALE	79
8.6	INFORMERT SAMTYKKE	80
8.7	REK GODKJENNING	86
8.8	MIXED MODEL – BEST FIT APPROACH	87

OVERSIKT OVER FIGURER OG TABELLER

Figur 1	Nervebaner av relevans for endogen smertehemming
Figur 2	Flytskjema – oversikt over inkluderte deltagere i studien
Figur 3	Oversikt over forsøksperioden
Figur 4	Oversikt over rekkefølgen på de ulike testene begge forsøksdager
Figur 5	Illustrasjon av conditioned pain modulation forsøket
Figur 6	Illustrasjon av offset analgesi forsøket
Figur 7	Beregningsmetode for conditioned pain modulation effekten
Figur 8	Beregningsmetoder for temporal summasjon
Figur 9	Beregningsmetoder for offset analgesi
Figur 10	Flytskjema – oversikt over inkluderte deltagere i analysene
Figur 11	a) Grafisk fremstilling av conditioned pain modulation forsøkene b) Box plotene viser den smertehemmende effekten ved forsøkene
Figur 12	Grafisk fremstilling av conditioned pain modulation forsøkene, menn og kvinner er vist separat.
Figur 13	Box plotene av den smertehemmende effekten ved conditioned pain modulation forsøkene, menn og kvinner er vist separat
Figur 14	Grafisk fremstilling av offset analgesi forsøkene
Figur 15	Box plotene viser den smertehemmende effekten ved offset analgesi forsøkene
Figur 16	Grafisk fremstilling av offset analgesi forsøkene, menn og kvinner er vist separat.
Figur 17	Box plotene viser den smertehemmende effekten ved offset analgesi forsøkene, menn og kvinner er vist separat
Figur 18	Interaksjonseffekten mellom søvnbetingelse og kjønn ved offset analgesi 2
Tabell 1	Oversikt over avhengige variabler og metoder for utregning
Tabell 2	Antall deltagere med godkjente målinger fra de ulike forsøkene
Tabell 3	Oversikt over deltagernes alder, pain-6 temperatur, smerteintensitet ved kuldestimulering og total søvntid
Tabell 4	Resultater fra de innledende analysene
Tabell 5	Resultater fra hovedanalysene
Tabell 6	Resultater fra de eksplorative analysene

OVERSIKT OVER FORKORTELSER

CPM	Conditioned pain modulation (betinget smertemodulering)
DENIC	Diffuse noxious inhibitory controls (diffus nociseptiv inhiberende kontroll)
EEG	Elektroencefalografi
EMG	Elektromyografi
ESS	Epworth Sleepiness Scale
fMRI	Funksjonell magnetresonanstomografi
IASP	International Association for the Study of Pain
KS	Kondisjonierende stimulus
KSS	Karolinska Sleepiness Scale
N1	Overgangsfase mellom våkenhet og søvn
N2	Lett søvn
N3	Dyp søvn
NRS	Numeric Rating Scale
NS	Normalsøvn
NSD	Norsk senter for forskningsdata
Pain-6	Temperatur som omtrentlig tilsvarer hver enkelt deltagers VAS 6
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PVT	Psychomotor Vigilance Test
R søvn	Drømmesøvn (REM)
REK	Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk
REM	Rapid Eye Movments
RM ANOVA	Repeated measures analyses of variance (variensanalyse for repeterte målinger)
SD	Standard avvik
SR	Søvnrestriksjon
STAMI	Statens arbeidsmiljøinstitutt
T1	Tidsintervall 1 ved offset analgesi-forsøket (5 sekunder)
T2	Tidsintervall 2 ved offset analgesi-forsøket (5 sekunder)
T3	Tidsintervall 3 ved offset analgesi-forsøket (20 sekunder)
TS	Test stimulus
VAS	Visuell analog skala

1 INTRODUKSJON

Søvnproblemer og smerter bidrar til store helseutfordringer, i form av nedsatt arbeidsprestasjon, økt risiko for å bli sykemeldt og uføretrygdet (Jennum, 2013; Lærum et al., 2013; Sivertsen et al., 2015). Insomni er den vanligste søvnforstyrrelsen (Bjorvatn, 2018a) I Norge økte forekomsten av insomni betydelig i perioden 2000 til 2010 (Pallesen, Sivertsen, Nordhus & Bjorvatn, 2014). Pallesen og kolleger (2014) påpeker at økningen av søvnproblemer kan skyldes arbeidsrelaterte faktorer, som økning i stress og skiftarbeid. I tilsvarende periode hadde Norge også den høyeste forekomsten av langvarige smerter i Europa. Det ble estimert at hele 30% av befolkningen hadde smerter med varighet på 6 måneder eller mer (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen & Gallacher, 2006), hvor muskel- og skjelettplager utgjør den vanligste formen for langvarige smerter. Disse plagene har store samfunnsøkonomiske konsekvenser, med en kostnad på omkring 70 milliarder kroner hvert år (Lærum et al., 2013). For mange smertetilstander er prevalensen hos kvinner høyere enn hos menn, deriblant magesmerter, hodepine, fibromyalgi og muskelskjelett smerter (Unruh, 1996). Det ser ut til at kvinner generelt har en høyere risiko for å utvikle langvarige smertetilstander (Fillingim, 2015).

Flere studier tyder på at det er en sammenheng mellom smerte og søvnproblemer (Axén, 2016; Edwards, Almeida, Klick, Haythornthwaite & Smith, 2008; Sivertsen, Krokstad, Øverland & Mykletun, 2009). Forholdet mellom smerte og søvnproblemer ser ut til å være resiprokt, det vil si at de gjensidig påvirker hverandre (Finan, Goodin & Smith, 2013; Ødegård, Sand, Engstrøm, Zwart & Hagen, 2013). Men i mange tilfeller vil det være usikkerhet knyttet til hvilke av de to komponentene som oppstår først - smerten eller søvnproblemene (Lautenbacher, Kundermann & Krieg, 2006). Det er velkjent at personer med langvarige smerter ofte plages av søvnproblemer (Morin, Gibson & Wade, 1998; Ohayon, 2005; Ødegård et al., 2013). Et økende antall studier viser også at forholdet går den andre veien, altså at søvnproblemer ser ut til å være en risikofaktor for utviklingen av ulike typer langvarige smerter (Canivet et al., 2008; Gupta et al., 2006; Mork & Nilsen, 2012; Uhlig, Sand, Nilsen, Mork & Hagen, 2018; Ødegård et al., 2011). Disse funnene underbygges av eksperimentelle forsøk som viser at det er en sammenheng mellom søvnrestriksjon og økt smertefølsomhet (Matre, Andersen, Knardahl & Nilsen, 2015; Tiede et al., 2010).

Mekanismene bak sammenhengen mellom lite søvn og økt smertefølsomhet er fortsatt uklare (Edwards et al., 2009; Smith, Edwards, McCann & Haythornthwaite, 2007; Tiede et al., 2010), men nervesystemets evne til smertemodulering har blitt trukket frem som en mulig forklaring. (Edwards et al., 2009; Smith et al., 2007; Tiede et al., 2010). Ved smertemodulering kan smertesignaler både forsterkes (fasiliteres) og hemmes (Tracey & Mantyh, 2007). Dysfunksjoner i det smertemodulerende systemet har vært lansert som en av komponentene som bidrar til opprettholdelse av langvarige smerter (Gebhart, 2004). Studier har vist at redusert smertehemming kan bidra til den økte smertefølsomheten som sees ved søvnmangel (Edwards et al., 2009; Haack et al., 2012), men resultatene er ikke entydige, idet det også er observert økt smertehemming ved søvnmangel (Matre, Andersen, et al., 2015; Matre, Hu, et al., 2015). Det er få studier som har undersøkt sammenhengen mellom søvnmangel og smertefasilitering, men da Haack og kolleger (2012) undersøkte denne sammenhengen fant de noe overaskende redusert smertefasilitering hos personer med insomni. Med tanke på omfanget og konsekvensene av søvnproblemer og smerter, er det viktig å kartlegge mekanismene bak denne sammenhengen for at man skal kunne utvikle forebyggende tiltak og optimalisere behandlingen for smertepasienter.

Smertefull betinget stimulering er en eksperimentell metode som kan brukes for å studere endogen smertehemming. På engelsk benyttes uttrykket conditioned pain modulation (CPM) (Nilsen, Flaten, Hagen, Matre & Sand, 2010; Yarnitsky et al., 2010). Teorien bak CPM bygger på prinsippet om at smerte hemmer smerte. Pågående smerte vil reduseres når en ny smerte i en annen kroppsdel blir initiert (Nir & Yarnitsky, 2015). En annen måte å undersøke smertehemming, er ved å se på fenomenet offset analgesi. Ved offset analgesi vil en liten reduksjon i temperatur ved smertefull varmestimulering, gi en relativt stor reduksjon i smerteintensitet (Grill & Coghill, 2002). Smertefasilitering kan undersøkes ved å teste temporal summasjon. Ved temporal summasjon vil en konstant eller gjentatt lik smertefull stimuli etterhvert vil gi økende smerteintensitet (Granot, Granovsky, Sprecher, Nir & Yarnitsky, 2006).

Man vet altså at søvnrestriksjon som regel fører til økt smertefølsomhet (Schrimpf et al., 2015), men man har til nå ikke klart å finne ut nøyaktig hvordan de smertehemmende og fasiliterende mekanismer spiller inn på den økte smertefølsomheten. Det trengs derfor

ytterligere eksperimentelle studier av friske personer for å få en dypere forståelse av hvordan søvnrestriksjon påvirker smertemodulering. På bakgrunn av den høye prevalensen av kvinner med smerte og økende evidens for at menn og kvinner responderer annerledes på smerte i kliniske studier (Greenspan et al., 2007), vil det også være viktig å undersøke om kjønn har betydning for smertemodulering ved søvnrestriksjon. En fersk studie av Eichhorn, Treede og Schuh-Hofer (2017) undersøkte nettopp dette, de fant at kun kvinnene hadde redusert smertehemming etter søvnrestriksjon, men påpeker at ytterligere studier trengs for å kunne konkludere sikkert.

1.1 Hensikt og forskningsspørsmål

Hensikten med denne oppgaven er å undersøke om søvnrestriksjon påvirker smertemodulering hos friske forsøkspersoner, samt å undersøke om effekten er avhengig av kjønn. I denne oppgaven skal det analyseres data fra en eksperimentell studie gjennomført ved Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI).

Forskningsspørsmål:

1. Fører søvnrestriksjon til økt smertefasilitering?

- 1a) Er temporal summasjon økt etter søvnrestriksjon?
- 1b) Er det kjønnsforskjeller ved temporal summasjon etter søvnrestriksjon?

2. Fører søvnrestriksjon til redusert smertehemming?

- 2a) Er conditioned pain modulation redusert etter søvnrestriksjon?
- 2b) Er det kjønnsforskjeller i conditioned pain modulation etter søvnrestriksjon?
- 2c) Er offset analgesi redusert etter søvnrestriksjon?
- 2d) Er det kjønnsforskjeller i offset analgesi etter søvnrestriksjon?

1.2 Avgrensninger av oppgaven

I denne oppgaven undersøkes smertehemming og smertefasilitering ved bruk av smertefulle varmestimuleringer på underarmen til friske forsøkspersoner. Ved gjennomføring av søvnrestriksjon skulle deltagerens normale søvnlengde reduseres med 50%, ved å utsette leggetid to netter på rad.

2 TEORI

2.1 Smerte

Evne til å føle smerte er en livsnødvendig funksjon, som gir oss muligheten til å agere på en potensiell farlig skade. Vi lærer av smerte ved at vi endrer atferd, slik at vi unngår situasjoner som tidligere har gitt smerte (Brodal, 2005). Smerte som vedvarer også i etterkant av en skade kan være hensiktsmessig, dette får oss til å beskytte og holde det skadede området i ro slik at det får tid til tilheling (Melzack, 2001). Smerte er derimot ikke alltid hensiktsmessig.

Langvarige smerter har ikke en tilsvarende nyttefunksjon, men har derimot ofte negative konsekvenser som inaktivitet, funksjonssvikt, isolasjon, depresjon (Basbaum & Jessell, 2013; Stubhaug & Ljoså, 2008) og søvnproblemer (Morin et al., 1998; Ohayon, 2005; Ødegård et al., 2013).

Smerte blir av *International Association for the Study of Pain* (IASP) definert som; en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med faktisk eller potensiell vevsskade, eller beskrevet som slik skade (Merskey & Bogduk, 1994). Smerte er altså en sammensatt opplevelse bestående av både sensoriske, affektive og kognitive aspekter (Melzack & Wall, 1996). Smerte er en subjektiv opplevelse, og kan forstås som en tolkning av tilgjengelig informasjon. Smerteopplevelsen er avhengig av hvilken sammenheng den opptrer i, tidligere opplevelser og ikke minst forventninger (Brodal, 2007).

Nocere betyr ”å skade” på latin (Nylenna, 2009). Dette er grunnen til at reseptorer, som ved stimulering kan gi en opplevelse av smerte, kalles nociseptorer. Nocisepsjon er den nevralt kodingen av smertefremkallende stimuli. Nociseptorer finnes i huden og i dypere vev, som muskler, ledd, innvollsorganer og antagelig i alle andre vev hvor det kan oppstå en opplevelse av smerte (Brodal, 2007). Nervene som bidrar til smerteopplevelse har frie nerveendinger. Vi har tre typer nociseptorer i huden, (1) termoreseptorer som aktiveres ved temperaturer høyere enn 45°C eller lavere enn 5°C, (2) høyterskel mekanoreseptorer som bare reagerer på kraftig mekanisk stimulering, og (3) polymodale nociseptorer, som reagerer også på kraftig mekanisk stimuli, varme og kulde, og på kjemiske stoffer som frigjøres ved celledskade og betennelse (Basbaum & Jessell, 2013). Signaler fra nociseptorene ledes gjennom nervefibre som kalles A δ - og C-fibre. A δ -fibre er tynne myeliniserte nervefibre som sender raske signaler.

Signalene tolkes som skarp og stikkende smerte, og smerten er lett å lokalisere. Denne smerten kalles ”fast pain”. C-fibrene er umyeliniserte og leder signalene langsommere, dette fordi de mangler myelin som fungerer som en form for isolasjon. Denne typen smerte kalles for ”slow pain”, den oppleves kraftigere og er ofte en brennende smerte som fortsetter etter at stimulus har opphørt. Denne smerten er vanskeligere å lokalisere presist (Brodal, 2007). De nociceptive signalene kommer inn i ryggmargens dorsalthorn, hovedsakelig i lamina I og II, der danner de synapser med neste nervefiber i kjeden, såkalte projeksjonsnevroner. De fleste oppadstigende nervefibrene krysser til motsatt side i ryggmargen, og går oppover til hjernen via hjernestammen og thalamus, også kalt den spinothalamiske banen (Brodal, 2007). I hjernestammen dannes det forbindelser til subnucleus reticularis dorsalis, ventrolateral medulla, rostral ventromedial medulla og periakveduktal grå substans. Fra thalamus blir signalene sendt videre til en rekke områder i hjernen, der inntrykkene blir bearbeidet og gir opphav til den smerten vi opplever. I Wall and Melzack’s Textbook of Pain blir det beskrevet at det ikke finnes ett ”smertesenter” i hjernen, men et nettverk av komplekse hjerneprosesser som gir opphav til smerteopplevelsen. Dette nevralt nettverket kalles nevromatrise eller smertematrise (Melzack, 1999).

Det er viktig å være klar over at nocisepsjon ikke nødvendigvis oppleves som smerte. Aktivitet i nociseptorer og nociceptive nervebaner er hverken nødvendig eller tilstrekkelig for å gi opphav til smerte (Melzack, 2001). Signalene som sendes, må behandles og tolkes i hjernen før de gir opphav til den subjektive smerteopplevelsen. En bevisstløs person opplever ikke smerte til tross for at han/hun blir utsatt for vevsskade og det pågår nocisepsjon (Brodal, 2007). Man kan også oppleve smerte uten at det foregår nocisepsjon (Melzack, 2001). Det minste nivået av stimulering som fører til smerte, kalles smerteterskel, det kan f.eks. være der en varmestimulering går fra å føles varm til å føles vond. Smertetoleranse er definert som hvor mye smerte en person tåler, dette vil si når smerten blir så sterk at personen ikke tolererer ytterligere stimuli. Både smerteterskel og smertetoleranse varierer fra person til person (Rustøen & Stubhaug, 2008)

2.2 Smertemodulering

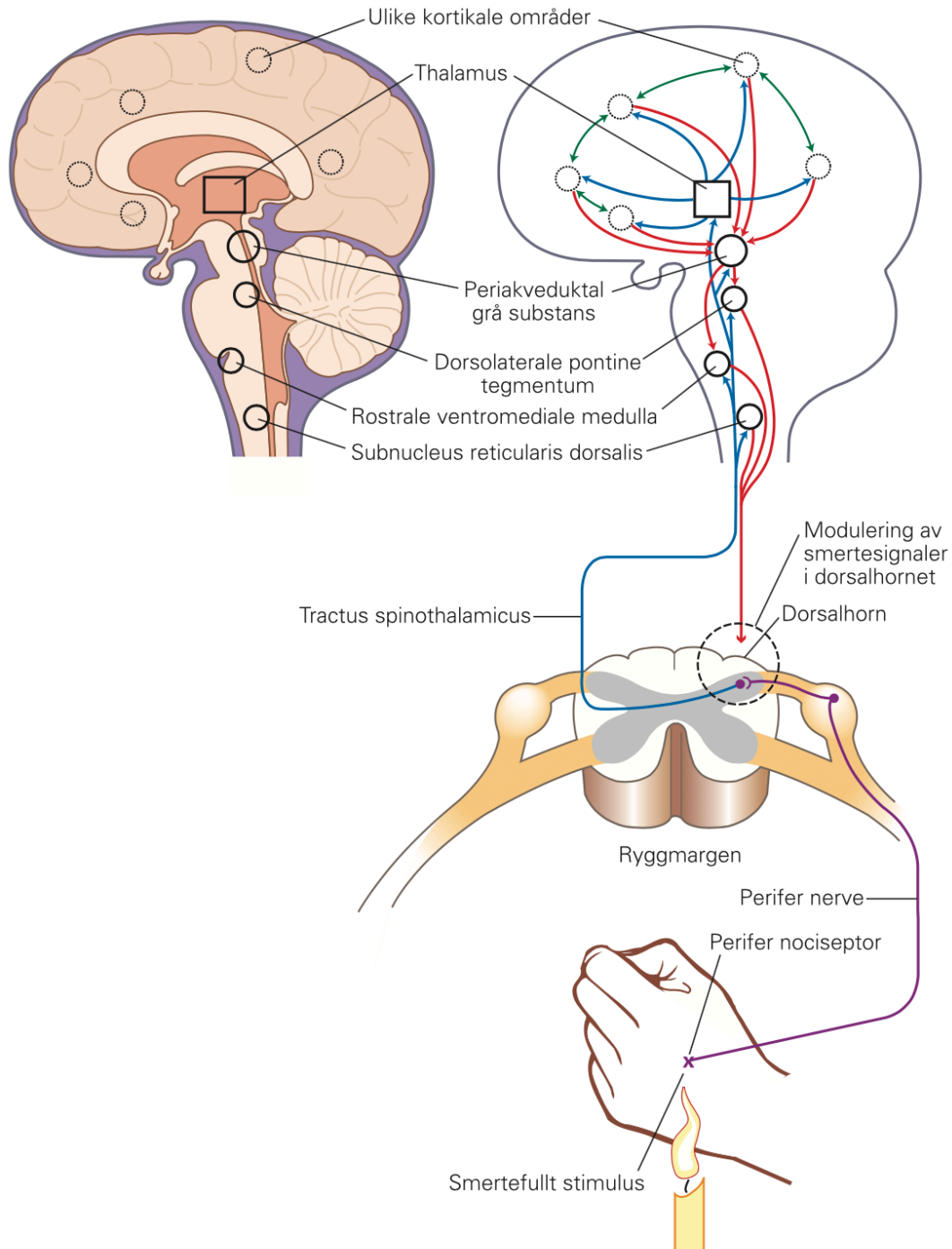
René Descartes (f.1596) var en av de først til å legge frem en teori om at smertesignaler fra periferien ble sendt til hjernen via ryggmargen. Descartes hadde et mekanisk syn på kroppen,

hans smerteteori ble omtalt som "The hardwired system". Teorien hans gikk ut på at smertesignalene ble sendt i en uavbrutt forbindelse mellom periferien og hjernen (Stubhaug & Ljoså, 2008). Melzack og Wall (1996) tok i 1965 et oppgjør med Descartes sin mekaniske smerteteori da de la frem sin portkontrollteori. Teorien deres gikk ut på at spesialiserte celler i ryggmargens bakhorn kunne åpne eller lukke for innkommende smertestimuli, og på den måten regulere hvordan smerten opplevdes (svak/sterk). I dag vet vi at de nevrofysiologiske mekanismene foreslått i portkontrollteorien er for enkle, men teorien har bidratt til at synet på smerte ble endret og stimulerte til videre smerteforskning (Stubhaug & Ljoså, 2008).

I dag vet vi at nervesystemet er plastisk, og det kan skje raske endringer i signaloverføringen. Plastisiteten fører til at smerte kan fasiliteres (forsterkes) og hemmes, dette blir omtalt som smertemodulering. Smertemodulering skjer i de synaptiske overgangene i nervebanene og kan oppstå på flere nivåer i nervesystemet, både sentralt og perifert (Brodal, 2005; Nilsen et al., 2010). Fasilitering av nociseptiv aktivitet vil føre til en mer intens smerte, hemming av nociseptiv aktivitet vil føre til redusert smerte (Brodal, 2007). Det er rimelig å anta at smertesystemets oppgave er å dempe smerteopplevelse når fortsatt aktivitet er nødvendig, mens smertesignalene slipper igjennom og kanskje forsterkes når redusert aktivitet er det beste (Brodal, 2007). Langvarige og spontane smerter antas å henge sammen med uhensiktsmessige plastiske endringer i nervesystemet (Brodal, 2007; Melzack, 2001).

Fra slutten av 1960-tallet har det vært kjent at nedadgående forbindelser fra hjernestammen til ryggmargen kan hemme ledningen av nociseptive signaler. Det ble da vist at elektrisk stimulering av periakveduktal grå substans kunne gi uttalt analgesi (opphevet smerteoppfattelse) hos forsøksdyr (Reynolds, 1969). Signalene fra periakveduktal grå substans går ned via rostral ventromedial medulla, dorsalt nedover i sidestrengen og ender i ryggmargens dorsalhorn, særlig i lamina II. Via såkalte ON- og OFF- celler kan periakveduktal grå substans bidra til fasilitering og/eller hemming av aktivitet i smerterelaterte projeksjonsnevroner i ryggmargens dorsalhorn (Heinricher, Tavares, Leith & Lumb, 2009). Aktiviteten i periakveduktal grå substans påvirkes av oppadstigende signaler fra nociseptorer (bottom-up) og nedadgående forbindelser fra amygdala, hypothalamus og hjernebarken (top-down). Aktiviteten i systemet må derved antas å bestemmes både av ytre stimuli og av personens mentale tilstand i øyeblikket (Brodal, 2007).

Andre områder som har betydning for smertemodulering er subnucleus reticularis dorsalis og ventrolaterale medulla, rafekjernene og nucleus tractus solitarius (Nilsen et al., 2010) (Figur 1). Aksoner fra området subnucleus reticularis dorsalis har synaptiske forbindelser med smerterelaterte nervefibre i dorsalthornet, og er sentrale i den antinociseptive mekanismen kjent som diffus nociseptiv inhiberende kontroll hos dyr, kjent som CPM hos mennesker (Heinricher & Fields, 2013).



Figur 1. Et utvalg av nervebaner av relevans for endogen smertehegning. En afferent signalkjede av nervesignaler etter en smertefull stimulus (blå piler) har synaptiske forbindelser i dorsalhornet og i thalamus. De afferente nervebanene (tractus spinothalamicus) avgir forbindelser til ulike kjerner i pons/medulla før signalene når thalamus. Ulike efferente signalveier medvirker til modulering av smertesignalene i dorsalhornet (røde piler). De efferente modulerende signalveiene påvirkes i stor grad av den sentralnervøse tolkingen av smertens signifikans.

Figuren er gjengitt i sin helhet med tillatelse fra Tidsskrift for Den norske legeförening og førsteforfatter K. B. Nilsen (hentet fra "Sentralnervesystemets mekanismer for smertehegning" nr.19, 2010).

2.3 Eksperimentelle smertestudier

Eksperimentell forskning er avgjørende for forståelsen av smertehemmende og smertefasiliterende mekanismer og hvordan disse henger sammen med ulike smertetilstander (Tousignant-Laflamme, Pagé, Goffaux & Marchand, 2008). Eksperimentelle studier av friske smertefrie personer er hensiktsmessig for å studere denne type mekanismer. Først når man har fått en forståelse av hvordan smertemekanismene fungerer under ulike forhold hos friske, kan man begynne å studere mekanismene hos ulike pasientgrupper (Gracely, 2013). Fordelen med eksperimentelle studier er at faktorer som påvirker smerte kan testes systematisk under standardiserte forhold. Det tilstrebes da å unngå at andre faktorer enn den som skal testes påvirker utfallet (Laake & Veierød, 2007). Ved eksperimentelle smerteforsøk påføres forsøkspersonene kortvarige stimuleringer som aktiverer smertesystemet på en standardisert måte. En god metode for smertestimulering må både være kvantifiserbar og reproducerbar. Ulike metoder som blir brukt til smertestimulering er varme-, kulde-, mekanisk-, elektrisk-, ischemisk- og kjemisk stimulering, der varmestimuleringer er den hyppigst brukte metoden (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009; Gracely, 2013). I studier er det fordelaktig å bruke flere av disse metodene for smertestimulering for å få frem kompleksiteten av nocisepsjon og smerteopplevelse (Neziri et al., 2011).

2.4 Conditioned pain modulation

CPM er en eksperimentell metode som brukes for å måle smertemodulering, nærmere bestemt smertehemming. Ved å påføre smerte et sted på kroppen kan man redusere en pågående smerteopplevelse et annet sted på kroppen (Heinricher & Fields, 2013). Metoden går ut på at smerte hemmer smerte (Nir & Yarnitsky, 2015). CPM begrepet brukes når man snakker om smertemodulering hos mennesker og ble utviklet av Yarnitsky og kolleger (2010). Ved smerteforsøk på mennesker vil psykologiske faktorer spille inn, dette fordi forsøkspersonene er våkne/bevisste under forsøkene i motsetning til ved dyreforsøk. Hos mennesker vil det derfor være vanskeligere å skille nøyaktig hvilke mekanismer som spiller inn (Yarnitsky et al., 2010). CPM bygger på oppdagelsen av diffus nociseptiv inhiberende kontroll, sett ved dyreforsøk. På engelsk omtales dette som *diffuse noxious inhibitory controls* – DNIC (Le Bars, Dickenson & Besson, 1979). Le Bars og kolleger (1979) studerte rotter, og oppdaget at smertefull stimulering ulike steder på kroppen til rottene resulterte i at nevroner i dorsalhornet

ble sterkt hemmet av smertestimuleringen. DNIC består av en feedback loop; via dorsalrots nevroner sendes det nociseptive signaler til subnucleus reticularis dorsalis (i hjernestammen), på bakgrunn av informasjonen sendes det signaler ned til dorsalrots nevroner igjen, som resulterer i hemming av nociseptive signaler. Både A δ og C-fiber blir inhibert. Ved DNIC er graden av inhibisjon antatt å være proporsjonal med intensiteten og lengden på den appliserte smerten (Le Bars et al., 1979).

Redusert CPM-effekt, dvs. redusert smertehekkende effekt har vist seg å forekomme ved flere smertetilstander, f.eks. fibromyalgi (Julien, Goffaux, Arsenault & Marchand, 2005; Lautenbacher & Rollman, 1997), kjeveledds smerter (Maixner, Fillingim, Booker & Sigurdsson, 1995), irritabel tarm (C. H. Wilder-Smith, Schindler, Lovblad, Redmond & Nirikko, 2004) og kronisk tensjonshodepine (Pielsticker, Haag, Zaudig & Lautenbacher, 2005). Flere av disse smertetilstandene er også assosiert med søvnforstyrrelser (Smith et al., 2007). Studier viser også at smertefrie individer med redusert CPM-effekt har større risiko for å utvikle langvarige smerter etter kirurgi enn personer med god CPM-effekt (O. H. Wilder-Smith, Schreyer, Scheffer & Arendt-Nielsen, 2010; Yarnitsky et al., 2008). Disse funnene kan tyde på at redusert CPM-effekt kan være en risikofaktor for utviklingen av smertetilstander.

Det er ikke enighet om CPM-effekten blir påvirket av søvnmangel eller ikke, det er få studier som har undersøkt dette og funnene er inkonsistente (Eichhorn et al., 2017). To studier antyder at den smertehekkende mekanismen blir redusert etter søvnmangel (Edwards et al., 2009; Haack et al., 2012). En ny studie gjennomført av Eichhorn og kolleger (2017) fant at det kun var kvinnene i studien som hadde en redusert smertehekkende effekt etter søvnrestriksjon. To andre studier tyder derimot på økt smertehekking, som følge av søvnrestriksjon og etter nattskiftarbeid (Matre, Andersen, et al., 2015; Matre, Knardahl & Nilsen, 2017).

2.5 Offset analgesi

Offset analgesi er et annet fenomen som kan studeres for å undersøke smertehekking. Ved offset analgesi vil en liten reduksjon i temperatur ved smertefull varmestimulering, gi en relativt stor reduksjon i smerteintensitet (Grill & Coghill, 2002). Offset analgesi kan undersøkes ved å gi en varmestimulering med tre tidsintervaller T1, T2 og T3. I T2 er

temperaturen 1°C varmere enn i T1 og T3. Når den opprinnelige temperaturen returnerer ved T3, får personene en hurtig og forholdsvis stor smertereduksjon (Kobinata et al., 2017; Yelle, Rogers & Coghill, 2008). Mekanismene bak offset analgesi er ikke fullstendig kartlagt, men endogen nedadgående smertehemming ser ut til å spille en stor rolle (Yelle et al., 2008). Ved å studere fMRI (funksjonell magnetresonanstomografi) under offset analgesi forsøkte Derbyshire og Osborn (2009) sterk evidens for at periakveduktal grå substans og rostral ventromedial medulla er med på å hemme smerteopplevelsen og hemme aktivering av smertematrisen. En studie fra Japan fant at den smertehemmende effekten ved offset analgesi så ut til å være redusert hos personer med langvarige smerter sammenlignet med friske personer (Kobinata et al., 2017).

2.6 Temporal summasjon

Temporal summasjon er et fenomen som hører til normal sensorisk fysiologi, der raskt gjentakende eller vedvarende stimulering fører til at postsynaptisk potensial (i ryggmargen) blir summert. Hvis stimuleringen er smertefull, vil dette føre til at smerten etterhvert oppleves mer og mer smertefull (Granot et al., 2006). Temporal summasjon kan brukes for å studere smertefasilitering. Det er observert økt temporal summasjon ved ulike smertetilstander (Granot et al., 2006). Eksempelvis tyder studier på at blant annet personer med fibromyalgi, har økt temporal summasjon (Price et al., 2002; Staud, Vierck, Cannon, Mauderli & Price, 2001), det samme er observert hos personer med langvarige muskelskjelettsmerter (Kleinböhl et al., 1999). Temporal summasjon har hovedsakelig blitt studert eksperimentelt ved å påføre smertefull stimulus på huden (Eide, 2000). I tillegg har temporal summasjon også blitt vist ved elektrisk stimulering av indre organer (Frøbert, Arendt-Nielsen, Bak, Funch-Jensen & Bagger, 1995) og av muskulatur (Arendt-Nielsen, Graven-Nielsen, Svensson & Jensen, 1997). Fillingim og kolleger (1998) studerte kjønnsforskjeller ved varmestimulering, og fant at kvinner hadde større temporal summasjon sammenlignet med mennene. I en annen studie der 2 minutters konstant varmestimulering ble benyttet, ble det derimot ikke registrert noen kjønnsforskjell ved temporal summasjon (Tousignant-Laflamme et al., 2008). Haack og kolleger (2012) studerte temporal summasjon hos personer med insomni og sammenlignet dem med friske kontroller, de oppdaget noe overraskende at temporal summasjon var redusert hos de med insomni.

2.7 Måling av smerte

Siden smerte er subjektivt og ikke kan observeres direkte, blir de fleste målinger av smerte gjort ved at pasienten eller forsøkspersonen selv rapporterer hvor vondt han/hun har. De fleste kan relativt raskt kvantifisere smerteintensiteten de opplever (Jensen & Karoly, 2011). Visuell analog skala (VAS) er et instrument som er vanlig å bruke for å måle smerteintensitet. VAS er en 10 cm lang linje som består av endepunkter som indikerer ytterpunkter av smerteintensitet, ”ingen smerte” (0 cm) i den ene enden og ”verst tenkelig smerte” (10 cm) i den andre enden. Personen markerer på linjen, og dette indikerer opplevd smerteintensitet (Jensen & Karoly, 2011). VAS har vist seg å være følsom for forandring (Joyce, Zutshi, Hrubes & Mason, 1975; Sriwatanakul et al., 1983) og er derfor mye brukt i forskning der en er avhengig av å måle presise forandringer i smerteintensitet (Torvik, Skauge & Rustøen, 2008). VAS-skåring med penn og papir har vist seg å være noe tidkrevende sammenlignet med andre måter å måle smerteintensitet. På bakgrunn av dette har det blitt utviklet PC-baserte (digitale) og andre typer elektroniske VAS-skalaer (Jensen & Karoly, 2011). Numeric rating scale er en annen metode for kvantifisering av smerte, som innebærer at personen rangerer opplevd smerte muntlig fra 0-10. Der endepunktene, 0 representerer ”ingen smerte” og 10 ”verst tenkelig smerte” (Jensen & Karoly, 2011).

2.8 Kjønnforskjeller ved smerte

Det viser seg å være forskjell på menn og kvinner når det kommer til smerte. Dette gjelder både for kliniske smertetilstander og ved smerteforsøk (Riley III, Robinson, Wise, Myers & Fillingim, 1998). Ved smerteforsøk har kvinner på gjennomsnittsnivå både lavere smerteterskel og smertetoleranse enn menn (Rustøen & Stubhaug, 2008). Ved mange smertetilstander er prevalensen hos kvinner betydelig høyere enn hos menn, dette gjelder blant annet hodepine, magesmerter og muskelskjelett smerter (Unruh, 1996). For kvinner i fertil alder påvirker de naturlige hormonsvingningene smerteterskelen. Kvinnene har en høyere smerteterskel i første halvdel av menstruasjonssyklusen i forhold til siste del av syklusen (mellom eggløsning og menstruasjon). Kvinner opplever smerter knyttet til menstruasjon, graviditet og fødsel, og må derfor forholde seg til smerter som en normaltilstand. Menn derimot forholder seg til smerter forårsaket av skader og ulykker, disse kjønnforskjellene vil kunne påvirke hvordan smerte oppleves og formidles (Rustøen & Stubhaug, 2008)

Historisk sett har det vært en trend at forskning blir gjort på menn. I dag vet vi at smertedata fra menn ikke kan generaliseres til å gjelde kvinner (Greenspan et al., 2007). Innen smertefeltet har man gått fra å debattere om det eksisterer kjønnsforskjeller, til å anerkjenne viktigheten av disse forskjellene. Fokuset er nå rettet mot hvilke underliggende mekanismer som er med på å skape kjønnsforskjellene, og hva disse har å si for klinisk smertebehandling (Greenspan et al., 2007). Greenspan og kolleger gav i 2007 ut en konsensusrapport om forskning på smerte, ut fra et kjønnsperspektiv. Der anbefaler de at hypotesene i alle smertestudier testes på både menn og kvinner (Greenspan et al., 2007).

2.9 Søvn

Søvn er en langvarig hviletilstand hvor kroppen er avslappet og beveger seg betydelig mindre enn i våken tilstand. Søvn er sterkt knyttet til kroppens døgnrytme (Heier & Wolland, 2011). Vi sover omtrent en tredjedel av livet vårt, tilstrekkelig og god søvn er viktig for at vi skal føle oss opplagte og for god helse (Jennum, 2013). Unge, friske voksne rapporterer om en gjennomsnittlig søvnlengde på 7,5 timer på hverdager og 8,5 timer i helgen, men variasjonen fra natt til natt og mellom personer er stor (Carskadon & Dement, 2011). Normal variasjonsbredde er fra 6-9 timer hos voksne mellom 20 og 50 år (Ursin, 1996). Den enkeltes søvnlengde styres av et samspill mellom opparbeidet søvnbehov, døgnrytme og livsstil. Kvaliteten på søvnen varierer betydelig i løpet av natten. Søvn består av ulike stadier N1-3 og R søvn (Bjorvatn, 2018b):

- N1 er en overgangsfase mellom våkenhet og søvn, der det er lett å vekke personen. Denne søvnen bidrar i liten grad til å forberede kropp og sinn på en ny dag. Vanligvis tilbringer man under 5% av søvnen i dette stadiet, men ved søvnlidelser sees ofte en økning av dette stadiet.
- N2 omtales som lett søvn. Sanseinntrykkene kommer ikke videre til hjernen. Øyebevegelsene forsvinner og det er middels vanskelig å vekke personen. Omkring 50% av søvnen tilbringes i dette stadiet.
- N3 består av dyp søvn. Øyebevegelsene mangler og det er vanskelig å vekke personen. Dyp søvn regnes for å være det viktigste stadiet for å bli uthvilt og fungere bra neste dag. N3 sees spesielt i de 3-4 første timene av en søvnperiode. Omkring 20-25% av totalt søvntid er i dyp søvn. Etter en periode med søvnmangel øker andelen dyp søvn.

- R-søvn er kjennetegnet ved hurtige øyebevegelser (Rapid Eye Movments = REM), og kalles også drømmesøvn. Vekketerskelen er middels, i likhet med i N2. R søvnen utgjør ca. 20-25% av total søvnlengde.

2.10 Søvn og smerte

Mangel på søvn eller forstyrrelser i den normale søvnen fører til nedsatt funksjon på dagtid, mentale og fysiske endringer, som igjen kan medføre store samfunnsøkonomiske konsekvenser (Jennum, 2013). Smerte er en av helseutfordringene som assosieres med søvnmangel. Det har lenge vært kjent at personer med langvarige smerter ofte plages av søvnproblemer (Morin et al., 1998; Ohayon, 2005; Ødegård et al., 2013). Et økende antall studier viser også at søvnproblemer ser ut til å være en risikofaktor for utviklingen av ulike typer langvarige smerter, deriblant fibromyalgi, hodepine og muskelskjelettsmerter (Canivet et al., 2008; Gupta et al., 2006; Mork & Nilsen, 2012; Ødegård et al., 2011). Sammenhengen mellom søvn og smerte antas derfor å gå begge veier (Lautenbacher et al., 2006).

Søvnproblemer ser ut til å være et økende problem i befolkningen. En epidemiologisk studie på insomni blant nordmenn viser at forekomsten i blant voksne har økt fra 11,9% til 15,5% i perioden 2000 til 2010 (Pallesen et al., 2014). Arbeidsrelatert stress og skiftarbeid blir trukket frem som mulige årsaker. En livsstil med TV-titting, bruk av internett eller smarttelefon før leggetid ser også ut til å kunne påvirke selvrapportert søvnlegde og søvnkvalitet i negativ retning (Suganuma et al., 2007). Vi lever på mange måter i et 24-timers samfunn det et tilbys tjenester hele døgnet, der en del av befolkningen også må jobbe for å holde disse tjenestene i gang. Dette fører til at vår biologiske tilpasning til lys og mørke blir utfordret (Heier & Wolland, 2011; Rajaratnam & Arendt, 2001).

I 2016 jobbet omtrent 24% av yrkesaktive i Norge i skift- eller turnusordninger (SSB, 2017). Skiftarbeidere rapporterer ofte om redusert søvnlengde, dårlig søvnkvalitet og mindre mengde restitusjonssøvn (Takahashi et al., 2008; Ursin, Baste & Moen, 2009; Waage et al., 2009). Sykepleiere er eksempel på en yrkesgruppe der en stor andel jobber skift. Mange av de skiftarbeidene sykepleierne rapporterer om søvnproblemer (Takahashi et al., 2008). Funn fra en longitudinell studie viste at enkelte skiftsammensetninger gav sykepleiere en økt risiko for å

få muskel- og skjelettplager (Trinkoff, Le, Geiger - Brown, Lipscomb & Lang, 2006). I en sammendragsartikkel fra 2010 konkluderte forfatterne med at skiftarbeidere så ut til å ha økt risiko for mage- og tarmlager (Knutsson & Bøggild, 2010). Lie og kolleger (2008) påpeker at det er metodologiske svakheter knyttet til mange av studiene, og at det trengs mer forskning på feltet før det kan trekkes sikre konklusjoner.

2.11 Måling av søvn og søvnighet

For å kunne studere søvn, må man få et kvantitativt mål på søvnen (Ursin, 1996). Den enkleste måten å måle søvn på, er ved subjektiv registrering. Søvnloggbok ført hver morgen i minst en uke, gir nyttig informasjon om en persons søvnvaner og søvnmengde (Ursin, 1996). I studier der søvn skal måles er det viktig å registrere søvnen på en standardisert måte, slik at man kan sammenligne resultatene med andre studier og overføre funnene til klinisk praksis (Carney et al., 2012). Carney og kolleger kom i 2012 til konsensus om hva en slik søvnloggbok burde inneholde. Mål som er viktige å få ut av en søvnkartlegging er; søvnlatens (tid fra leggetid til innsøvning), antall oppvåkninger etter innsøvning, total tid i sengen og total søvntid (Carney et al., 2012). Hos personer som sover normalt viser det seg at subjektivt angitte søvntider stemmer ganske godt overens med det som kan måles med objektive metoder (Ursin, 1996). Faren ved subjektiv registrering er allikevel at forsøkspersoner ikke husker eller lyver om f. eks. leggetid eller når de stod opp. For å enda bedre kunne kontrollere hvor mye forsøkspersoner faktisk sover, er det mulig å bruke en kombinasjon av søvnloggbok og aktigraf (Carney, Lajos & Waters, 2004). Aktigraf er en aktivitetsmåler som festes på armen, denne kan gi et objektivt mål på søvnen. Data fra aktigrafen blir overført til et algoritmeprogram som beregner aktivitet og søvn (Ancoli-Israel et al., 2015). Aktigrafen blir regnet for å være et kost-effektivt og enklere alternativ sammenlignet med polysomnografi, som er gullstandarden for måling av søvn (Ancoli-Israel et al., 2015). Polysomnografi kan måle legden på de ulike søvnstadiene, og omfatter registrering av elektroencefalogram (EEG), elektromyogram (EMG) samt registrering av øyebevegelser (Jennum, 2013).

I feltstudier og eksperimentelle studier brukes ofte subjektive mål for å samle informasjon om deltageres søvnighet. Karolinska sleepiness scale (KSS) er et spørreskjema som ofte blir brukt til dette formålet (Åkerstedt & Gillberg, 1990). Ved utfylling av KSS skårer deltagerne subjektiv søvnighet på en skala fra 1 til 9, hvor 1 tilsvarer "veldig opplagt" og 9 tilsvarer

"veldig søvnig, kamp mot søvnen, anstrengende å være våken". KSS har vist høy validitet for måling av søvnighet (Kaida et al., 2006). Vedlegg 8.5, Karolinska sleepiness scale.

Epworth Sleepiness Scale (ESS) er et annet spørreskjema som kan brukes til å måle søvnighet. Spørreskjemaet måler søvnighet på dagtid på generell basis. Ved å se på ESS skåren kan man skille de personene som har et normalt søvnighetsmønster fra de med diagnoser som påvirker deres søvnighet på dagtid (Johns, 1991). 0 er laveste skår og betyr ingen søvnighet ved "aktivitetene" det er spørsmål om. Ved skår 24 har personen stor sannsynlighet for å sovne ved de ulike "aktivitetene". ESS skår ≥ 11 blir regnet som mer enn normal søvnighet på dagtid (Johns, 1991).

Spørreskjemaet Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) kartlegger søvnkvalitet over et tidsintervall på 1 måned. Det er blant annet spørsmål om subjektiv søvnkvalitet, søvn latens, bruk av medisiner for søvn, samt dysfunksjon på dagtid. 0 er laveste skår og 21 høyeste total skår. Desto lavere skår jo bedre søvnkvalitet. PSQI er validert og en skår > 5 er et sensitivt mål på at personen har dårlig søvnkvalitet, og har store problemer på to områder eller moderate vansker på flere områder (Buysse, Reynolds, Monk, Berman & Kupfer, 1989).

Ved søvnmangel kan enkelte aspekter ved den kognitive funksjonen bli redusert, oppmerksomheten kan f.eks. svekkes. Det er særlig den formen for oppmerksomhet som kalles årvåkenhet som blir svekket ved søvnmangel (Basner & Dinges, 2011). Årvåkenhet er et annet ord for at en følger med/er på vakt. Årvåkenhet kan måles ved å teste reaksjonstid. Reaksjonstid kan måles med Psychomotor vigilance test (PVT) (10min), som er en sensitiv test for å oppdage søvnmangel (Basner & Dinges, 2011). Testen går ut på at man så raskt som mulig skal trykke på en tast når det dukker opp et tall på en PC-skjerm. Tallene dukker opp med noen sekunders mellomrom. Den gjennomsnittlige reaksjonstiden for de 10 minuttene testen varer, blir et objektivt mål på søvnighet (Basner & Dinges, 2011).

3 METODE

I denne oppgaven har det blitt analysert data fra en eksperimentell studie gjennomført ved STAMI. Det er kun deler av det innsamlede datamaterialet som er utgangspunkt for mine analyser (se Figur 4).

3.1 Studie design

Studien hadde et eksperimentelt design med kvantitative utfallsmål. Det ble benyttet et crossover design, som vil si at forsøkspersonene byttet fra den ene betingelsene til den andre i løpet av studien. Ved et slikt design blir forsøkspersonene sine egne kontroller (Pedersen & Vollset, 2007). Forsøkspersonene ble randomisert til betingelsene normalsøvn og søvnrestriksjon. Etter hver av søvnbetingelsene ble det gjennomført smerteforsøk. Studien inneholdt i tillegg et innledende smerteforsøk (pre-testing).

3.2 Rekruttering og utvalg

Forsøkspersonene ble rekruttert via oppslag på STAMI, universitet, høyskoler i Oslo-området og via STAMIs facebookside og twitterkonto (vedlegg 8.1, Rekrutteringsoppslag).

Interesserte tok kontakt med STAMI via en oppgitt e-postadresse. Hensikten var å rekruttere unge friske personer. Forsøkspersonene ble derfor inkludert på bakgrunn av besvarelser på online spørreskjema om søvn, Pittsburgh Sleep Quality Index og The Epworth Sleepiness Scale. Dette skulle sikre at personene hadde normale søvnvaner og god søvnkvalitet. De ble også bedt om å svare på et helseskjema per telefon, som skulle sikre at helsen til deltagerne var god nok for å delta i studien (vedlegg 8.2, Helseskjema).

Inklusjonskriterier:

- Pittsburgh Sleep Quality Index < 7 (normal søvnkvalitet)
- The Epworth Sleepiness Scale < 11 (normal/lite søvnighet på dagtid)
-

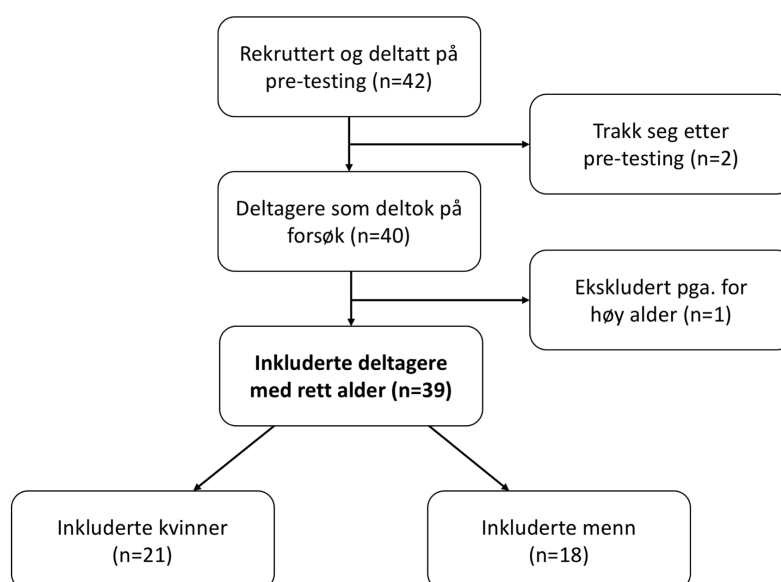
Eksklusjonskriterier:

- Alder < 18 eller > 45 år

- Langvarige smerter, >3 mnd. de to siste årene, med en intensitet på ≥ 3 på numeric rating scale
- Psykiatrisk-, nevrologisk-, hjerte-, eller lungesykdom
- Moderat eller kraftig hodepine, ≥ 2 dager per mnd.
- Fast bruk av medisiner, inkludert ibux/paracet
- Blodtrykk >140/90 mmHg
- Graviditet/amming
- Overfølsomhet for elektrodepasta eller saltholdige kremer
- Søvnlidelser eller skiftarbeid med regelmessig nattevakter

En styrkeberegning basert på tidligere testing på STAMI, viste et behov for minimum 23 forsøkspersoner for å oppnå 90% power og 5% signifikansnivå. Det var ønskelig å ha over 40 forsøkspersoner, med lik andel kvinner og menn.

42 personer ble inkludert i studien. To deltagerer valgte å trekke seg etter pre-testing, før selve forsøkene begynte, dette resulterte i at 40 deltagerne ble testet. Etter testingen var gjennomført viste det seg at en av deltakerne var eldre enn 45 år. Data fra denne deltageren ble ekskludert. Utvalget endte på 39 personer, hvorav 21 kvinner og 18 menn. Se flytskjema Figur 2.



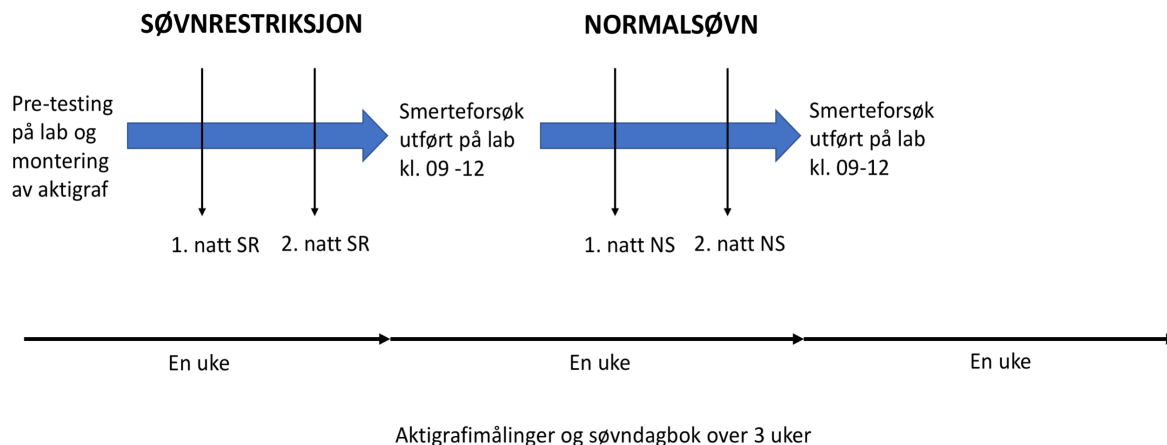
Figur 2: Flytskjema – oversikt over inkluderte deltagere i studien.

3.3 Datainnsamling

Deltagerne gjennomgikk de samme smerteforsøkene etter to ulike søvnbetingelser, normalsøvn og søvnrestriksjon. Pilotforsøk ble gjennomført i mai/juni 2015, og de påfølgende forsøkene ble startet i oktober 2015. Studiens totale lengde var på ca. 18 mnd.

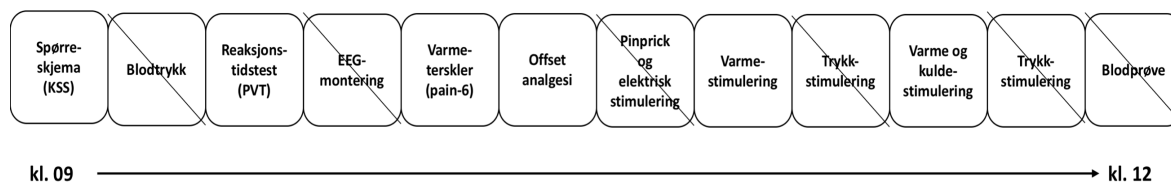
For den enkelt deltager varte forsøksperioden i 3 uker (Figur 3). Forsøkspersonene møtte på STAMI 3 dager. Første dagen ble de ulike smerteforsøkene gjennomgått med deltagerne, kalt pre-testing. Hensikten med dette var at deltagerne skulle vite hva som kom til å skje på forsøksdagene. Pre-testingen ble gjennomført ca. en uke før første forsøksdag. Deltagerne ble randomisert i forhold til hvilken av de to betingelsene, normalsøvn og søvnrestriksjon, de skulle gjennomføre først. De fikk utdelt en skriftlig søvninstruks der det var beskrevet hvilken av søvnbetingelsene som skulle gjennomføres først, samt klokkeslett for når de skulle legge seg og stå opp (vedlegg 8.3, Søvninstruks). Ved gjennomføring av søvnrestriksjon skulle deltagerens normale søvnlengde reduseres med 50%, ved å utsette leggetid to netter på rad. Ved betingelsen normalsøvn, skulle deltagerne ha minst to netter på rad med normal søvnlengde. Forsøkspersonene ble bedt om å stå opp kl. 07 uavhengig av søvnbetingelse.

Under pre-testingen fikk deltagerne montert aktigraf (Ax3, Axivity Ltd., Newcastel, UK), på ikke dominant arm. Aktigrafen skulle sitte på under hele forsøksperioden, totalt 3 uker. I tillegg til å ha på aktigrafen, ble deltagerne bedt om å føre søvndagbok over den samme 3-ukers perioden, via egen smarttelefon. Hver morgen kl. 07 fikk de en SMS med en lenke til søvndagboka (vedlegg 8.4, Søvndagbok). Her skulle de blant annet registrere hvor mye klokken var når de la seg til å sove og hva klokken var da de våknet.



Figur 3: Oversikt over forsøksperioden. Hvilken av de to betingelsene søvnrestriksjon (SR) og normalsøvn (NS) som ble gjennomført først, varierte mellom forsøkspersonene på bakgrunn av randomisering.

Forsøkspersonene ble testet morgenen etter to netter med søvnrestriksjon, og morgenen etter minst to netter med normal søvnlengde. Det var ca. en uke mellom første og andre forsøksdag. Forsøkspersonene møtte på laboratoriet på STAMI mellom kl. 8.00 og 9.00 begge forsøksdagene. De besvarte spørreskjemaet Karolinska sleepiness scale, det ble målt blodtrykk, de gjennomførte reaksjonstidstesten Psychomotor vigilance test og fikk satt på EEG-hette, før det ble utført en rekke ulike smerteforsøk. Smerteforsøkene bestod av varme- og kuldestimuleringer, pinprick-, elektrisk-, og trykkstimuleringer. Testingen tok til sammen ca. tre timer. Se Figur 4 for oversikt over rekkefølgen på testingen.



Figur 4: Oversikt over de ulike testene, rekkefølgen var lik begge forsøksdagene. Data knyttet til "bokser" med strek over er ikke analysert i denne oppgaven. KSS = Karolinska sleepiness scale. PVT = Psychomotor vigilance test. Pain-6 = temperatur som tilsvarer en smerteintensitet på omtrent 6 på 0-10cm visuell analog skala.

3.3.1 Søvndagbok og aktigrafi

Søvndagboka ble brukt til å regne ut antall timer det var fra forsøkspersonen la seg til å sove og til han/hun våknet, kalt *timer i sengen*. For å få et objektivt mål på hvor mye forsøkspersonen sov i det samme tidsrommet, ble *total søvntid* estimert. *Total søvntid* ble beregnet ved å koble søvndagbok- og aktigrafidata sammen. En algoritme "leste" aktigrafi filen til hver enkelt, og estimerer hvor mye forsøkspersonen sov i det tidsrommet forsøkspersonen oppgav at han/hun sov. Algoritmen som ble benyttet er basert på prinsippene "Estimation of Stationary Sleep-segments" (Borazio, Berlin, Kücüküildiz, Scholl & Van Laerhoven, 2014).

3.3.2 Måling av smerte

I forsøkene ble det brukt en digital VAS-skala der forsøkspersonen brukte hjulet på en PC-mus til å flytte en markør på en 10cm horisontal linje på en PC-skjerm. VAS-skalaene var markert med endepunktene: "Ingen smerte" til venstre og "verst tenkelig smerte" til høyre. Smerteskårningene ble lagret hvert sekund. For VAS-skåringen ble det registrert verdien 0 for "ingen smerte" og opp til 10 for "verst tenkelig smerte". Numeric rating scale ble også benyttet, forsøkspersonen oppgav da smerteintensitet muntlig på en skala fra 0-10. Der 0 tilsvarte "Ingen smerte" og 10 "verst tenkelig smerte".

3.4 Prosedyre for smerteforsøk

For å kunne sammenligne smertemoduleringen etter de ulike søvnbetingelsene og mellom kjønn, var det ønskelig at forsøkspersonene skulle ha varmestimuleringer med lik smerteintensiteten som utgangspunkt for de ulike forsøkene. For å oppnå dette ble det estimert hvilken temperatur (hvor mange grader) som ga forsøkspersonen en smerteintensitet på omtrent VAS 6. Denne temperaturen ble kalt "pain-6".

Pain-6 ble beregnet begge forsøksdagene. Varmestimuleringen ble gitt ved å bruke et 30x30 mm varmeelement (Pathway ATS Thermode, Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel).

Varmeelementet ble festet på volarsiden av underarmen med et elastisk bånd.

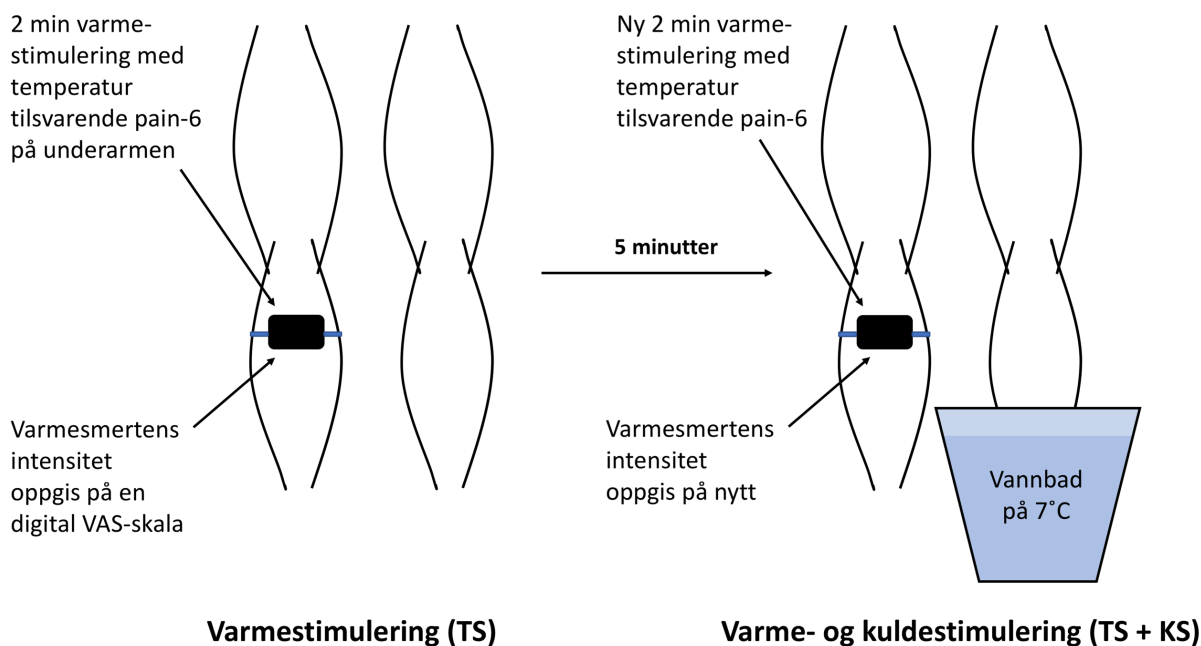
Varmeelementet startet på 32°C og steg med 1°C/sek, med en øvre sikkerhetsgrense på 51°C. Ble denne temperaturen nådd, stoppet varmestimuleringen automatisk. Pain-6 ble beregnet etter å ha testet varmeterskel, smerteterskel og toleranseterskel. Forsøkspersonen skulle trykke

på en pc-mus når de ulike tersklene var oppnådd. Deltagere som ikke nådde toleranseterskel før 51°C, fikk denne som terskelverdi. Hver av de tre tersklene ble testet tre ganger, og gjennomsnittet av målingene ble benyttet for å regne ut terskelverdiene. Pain-6 ble beregnet ved å ta gjennomsnittlig toleranseterskel for varme minus 2,5°C. For å undersøke om beregnet pain-6 var omtrent tilsvarende forsøkspersonens VAS 6, ble det kjørt en 30 sekunders test der forsøkspersonen fikk en stimulering med pain-6 temperaturen. Forsøkspersonen ble bedt og å skåre smerteintensiteten på en VAS-skala (forsøkspersonen visste ikke at temperaturen skulle tilsvare VAS 6). Pain-6 beregningen ble godkjent om skåringen lå mellom 4-9 på VAS-skalaen. Temperaturen ble justert opp eller ned 0,5-1°C hvis skåringen var lav/høy.

Varmeelementet ble flyttet etter en fastsatt rekkefølge mellom hvert av smerteforsøkene. Dette for å hindre sensitivering eller habituering som følge av repetert testing på samme hudområde. Forsøkslederne trakk en lapp der det stod om de skulle begynne testingen på deltagerens høyre eller venstre arm.

3.4.1 Conditioned pain modulation

Teorien bak CPM-modellen bygger på prinsippet om at smerte hemmer smerte. Ved CPM-forsøk rapporterer forsøkspersoner om at pågående smerte (test stimulus) blir redusert når en ny smerte (kondisjonerende stimulus) blir applisert et annet sted på kroppen. Reduksjonen i smerteintensitet ved test stimulus etter applisering av kondisjonerende stimulus, blir regnet som CPM-effekten (Nir & Yarnitsky, 2015; Yarnitsky et al., 2010). Hensikten med CPM forsøket i denne studien, var å undersøke i hvor stor grad en smertefull kuldestimulering (vannbad) kunne hemme smerteintensiteten av en varmestimulering. Se Figur 5 for illustrasjon av forsøket. Forsøkspersonen fikk først en varmestimulering, tilsvarende pain-6 temperaturen på underarmen i 2 min (test stimulus). Forsøkspersonen ble bedt om å angi smerteintensiteten kontinuerlig på en digital VAS-skala. Forsøkspersonen fikk ikke vite at temperaturen var konstant. Etter ca. 5 min fikk forsøkspersonen igjen den samme varmestimuleringen (test stimulus), samtidig som motsatt hånd ble holdt i et sirkulerende vannbad på 7°C (kondisjonerende stimulus). Forsøkspersonen skåret varmestimuleringen kontinuerlig også denne gangen. Etter at personen var ferdig med 2 minutter med varme- og kuldestimulering ble forsøkspersonen bedt om å angi hvor vondt kuldestimuleringen føltes på numeric rating scale (0-10).



Figur 5: Illustrasjon av conditioned pain modulation forsøket. Temperatur tilsvarende pain-6 vil si den temperaturen som ligger nær en smerteintensitet på 6 på en 0-10cm visuell analog skala.
TS = test stimulus. KS = kondisjonerende stimulus

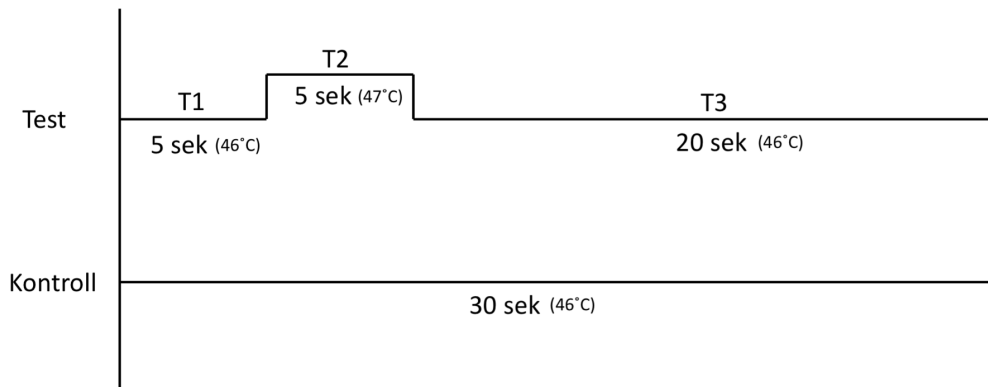
3.4.2 Temporal summasjon

Hensikten med å undersøke temporal summasjon, var å se på grad av smertefasilitering. Ved temporal summasjon gir en konstant smertefull stimulering etterhvert økende smerteintensitet (Granot et al., 2006). For å undersøke temporal summasjon ble den første varmestimuleringen og tilhørende VAS måling fra CPM-forsøket benyttet. For flere detaljer se "Varmestimulering", Figur 5.

3.4.3 Offset analgesi

Hensikten med offset analgesi forsøket var å undersøke grad av smertehemming. Ved offset analgesi vil en liten reduksjon i temperatur ved smertefull varmestimulering (her fra T2 til T3), gi en relativt stor reduksjon i smerteintensitet (Grill & Coghill, 2002). Forsøkspersonene fikk varmestimulering på underarmen. Testen varte i totalt 30 sekunder, og var delt inn i tre tidsintervaller; T1 (5sek), T2 (5sek) og T3 (20sek) (Figur 6). I tidsintervallene T1 og T3 hadde varmestimuleringen lik temperatur. Temperaturen tilsvarte hver enkelt forsøkspersons

pain-6. I tidsintervallet T2 var temperaturen 1°C høyere enn ved T1/T3. Smerteintensiteten ble kontinuerlig angitt på en digital VAS-skala. Forsøkspersonene gjennomgikk også et kontrollforsøk, der varmestimulering hadde konstant temperatur i 30 sek. Kontrolltemperaturen var tilsvarende som ved T1/T3 (pain-6). Smerteintensiteten for kontrollforsøket ble også skåret kontinuerlig.



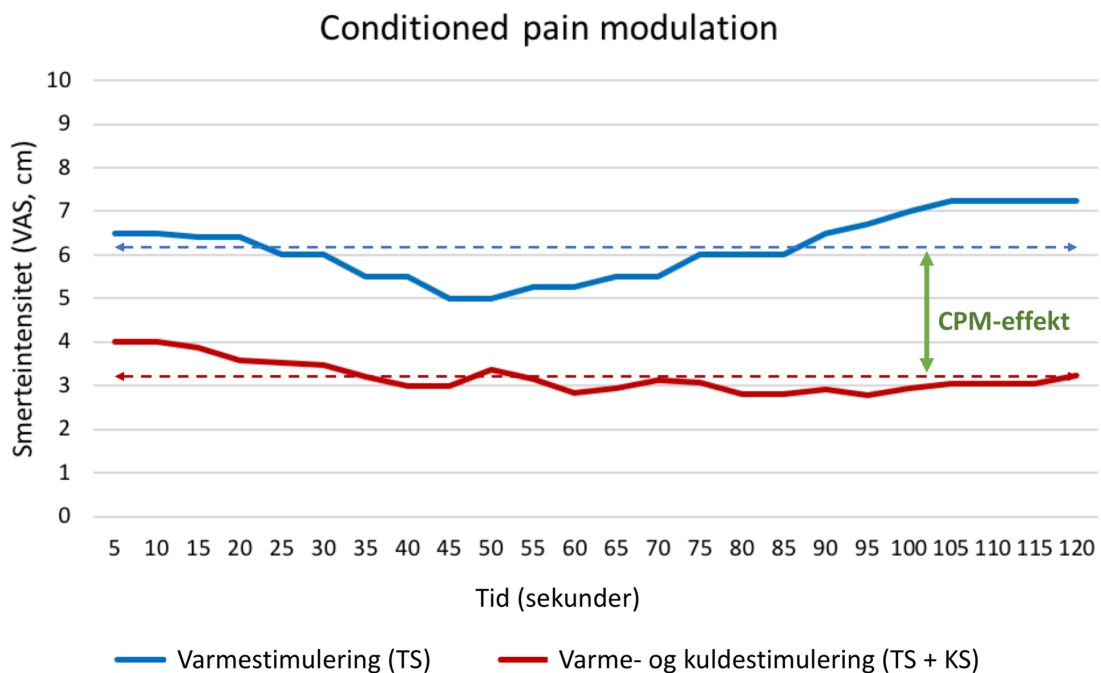
Figur 6: Illustrasjon av offset analgesi forsøket. Ved testforsøket består varmestimuleringen av tre tidsintervaller T1, T2 og T3. Fra T1 til T2 stiger temperaturen med 1°C, for deretter å reduseres med 1°C igjen ved T3. Kontrollforsøket består av en konstant varmestimulering med temperatur tilsvarende som ved T1/T3.

3.5 Dataanalyse

3.5.1 Conditioned pain modulation

For varmestimuleringene ble smerteskåringerne lagret hvert sekund, i tilsammen 2 minutter. Gjennomsnittlig smerteskår for 5 og 5 sekunder ble regnet ut. For 2 minutter med varmestimulering resulterte dette i 24 VAS-skåringer, disse gjennomsnittsverdiene ble basis for de videre utregningene for CPM og temporal summasjon.

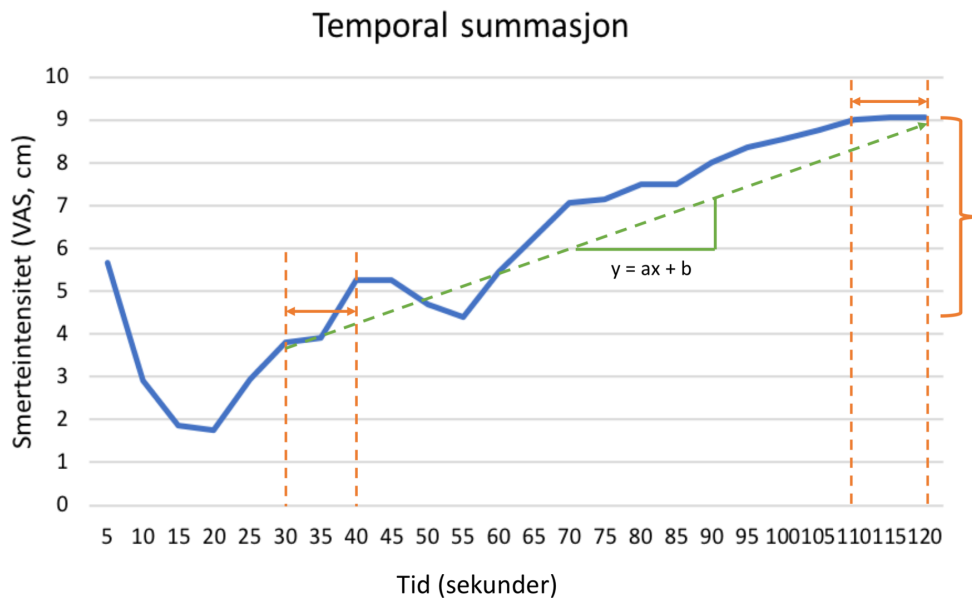
Den smertehemmende effekten av kuldestimuleringen (CPM-effekten) ble regnet ut ved å bruke én gjennomsnittlig smerteskår for hver av de to varmestimuleringene. Den smertehemmende effekten ble estimert ved å regne ut differansen i VAS-skår mellom varmestimuleringene, med og uten kuldestimulering. $CPM\text{-effekten} = (VAS_{TS+KS} - VAS_{TS})$. En negativ verdi, tilsvarer smertereduksjon (Figur 7).



Figur 7: Beregningsmetode for conditioned pain modulation effekten. De stiplede linjene illustrerer gjennomsnittlige VAS-skår for test stimuli. Den grønne pilen markerer differansen i smerteskår mellom de to stimuleringene. Differansen i smerteskår er et uttrykk for kondisjoneringens (KS) smertehemmende effekt på test stimulus (TS), også kalt CPM-effekten. I dette eksempelet er VAS-skåren redusert med omtrent 3cm. $CPM\text{-effekten} = (VAS_{TS+KS} - VAS_{TS}) = 3 - 6 = -3$ cm VAS.

3.5.2 Temporal summasjon

Temporal summasjon ble beregnet ved å bruke to ulike metoder. Ved begge utregningene ble det tatt utgangspunkt i smerteskåringerne fra tidsintervallet 30-120 sek. Ved den første metoden, temporal summasjon 1, beregnes differansen i smerteskår fra 30-40 sek og ved varmestimuleringens slutt, 110-120 sek. Gjennomsnittlig smerteskår for de angitte tidsintervallene ble benyttet ved utregning. Temporal summasjon 1 = $(VAS_{TS\ 110-120} - VAS_{TS\ 30-40})$. En positiv verdi tilsier at smerteintensiteten øker over tid. Ved den andre metoden, temporal summasjon 2, beregnes smerteutviklingen over tid ved å tilpasse en rett linje til VAS-skårene fra 30 -120 sek. Stigningstallet til den rette linjen ($y = ax + b$) blir et uttrykk for graden av smertefasilitering. En positiv verdi tilsier at smerteintensiteten økte (Figur 8).

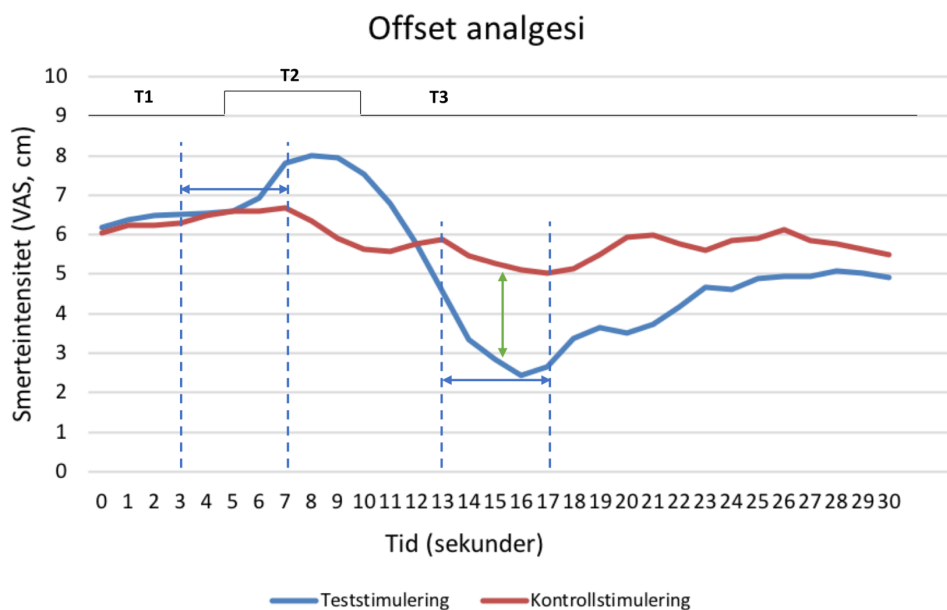


Figur 8: Beregningsmetoder for temporal summasjon. Den blå kurven viser varmestimuleringens smerteintensitet over en periode på 2 min. De oransje stiplede linjene markerer tidsintervaller det er regnet gjennomsnittlig VAS-skår fra. Beregningsmetoden temporal summasjon 1 tar utgangspunkt i differansen VAS-skår mellom disse tidsintervallene for å beregne grad av smertefasilitering (markert med oransje klamme). I dette eksempelet blir temporal summasjon 1 = $(VAS_{TS\ 110-120} - VAS_{TS\ 30-40}) = 9 - 4,5 = 4,5$ cm VAS. Temporal summasjon 2 beregnes ved å tilpasse en rett linje til VAS-skåringene fra 30-120 sek (grønn stiplet linje). Stigningstallet til linjen blir uttrykk for graden av smertefasilitering.

3.5.3 Offset analgesi

Det tar et par sekunder før hjernen oppfatter en endring i temperatur ved en smertefull varmestimulering (Brodal, 2007). Dette gjør at endret VAS-skåring som følge av en endring i temperatur vil komme et par sekunder etter selve temperaturendring. I denne oppgaven blir derfor VAS-skåringer knyttet til T1 være representert i tidsintervallet 3-7 sek, og temperaturendringen fra T2-T3 vil være representert i tidsintervallet 13-17 sek.

Den smerteheemmende effekten ved offset analgesi ble beregnet på to forskjellige måter. Den første metoden tok kun utgangspunkt i VAS-skåringene fra teststimuleringen, og blir kalt offset analgesi 1. Den smerteheemmende effekten ble regnet ut ved å ta differansen i smerteskår mellom tidsintervallene 3-7 sek og 13-17 sek. Offset analgesi 1 = $(VAS_{T3 \text{ test (13-17sek)}} - VAS_{T1 \text{ test (3-7sek)}})$. En negativ verdi, er et uttrykk for smerteheemmning. Ved den andre metoden regnes differansen i smerteskår mellom 13-17 sek fra testmålingen og 13-17 sek fra kontrollmålingen, kalt offset analgesi 2. Offset analgesi 2 = $(VAS_{T3 \text{ test (13-17 sek)}} - VAS_{T3 \text{ kontroll (13-17 sek)}})$. En negativ verdi tilsier smerteheemmning (Figur 9). Tabell 1 viser en samlet oversikt over variabler og metode for utregning.



Figur 9. Beregningsmetoder for offset analgesi. Den blå kurven viser teststimuleringens smerteintensitet. Temperaturen er lik ved T1/T3, men 1°C varmere i T2. De blå stippledte linjene, markerer tidsintervaller det er regnet gjennomsnittlig VAS-skår fra. Differansen i smerteskår mellom disse intervallene er et mål på grad av smerteheemmning, denne beregningsmetoden kalles offset analgesi 1. Den røde kurven viser kontrollstimuleringens smerteintensitet. Stimuleringen har en konstant temperatur tilsvarende temperaturen ved T1/T3. Beregningsmetoden offset analgesi 2, tar utgangspunkt i differansen i smerteskår mellom test og kontrollstimulering, i tidsintervallet 13-17 sek. Differansen for i smerteskår ved dette tidsintervallet er markert med grønn pil.

Tabell 1. Oversikt over avhengige variabler og metoder for utregning.

Avhengig variabel	Metode for utregning
Temporal summasjon 1	$VAS_{TS\ 110-120sek} - VAS_{TS\ 30-40sek}$
Temporal summasjon 2	Stigningstallet til den tilpassede rette linjen fra 30-120 sek
Conditioned pain modulation	$VAS_{TS+KS} - VAS_{TS}$
Offset analgesi 1	$VAS_{T3\ test\ (13-17sek)} - VAS_{T1\ test\ (3-7sek)}$
Offset analgesi 2	$VAS_{T3\ test\ (13-17\ sek)} - VAS_{T3\ kontroll\ (13-17\ sek)}$

3.6 Statistikk

SPSS Statistics versjon 24 (IBM Corporation, New York, USA) ble benyttet for å utføre de statistiske analysene. P-verdier mindre enn 0.05 vil bli regnet som signifikant og presenteres med 95% konfidensintervaller. Normalfordeling ble undersøkt ved Shapiro- Wilk test og ved inspeksjon av deskriptiv statistikk, histogram, box plott og Q-Q plott.

3.6.1 Innledende analyser

Før selve hypotesene ble testet, ble det utført en rekke innledende analyser. Målet med disse analysene var å undersøke om de ulike metodene gav forventet resultat (om metodene hadde fungert). Det ble undersøkt om forsøkspersonene opplevde økt smerteintensitet (temporal summasjon) ved 2 min. konstant varmestimulering, og om de fikk en smertehemmende effekt ved CPM og offset analgesi. Dette ble undersøkt ved å teste om smerteøkningen var signifikant forskjellig fra null ved "temporal summasjon", og om den smertehemmende effekten som var signifikant forskjellig fra null ved CPM og offset analgesi. For å undersøke dette ble deltagerens gjennomsnittsverdi ved normalsøvn analysert ved bruk av One-Sample Wilcoxon Test. Hvis metodene ikke gav forventet resultat ved normalsøvn, ville det heller ikke gi mening å sammenligne resultatene fra de ulike søvnbetingelsene opp mot hverandre. Resultatene fra de ulike søvnbetingelsene ble kun sammenlignet statistisk dersom resultatet var signifikant forskjellig fra null ved normalsøvn.

Det ble også undersøkt om deltagerens subjektive og objektive søvnighet var mer fremtredende etter søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn. Subjektiv søvnighet ble testet ved hjelp av Karolinska sleepiness scale og objektiv søvnighet ble testet med reaksjonstidstesten Psychomotor vigilance test. Både for Karolinska sleepiness scale og

Psychomotor vigilance test var det manglende normalfordeling for differansen mellom de to test tidspunktene, de ble derfor analysert ved å bruke en Wilcoxon Test for ikke-parametriske parede data.

3.6.2 Hovedanalyser

Resultat fra de metodene som ut fra de innledende analysene viste seg å ha fungert, ble analysert videre ved bruk av linear mixed model. Linear mixed model er en statistisk modell som egner seg godt for å analysere data fra repeterte målinger av samme individ. En fordel med denne modellen, er at alle deltagerne kan være med i analysene, selv om målinger ved en av søvnbetingelsene mangler (Field, 2013). Det ble først analysert om den smertehemmende effekten ved CPM og offset analgesi var redusert etter søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn. Det ble også undersøkt om den smertehemmende effekten ved de ulike søvnbetingelsene var avhengig av interaksjonen mellom søvnbetingelse og kjønn.

Søvnbetingelse (normalsøvn/søvnrestriksjon) ble satt som fixed factor for hvert av smerteutfallene i alle modellene. Kjønn ble også satt som fixed factor i de modellene kjønn var med som en variabel. Random intercept (tilfeldig skjæringspunkt) for individene ble benyttet i alle modellene.

3.6.3 Eksplorative analyser

Det viste seg at det var stor variasjon på *total søvntid* innen de ulike søvnbetingelsene. Variasjonen var særlig stor hvis man så på begge nettene før hvert labforsøk. For å undersøke om *total søvntid* kunne forklare noe av den "uforklarte" variansen i de ulike hovedanalysene, ble analysene kjørt på nytt med den kontinuerlige variabelen *total søvntid* som kovariat. På denne måten justeres estimatene på bakgrunn av hvor mye forsøkspersonene faktisk sov de to siste nettene før smerteforsøkene.

For å undersøke om den kontinuerlige variabelen *total søvntid* og den dikotome variabelen søvnbetingelse var for like for at begge kunne være med i modellen, ble graden av kolinearitet undersøkt ved bruk av Variance Inflation Factor. Variance Inflation Factor < 4 ble godtatt (O'brien, 2007).

Total søvntid ble tatt med som fixed factor og i tillegg testet med og uten random slope (tilfeldig stigningstall). For å undersøke hvilken av modellene som passet datamaterialet best, ble det brukt en "best fit approach" for å komme frem til den beste modellen (vedlegg 8.8, Mixed model - best fit approach). Det ble brukt maximum likelihood for å sammenligne de ulike modellenes Akaike Information Criterion. Modellene med lavest Akaike Information Criterion ble kjørt på nytt med restricted maximum likelihood. Normalfordeling av de ulike modellenes residualer ble vurdert ved hjelp av Q-Q plot.

3.6.4 Post hoc analyser

Etter at de planlagte analysene var gjennomført, så man en tendens til ulik smerteintensitet mellom menn og kvinner ved de ulike smerteforsøkene. Test stimuli ved CPM-førsøket ble benyttet for å undersøke om det var forskjell i smerteintensitet mellom kjønnene ved normalsøvn og søvnrestriksjon. Analysene ble utført ved bruk Mann-Whitney U test.

3.7 Etikk

Helsinkideklarasjonen ble utarbeidet av Verdens legeforening for å beskytte personer som deltar i medisinsk forskning. Retningslinjene skal forhindre at det skjer etisk overtramp (World Medical Association, 2013). Studien på søvn og smerte, som det er analysert data fra i denne oppgaven, er gjennomført i overensstemmelse med Helsinkideklarasjonen. Relevante retningslinjer har vært; frivillig deltagelse, informert samtykke, konfidensialitet vedrørende personopplysninger og vurdering av deltakernes risiko i forhold til nytteverdien av forskningsprosjektet (World Medical Association, 2013).

Forsøkspersonene har selv, på bakgrunn av oppslag/annonsering, tatt kontakt med STAMI via mail og ytret ønske om å delta i studien. Forsøkspersonene fikk et skriv der de ble informert om prosjektets hensikt, metode, hvordan personopplysningene om dem kom til å bli behandlet, og eventuelle fordeler og ulemper studien kunne medføre. De fikk også opplysninger om at de når som helst kunne trekke seg fra studien uten å oppi noen grunn. Forsøkspersonene skrev under på samtykkeerklæring før forsøkene ble gjennomført (vedlegg 8.6, Informert samtykke). Som kompensasjon for å dekke tap av arbeidsfortjeneste og utgifter til transport, fikk de som deltok 1000kr.

Studien på søvn og smerte er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), og har godkjenings nummer: 2012/199 (vedlegg 8.7, REK godkjenning). Det er også meldt inn til REK at jeg som masterstudent skal analysere data fra studien. Søvn- og smertestudien er meldt inn til Norsk senter for forskningsdata (NSD). Forsøkspersonene ble aidentifisert, ved at en kodenøkkel erstattet navn og fødselsnummer. Kodenøkkelene er innelåst og kun autorisert personell har tilgang til navnelisten.

4 RESULTATER

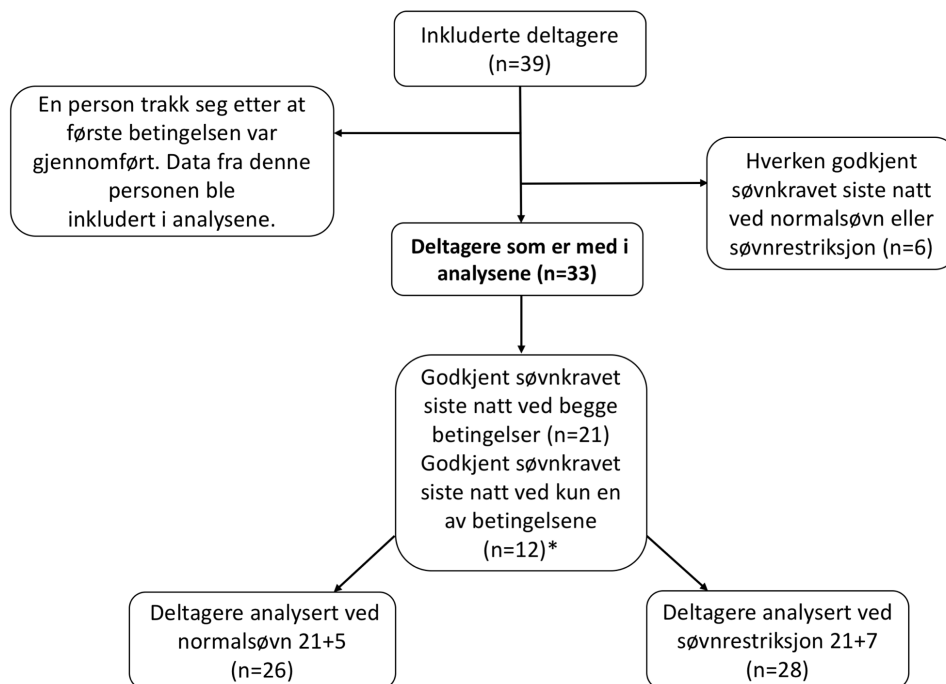
4.1 Innledende analyser

4.1.1 Søvndagbok og aktigrafi

Ved å se på deltageres søvndagbok (*timer i sengen*) for de ulike søvnbetingelsene, viste det seg at mange hadde hatt utfordringer med å følge søvninstruksene, både ved normalsøvn og ved søvnrestriksjon. Det ble derfor bestemt at det var nødvendig å sette en grense (et søvnkrav) for hva deltagerne minimum kunne ha sovet for at det kunne sees på som normalsøvn, og en maks-grense for hva de kunne ha sovet for at det skulle sees på som søvnrestriksjon. Deltageres normale søvnlengde ble kartlagt ved å se på *timer i sengen* fra søvndagboka, over de 3 ukene søvnen ble registrert. Medianen av *timer i sengen*, ble brukt som et uttrykk for den enkelte deltagers normale søvnlengde. For å få godkjent betingelsen normalsøvn måtte deltagerne ha oppnådd $\geq 85\%$ av median *timer i sengen*. For å få godkjent betingelsen søvnrestriksjon måtte de ha sovet $\leq 60\%$ av median *timer i sengen*.

Det viste seg også at få deltagere hadde oppfylt søvnkravet begge netter ved begge søvnbetingelsene. Det ble derfor bestemt at deltagerne kun trengte å oppfylle søvnkravet siste natt før labforsøkene for å kunne være med i analysene. Deltagerne trengte kun godkjent søvnkrav siste natt ved en av søvnbetingelsene for å bli inkludert i analysene for den respektive betingelsen (Figur 10, Tabell 2).

Det endelige analysegrunnet bestod av 33 personer, hvorav 14 menn og 19 kvinner, i alderen 19-44 år. Median alder var 22 år. Ytterligere informasjon om deltagerne er presentert i Tabell 3.



Figur 10: Flytskjema – oversikt over inkluderte deltagere i analysene.

*Av de 12 som oppfylte søvnkravet ved kun en av betingelsene utgjorde dette; 5 ved normalsøvn og 7 ved søvnrestriksjon. Dette resulterte i at totalt 26 deltagere hadde oppfylt søvnkravet ved normalsøvn og 28 ved søvnrestriksjon.

Tabell 2. Antall deltagere med godkjente målinger fra de ulike forsøkene. Antall manglende målinger er oppgitt i parentes.

		Totalt inkludert	Conditioned pain modulation	Temporal summasjon	Offset analgesi
Søvnrestriksjon	Kvinne	16	15 (1)	16	15 (1)
	Mann	12	10 (2)	10 (2)	11 (1)
Normalsøvn	Kvinne	17	16 (1)	17	17
	Mann	9	9	9	9

Tabell 3. Oversikt over deltagernes alder, pain-6 temperatur, smerteintensitet ved kuldestimulering og *total søvntid* (antall timer er summen av de to nettene før hvert av labforsøk). SD = standard avvik.

	Menn			Kvinner			Total		
	N	Median	Min-maks	N	Median	Min-maks	N	Median	Min-maks
Alder	14	23.5	(19-41)	19	22	(19-44)	33	22	(19-44)
	N	Gjennomsnitt	SD	N	Gjennomsnitt	SD	N	Gjennomsnitt	SD
Pain-6 temperatur (°C)									
normalsøvn	9	46.5	± 1.12	17	45.9	± 1.87	26	46.1	± 1.65
søvnrestriksjon	11	46	± 1.90	16	45.8	± 2.26	27	45.9	± 2.08
Kuldesmerte (NRS)^a									
normalsøvn	9	7.8	± 1.9	17	8.4	± 1.3	26	8.2	± 1.5
søvnrestriksjon	11	9	± 0.8	15	8.5	± 1.3	26	8.7	± 1.1
Total søvntid (timer)									
normalsøvn	8	12.9	± 1.56	16	13.2	± 1.60	24	13.1	± 1.56
søvnrestriksjon	11	7.7	± 2.06	13	7.6	± 1.47	24	7.6	± 1.73

^aNRS – numeric rating scale (0-10)

4.1.2 Conditioned pain modulation, temporal summasjon og offset analgesi

De innledende analysene viste at forsøkspersonene, på gjennomsnittsnivå, hadde oppnådd en smertehemmende effekt som var signifikant forskjellig fra null ved CPM-forsøket ($p < 0.001$). Det samme gjaldt ved begge utregningsmetodene for offset analgesi, offset analgesi 1 ($p < 0.001$) og offset analgesi 2 ($p = 0.001$). Forsøkspersonene oppnådde ingen temporal summasjon, dvs. ingen smerteøkning som var signifikant forskjellig fra null ved to minutters varmestimulering. Dette gjaldt for begge utregningsmetodene, både temporal summasjon 1 ($p = 0.685$) og temporal summasjon 2 ($p = 0.627$) (Tabell 4). På bakgrunn av dette funnet, ble ikke data for temporal summasjon analysert videre. For grafisk fremstilling av analysegrunnlaget for temporal summasjon, se TS målingen ved normalsøvn (30-120sek) på Figur 11 a.

Tabell 4. Resultater fra de innledende analysene. Median og min/maks verdiene er alle basert på skåringer fra visuell analog skala 0-10cm (VAS).

	N	Median	Min-maks	p
Conditioned pain modulation	25	-1.3	(-7.6 – 0.6)	<0.001
Temporal summasjon 1^a	26	0.00	(-4.7 – 5.2)	0.685
Temporal summasjon 2^b	26	-0.001	(-0.05 – 0.07)	0.627
Offset analgesi 1^c	26	-4.6	(-8.9 – 0.00)	<0.001
Offset analgesi 2^d	26	-1.1	(-6.4 – 2.8)	0.001

^a Analysen er basert på test stimuli fra CPM-forsøket: $VAS_{TS(110-120sek)} - VAS_{TS(30-40sek)}$

^b Analysen er basert på stigningstallet fra 30-120 sek ved test stimulus fra CPM-forsøket

^c Analysen er basert på teststimuleringen fra offset analgesi forsøket: $VAS T3_{test\ 13-17sek} - VAS T1_{test\ 3-7sek}$

^d Analysen er basert på test- og kontrollstimuleringen fra offset analgesi forsøket: $VAS T3_{test\ 13-17sek} - VAS T3_{kontroll\ 13-17sek}$

4.1.3 Karolinska sleepiness scale og Psychomotor vigilance test

Deltagernes subjektive søvnighet ble målt med Karolinska sleepiness scale. Ved søvnrestriksjon fikk deltagerne en median (min-maks) skår på 7 (3-8) sammenlignet med 3 (1-6) ved normalsøvn. Resultatene viste at deltagerne var signifikant søvnigere etter søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn ($p < 0.001$). Deltagernes reaksjonstid målt med Psychomotor vigilance test, viste at de hadde signifikant lengere reaksjonstid etter søvnrestriksjon ($p = 0.005$). Ved søvnrestriksjon hadde deltagerne en median (min-maks) skår på 0.34 (0.31-0.43) sekunder, sammenlignet med 0.33 (0.29-0.38) sekunder ved normalsøvn.

4.2 Hovedanalyser

På bakgrunn av de innledende analysene var det kun data fra de smertehemmende metodene, CPM og offset analgesi, som ble analysert videre. Det er disse dataene som presenteres i dette og neste underkapittel (4.3 Eksplorative analyser). Tabell 5 viser en samlet oversikt over resultatene fra de ulike hovedanalysene.

Tabell 5. Resultater fra de ulike hovedanalysene analysert med linear mixed model. Modell 1 er en bivariat analyse der det er undersøkt om søvnbetingelse har betydning for den smertehemmende effekten ved de ulike forsøkene. Modell 2 er en interaksjonsmodell der det er undersøkt om interaksjonen mellom søvnbetingelse og kjønn har betydning for den smertehemmende effekten ved de ulike forsøkene. b=stigningskoeffisient (estimert effekt størrelse) denne er oppgitt i cm på en 0-10cm visuell analog skala (VAS).

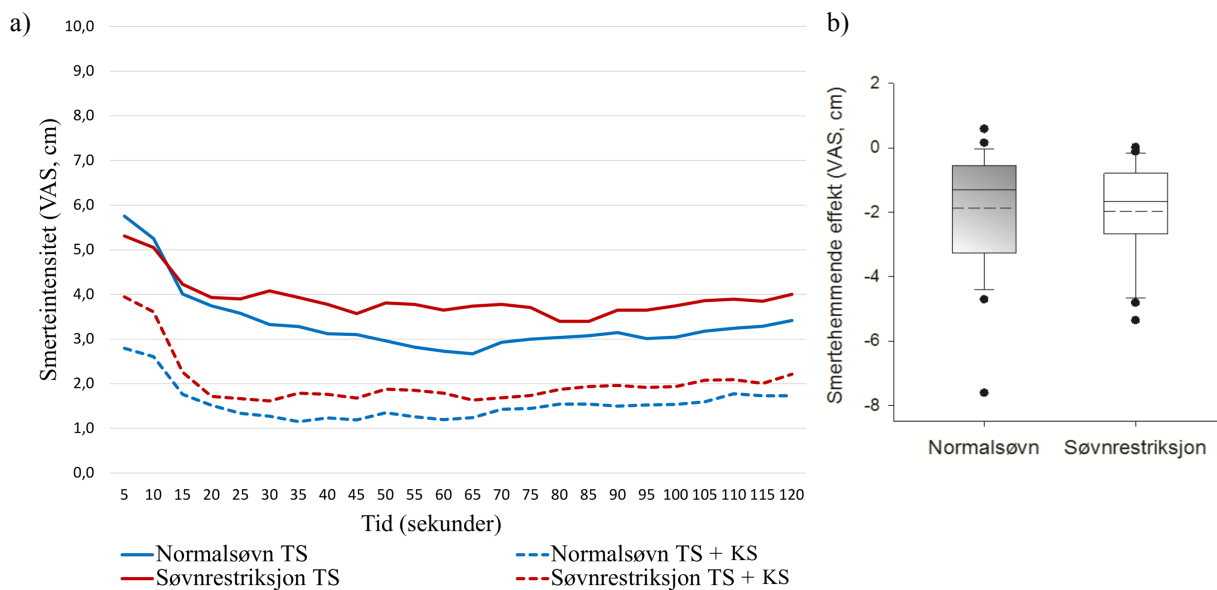
	Conditioned pain modulation			Offset analgesi 1 ^a			Offset analgesi 2 ^b		
	b	95% CI	p	b	95% CI	p	b	95% CI	p
Modell 1									
Søvn	-0.01	-0.77, 0.76	0.990	0.44	-0.53, 1.41	0.360	0.37	-0.63, 1.38	0.455
Modell 2									
Kjønn	1.44	0.06, 2.81	0.041	1.04	-0.93, 3.01	0.292	1.15	-0.50, 2.79	0.167
Søvn	0.54	-0.71, 1.79	0.378	0.90	-0.76, 2.56	0.273	1.48	-0.11, 3.07	0.066
Søvn*kjønn	-0.79	-2.34, 0.76	0.300	-0.67	-2.74, 1.39	0.505	-1.65	-3.65, 0.34	0.101

^a Analysen er basert på teststimuleringen fra offset analgesi forsøket: $VAS T3_{\text{test 13-17sek}} - VAS T1_{\text{test 3-7sek}}$

^b Analysen er basert på test- og kontrollstimuleringen fra offset analgesi forsøket: $VAS T3_{\text{test 13-17sek}} - VAS T3_{\text{kontroll 13-17sek}}$

4.2.1 Conditioned pain modulation

Resultatene fra CPM-forsøket viste ingen endring i CPM-effekt etter søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn ($p=0.990$) (Modell 1, Tabell 5). Forsøkspersonene hadde en gjennomsnittlig smertehemming på 2.02 cm VAS ved normalsøvn og 2.03 cm ved søvnrestriksjon (Figur 11 a og b).



Figur 11

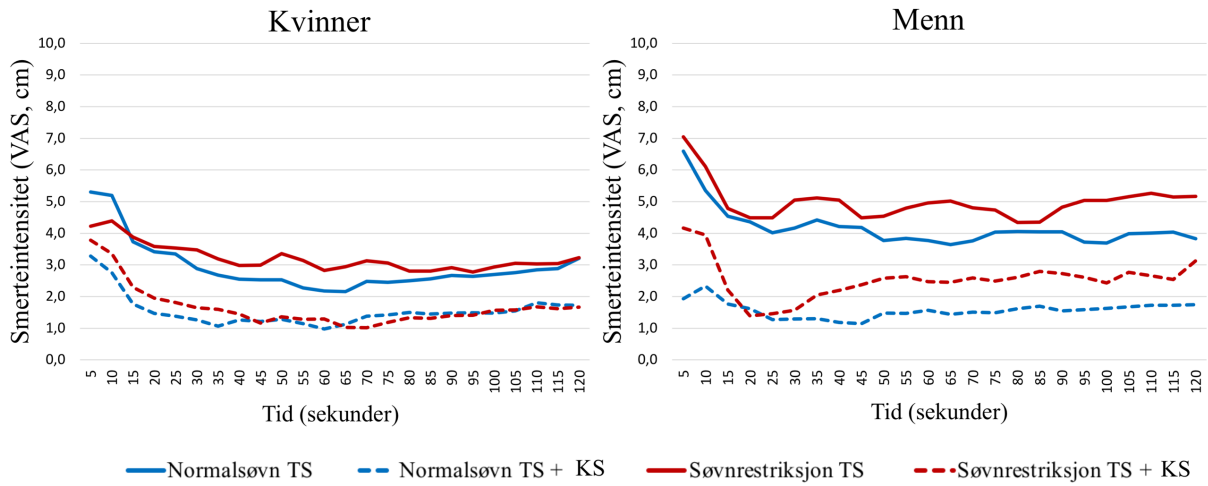
a) Grafisk fremstilling av tidsutviklingen for smerteskåringerne ved conditioned pain modulation forsøkene. Figuren viser gjennomsnittverdier for begge kjønn samlet. TS = test stimulus (varmestimulering). KS = kondisjonerende stimulus (kuldestimulering).

b) Box plotene viser den smertehemmende effekten ved conditioned pain modulation forsøkene. De stiplede linjene viser gjennomsnittlig smertereduksjon ved hver av søvnbetingelsene. Negativ VAS-verdi tilsier at test stimuli ble mindre smertefull da forsøkspersonene samtidig fikk kondisjonerende stimuli, kontra test stimuli alene.

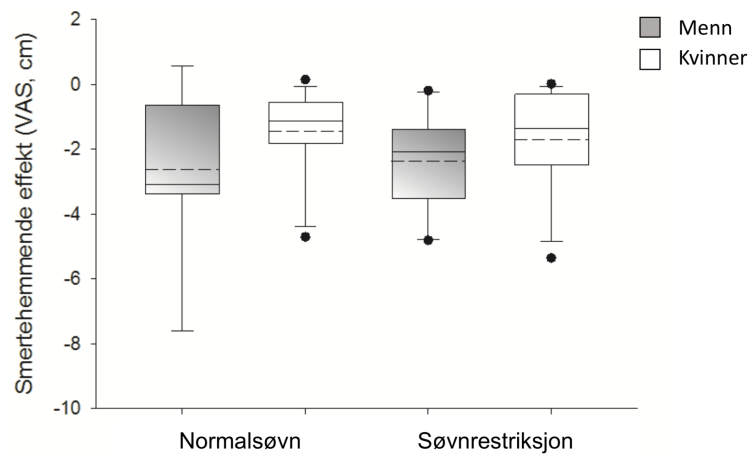
VAS = visuell analoge skala 0-10cm.

CPM-effekten viste ingen signifikant interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn ($p=0.300$) (Modell 2, Tabell 5). Kvinnene hadde en gjennomsnittlig smertehemmende effekt på 1.5 cm VAS ved normalsøvn og 1.7 cm ved søvnrestriksjon. Mennene hadde en gjennomsnittlig smertehemmende effekt på 2.9 cm ved normalsøvn og sammenlignet med 2.4 cm ved søvnrestriksjon (Figur 12 og Figur 13).

Ved observasjon av den grafiske fremstillingen av CPM-forsøket (Figur 12) ser man at mennene generelt ligger høyere i smerteintensitet enn kvinnene. Post hoc analyser viste at mennenes smerteintensitet ved test stimuli var signifikant høyere enn kvinnenes ved begge søvnbetingelser. Ved normalsøvn lå mennenes smerteintensitet ved test stimuli 1.2 cm høyere enn kvinnenes ($p<0.001$), og ved søvnrestriksjon 1.8 cm høyere ($p<0.001$).



Figur 12. Grafisk fremstilling av tidsutviklingen for smerteskåringene ved conditioned pain modulation forsøkene, menn og kvinner er vist separat. TS = test stimulus (varmestimulering). KS = kondisjonerende stimulus (kuldestimulering). VAS = visuell analoge skala 0-10cm.

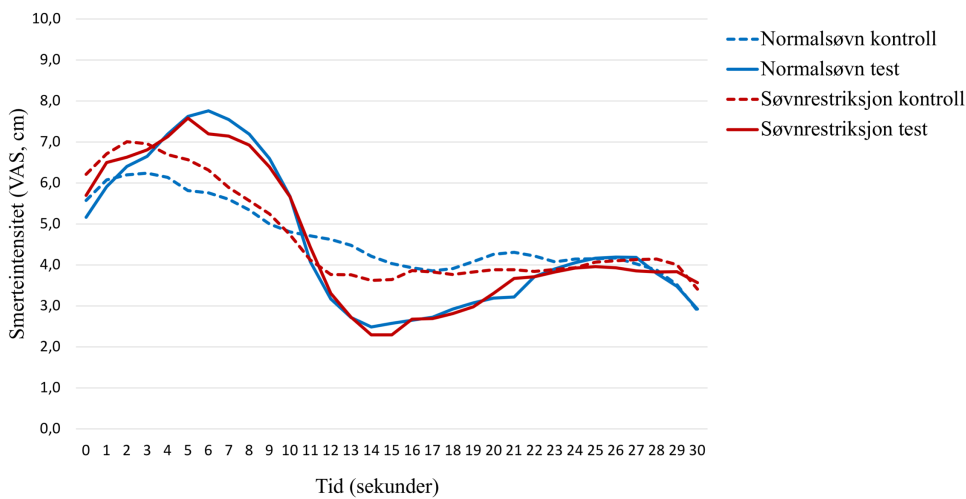


Figur 13. Box plotene viser den smertehekkende effekten ved conditioned pain modulation forsøkene, menn og kvinner er vist separat. De stiplede linjene viser gjennomsnittlig smertereduksjon. Negativ VAS-verdi tilsier at test stimuli ble mindre smertefull da forsøkspersonene samtidig fikk kondisjonerende stimuli, kontra test stimuli alene. VAS = visuell analog skala 0-10cm.

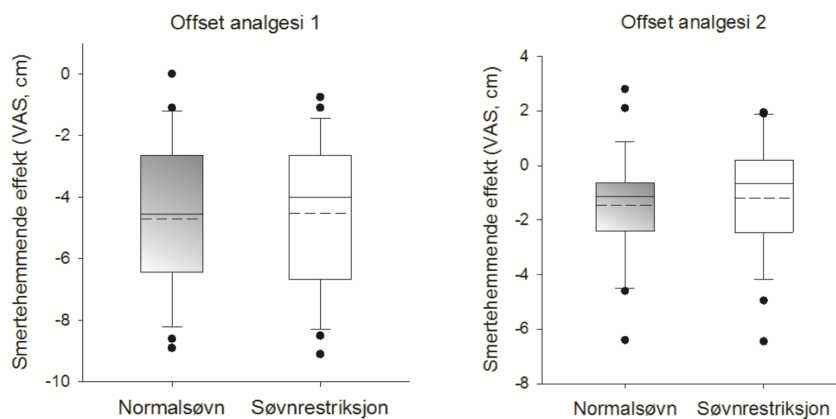
4.2.2 Offset analgesi

For offset analgesi 1 var det ingen signifikant forskjell i smertehekkende effekt ved søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn ($p=0.360$) (Modell 1, Tabell 5).

Forsøkspersonene hadde en gjennomsnittlig smertehekking på 4.6 cm VAS ved søvnrestriksjon, sammenlignet med 5.0 cm ved normalsøvn (Figur 14 og Figur 15). For offset analgesi 2 var det heller ingen signifikant forskjell i smertehekkende effekt ved de ulike søvnbetingelsene ($p=0.455$) (Modell 1, Tabell 5). Ved søvnrestriksjon hadde forsøkspersonene en gjennomsnittlig smertehekking på 1.2 cm VAS, sammenlignet med 1.5 cm ved normalsøvn (Figur 14 og Figur 15).



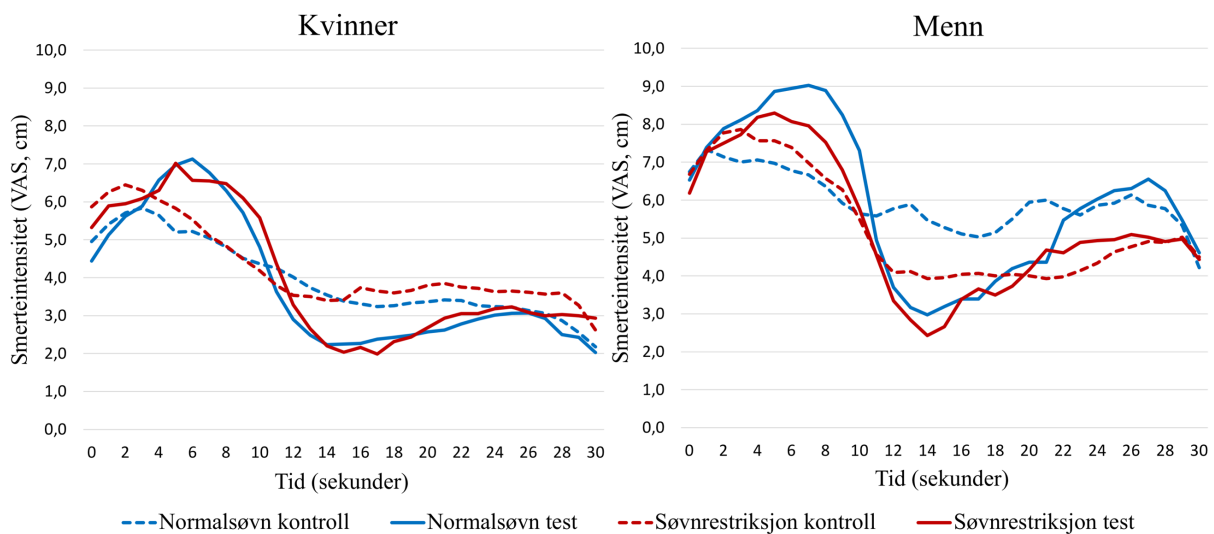
Figur 14. Grafisk fremstilling av tidsutviklingen for smerteskåringerne ved offset analgesi forsøkene. Figuren viser gjennomsnittverdier for begge kjønn samlet. Ved teststimuleringen var temperaturen 1°C høyere i tidsintervallet 5-10sek, enn for resten av stimuleringen. Kontrollstimuleringen hadde konstant temperatur. VAS = visuell analog skala 0-10cm.



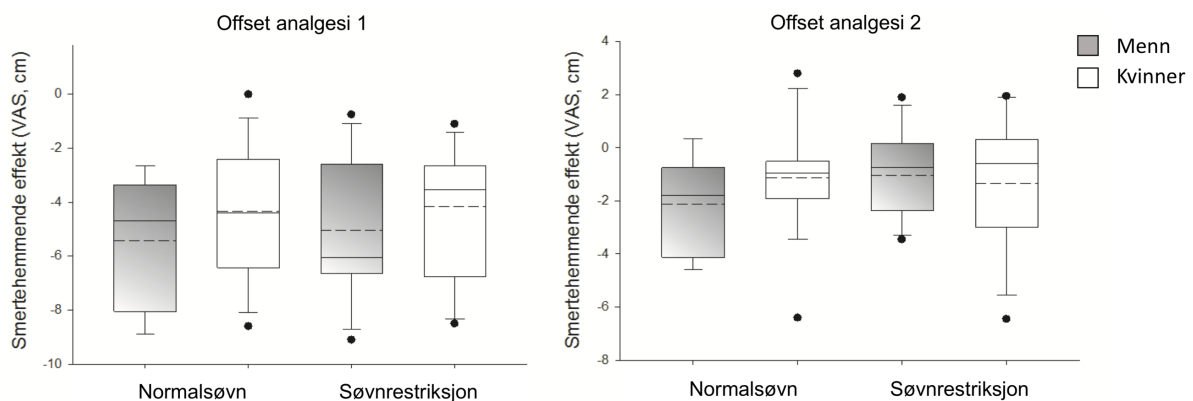
Figur 15. Box plotene viser den smertehekkende effekten ved offset analgesi forsøkene. De stiplede linjene viser gjennomsnittlig smertereduksjon. VAS = visuell analog skala 0-10cm.

Den smerteheemmende effekten ved offset analgesi viste ingen signifikant interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn, hverken for offset analgesi 1 ($p=0.505$) eller offset analgesi 2 ($p=0.101$) (Modell 2, Tabell 5). Figur 16 viser smerteintensitetens utvikling over tid for både test- og kontrollmåling ved begge søvnbetingelser, fordelt på kjønn. På figuren ser man at mennene generelt ligger høyere enn kvinnene i smerteintensitet på alle målingen, samme tendens som ved CPM-forsøket.

Figur 17 viser en oversikt over den smerteheemmende effekten for kvinner og menn ved de ulike søvnbetingelsene.



Figur 16. Grafisk fremstilling av tidsutviklingen for smerteskårningene ved offset analgesi forsøkene, menn og kvinner er vist separat. Ved teststimuleringen var temperaturen 1°C høyere i tidsintervallet 5-10sek, enn for resten av stimuleringen. Kontrollstimuleringen hadde konstant temperatur. VAS = visuell analog skala 0-10cm.



Figur 17. Box plotene viser den smerteheemmende effekten med utregningsmetode 1 og 2 ved offset analgesi forsøkene, menn og kvinner er vist separat. De stiplede linjene viser gjennomsnittlig smertereduksjon. VAS = visuell analog skala 0-10cm.

4.3 Eksplorative analyser

Alle modellene ble bedre når *total søvntid* ble tatt med som kovariat. Selv om alle modellene ble bedre når det ble justert for *total søvntid*, var det kun estimatene for offset analgesi 2 som endret seg i så stor grad at det viste en signifikant interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn på den smertehekkende effekten ($p=0.036$) (Modell 2, Tabell 6). Det er kun resultatet fra denne analysen som vil bli presentert ytterligere, da det kun var denne som var signifikant.

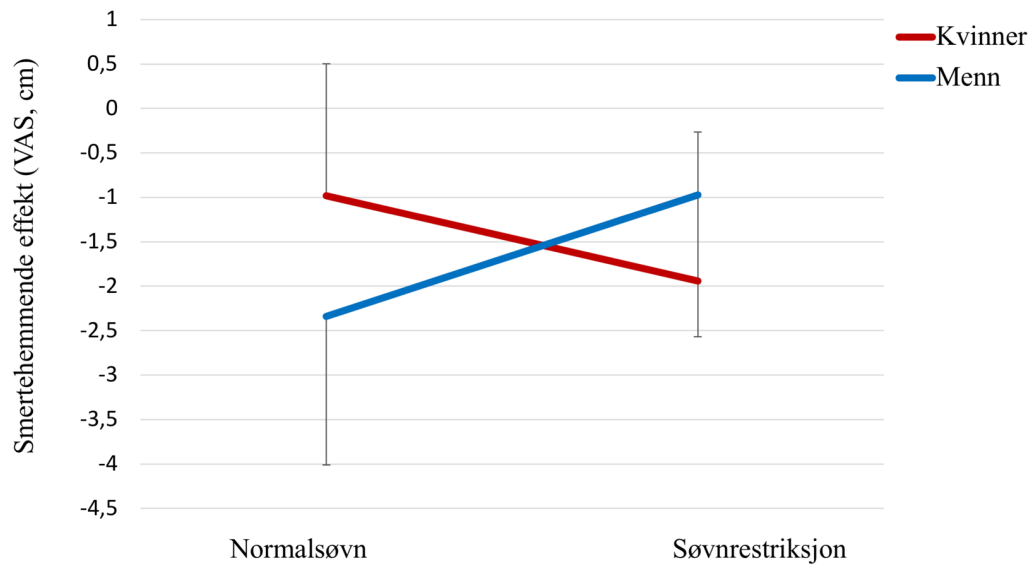
Tabell 6. Resultater fra de ulike eksplorative mixed model analysene. Søvn, kjønn og total søvntid var inkludert som fixed effekts i alle modellene, samt random intercept for individene. Koeffisienten "b" (den estimerte effekt størrelsen) er oppgitt i cm, på 0-10 cm visuell analog skala.

	Conditioned pain modulation			Offset analgesi 1 ^a			Offset analgesi 2 ^b		
	b	95% CI	p	b	95% CI	p	b	95% CI	p
Modell 1									
Søvn	-0.48	-2.28, 1.32	0.585	1.91	-0.74, 4.57	0.151	-0.09	-2.55, 2.37	0.941
Total søvntid	-0.05	-0.35, 0.25	0.734	0.30	-0.14, 0.74	0.174	-0.02	-0.41, 0.37	0.919
Modell 2									
Kjønn	1.57	0.08, 3.07	0.040	0.99	-1.17, 3.15	0.360	1.36	-0.40, 3.11	0.126
Søvn	0.19	-1.72, 2.11	0.835	2.25	-0.60, 5.11	0.116	1.37	-1.14, 3.87	0.272
Søvn*kjønn	-1.22	-2.83, 0.40	0.128	-0.80	-3.24, 1.65	0.503	-2.33	-4.49, -0.17	0.036
Total søvntid	-0.86	-0.37, 0.20	0.538	0.26	-1.19, 0.72	0.249	-0.03	-0.41, 0.35	0.876

^a Analysen er basert på teststimuleringen fra offset analgesi forsøket: $VAS T3_{\text{test 13-17sek}} - VAS T1_{\text{test 3-7sek}}$

^b Analysen er basert på test- og kontrollstimuleringen fra offset analgesi forsøket: $VAS T3_{\text{test 13-17sek}} - VAS T3_{\text{kontroll 13-17sek}}$

De estimerte gjennomsnittene (estimatet marginal means) for offset analgesi 2 viste at kvinnene hadde best smertehekking ved søvnrestriksjon, 2cm VAS, sammenlignet med 1cm ved normalsøvn. For mennene var det motsatt, de hadde best smertehekking ved normalsøvn, 2.3 cm VAS, sammenlignet med 1 cm ved søvnrestriksjon (Figur 18).



Figur 18. Figuren viser estimerte gjennomsnitt (estimatet marginal means) for den smerteheemmende effekten ved offset analgesi forsøket. I modellen er det justert for *total søvntid*. Den illustrerte effekten sees ved utregningsmetode 2. Det er en signifikant interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn ($p=0.036$). For kvinner vises øvre konfidensintervaller, og for menn nedre konfidensintervaller. VAS = visuell analog skala 0-10cm.

5 DISKUSJON

I dette kapittelet vil først hovedfunnene oppsummeres, deretter diskuteres resultatene i lys av annen litteratur før metoden til slutt diskuteres. Metodediskusjonen inkluderer også betraktninger om validitet og reliabilitet.

5.1 Oppsummering av hovedfunn

Hensikten med studien var å undersøke om endogen smertemodulering blir påvirket av søvnrestriksjon. Hypotesene var at smertehemming reduseres og smertefasilitering øker etter søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn, og at kjønn har betydning for resultatet.

Det var ingen signifikante endringer i smertehemmende effekt etter søvnrestriksjon, hverken ved CPM eller offset analgesi-førsøket. Hovedanalysene viste heller ingen interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn. Når offset analgesi-førsøket ble justert for *total søvntid* (eksplorativ analyse), antydte resultatet at mennene hadde best smertehemming ved normalsøvn, mens kvinnene hadde best smertehemming ved søvnrestriksjon. Effekten av søvnrestriksjon på smertefasilitering ble ikke undersøkt fordi forsøkspersonene ikke oppnådde temporal summasjon.

5.2 Diskusjon av resultater

5.2.1 Conditioned pain modulation

Resultatene viste ingen signifikant endring i CPM-effekt etter søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn. Funnt fra tidligere studier er inkonsistente. I to studier der det ble observert redusert CPM-effekt i sammenheng med søvnmangel var forsøkene gjort på personer med eksisterende søvnproblemer (Edwards et al., 2009; Haack et al., 2012). Forsøkspersoner som har problemer med søvnen, kan ikke direkte sammenlignes med friske personer som har gjennomgått to netter med søvnrestriksjon, som i denne studien. Ulike CPM-metoder bidrar også til at studiene ikke er direkte sammenlignbare. I den ene studien ble det brukt trykk som test stimulus og den andre smertefullt varmebad som kondisjonierende stimulus. To tidligere STAMI studier av Matre og kolleger (2015; 2017) viste økt CPM-effekt etter søvnrestriksjon og nattskiftarbeid. Disse to studiene har i utgangspunktet brukt samme CPM-metode som i denne studien, men til forskjell fra vår studie, hvor pain-6 temperaturen ble beregnet for hver

søvnbetingelse, ble pain-6 temperaturen kun beregnet én gang, under pre-testingen. Forsøkspersonene i de tidligere STAMI-studiene opplevde test stimulus signifikant mer smertefull etter søvnmangel. Bruken av samme pain-6 temperatur ved begge søvnbetingelser kan muligens forklare dette. Den økte smerteintensiteten ved test stimulus etter søvnmangel kan dermed ha bidratt til den økte smertehekkende effekten man ser i disse studiene, siden den smertehekkende effekten avledes av smerte ved test stimulus. Den økte smertehekkende effekten er derfor ikke nødvendigvis et resultat av søvnmangelen. Ettersom det per i dag ikke foreligger en standardisert måte å gjennomføre CPM-forsøk, er det vanskelig å sammenligne resultater fra ulike studier. CPM-effekten kan være avhengig av både hvilken type test- og kondisjonerings stimuli som blir benyttet, og intensiteten på disse (Knardahl, 2011; Pud, Granovsky & Yarnitsky, 2009). Metodologiske forskjeller både når det gjelder gjennomføring av CPM-forsøk, så vel som forskjeller knyttet til type søvnmangel, gjør det utfordrende å sammenligne resultater fra ulike studier og kan muligens være forklaringen på de inkonsistente resultatene.

Denne studien fant heller ingen signifikant interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn når det gjelder CPM-effekt. Post hoc analysene viste at smerteintensiteten på mennenes test stimulus var signifikant høyere enn kvinnenes ved begge søvnbetingelser. Dette kan ha hatt betydning for resultatet. Ut ifra min kunnskap er det kun en annen studie som har undersøkt om kjønn har betydning for CPM-effekten etter søvnrestriksjon. I studien til Eichhorn og kolleger (2017) fant de en signifikant interaksjon, som viste at det kun var kvinnene som hadde redusert smertehekkende effekt etter søvnrestriksjon. Til forskjell fra vår studie ble det brukt trykk i håndflaten som test stimulus og kuldebad på 0-2°C som kondisjonerende stimulus, forsøkspersonene hadde en natt med totalt fravær av søvn og ble sammenlignet med seg selv etter en natt med normalsøvn. Dette vil si at det også ved denne studien, til sammenligning med vår studie, er metodologiske forskjeller som muligens kan være årsaken til de ulike resultatene.

5.2.2 Offset analgesi

Resultatene fra hovedanalysene viste ingen signifikant endring i smertehekkende effekt ved offset analgesi etter søvnrestriksjon, heller ingen interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn. De eksplorative analysene, der det ble justert for *total søvntid*, viste derimot en signifikant

interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn. Hvor mye de ulike forsøkspersonene sov ved hver av søvnbetingelsene, ser altså ut til å kunne ha betydning for den smertehemmende effekten. Resultatene viste at mennene hadde best smertehemmende effekt ved normalsøvn, og kvinnene ved søvnrestriksjon. Ut ifra mine søk har jeg ikke funnet andre studier som har undersøkt sammenhengen mellom offset analgesi og søvnrestriksjon. Resultatene fra våre offset analgesi-forsøk kan derfor best sammenlignes med CPM-resultatene fra studien til Eichhorn og kolleger (2017). I studien til Eichhorn og kolleger (2017) hadde kvinnene redusert smertehemmende effekt etter søvnrestriksjon. Dette står i kontrast til våre funn som antyder at kvinnene hadde økt smertehemmende effekt etter søvnrestriksjon. Den smertehemmende effekten ved offset analgesi er antatt å involvere noen andre mekanismer enn ved CPM, den smertehemmende effekten ved slike forsøk kan derfor ikke sammenlignes direkte (King, 2014). På den annen ser det ut til at offset analgesi og CPM har enkelte fellestrekk, som f.eks. aktivering av periakveduktal grå substans og rostral ventromedial medulla (Derbyshire & Osborn, 2009). På bakgrunn av fellestrekkene mellom offset analgesi og CPM skulle man anta at det i større grad var samsvar mellom den smertehemmende effekten ved offset analgesi-resultatene våre og CPM-resultatene til Eichhorn og kolleger (2017). På den annen side var det bare en av seks analyser i vår studie som viste en signifikant interaksjon mellom søvnbetingelse og kjønn, og resultatet kan muligens være tilfeldig.

Ved offset analgesi-forsøket lå mennenes kontrollstimulering ved søvnrestriksjon lavere i smerteintensitet enn ved normalsøvn. Ved CPM-forsøket ser man derimot det motsatte, intensiteten på mennenes test stimuli var da høyere ved søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn. Siden samme konstante temperatur er brukt ved disse stimuleringene skulle man anta at det i større grad var samsvar målingene, denne observasjonen er derfor vanskelig å forklare.

5.2.3 Temporal summasjon

Før analysene ble gjennomført, ble det bestemt at effekten av søvnrestriksjon kun skulle testes dersom det ble oppnådd temporal summasjon ved normalsøvn. Forsøkspersonene oppnådde ingen temporal summasjon (smerteøkning som var signifikant forskjellig fra null) ved normalsøvn. Ved å se på smerteutviklingen over tid, ser man at varmestimuleringen i større

grad førte til habituering i det undersøkte tidsintervallet fra 30-120sek, snarere enn fasilitering. Habituering kan sees på som det motsatte av fasilitering. Ved habituering vil en vedvarende eller gjentakende smertefull stimulus etterhvert føles mindre vond (Flor & Turk, 2013). En mulig forklaring på manglende fasilitering er intensiteten på test stimulus, som i vårt tilfelle var gjennomsnittlig $46,1^{\circ}\text{C}$ (± 1.65) (pain-6 temperaturen). Habituering ved konstant varmestimulering omkring 46°C og lavere, stemmer overens med tidligere funn (Hashmi & Davis, 2010). Stimulusintensiteten kan dermed bidra til å forklare at forsøkspersonene i denne studien fikk en habituerende effekt. I en studie av Haack og kolleger (2012) ble det brukt fasisk varmestimulering (stimulering med vekslende temperatur) med makstemperaturer over 48°C , disse resultatene viste temporal summasjon hos personer med normalt søvnmønster. I en annen studie der det ble oppnådd temporal summasjon, ble det brukt en konstant varmestimulering på gjennomsnittlig $46,4^{\circ}\text{C}$ (Tousignant-Laflamme et al., 2008). På den annen side oppnådde de friske forsøkspersonene i studien til Granot og kolleger (2006) temporal summasjon ved konstant varmestimulering med gjennomsnittlig temperatur på 44°C . Denne sammenligningen med andre studier gir ikke et entydig svar, men det er indikasjoner for at temperaturen muligens har vært for lav for at forsøkspersonene kunne oppnå temporal summasjon. En annen mulig forklaring på manglende temporal summasjon er at opplevd smerteintensitet av varmestimuleringen var for lav. I det tidsintervallet som er benyttet for å undersøke temporal summasjon er gjennomsnittlig smerteskår 3cm, dette er lavere enn i andre studier der VAS er brukt til å måle temporal summasjon (Granot et al., 2006; Tousignant-Laflamme et al., 2008). For lav temperatur eller for lav smerteintensitet kan altså være grunnen til manglende temporal summasjon i vår studie. Siden temporal summasjon ikke ble oppnådd, kan ikke denne studien si noe om i hvilken grad søvnrestriksjon påvirker smertefasilitering.

5.3 Diskusjon av metode

5.3.1 Validitet og reliabilitet

En studies kvalitet blir ikke bedre enn studiens design og målingenes kvalitet. Målingene må fange opp det en ønsker å si noe om og være reproducerbare (Svensson, Hjartåker & Laake, 2007). For å vite om man kan stole på resultatene, må studiens validitet og reliabilitet vurderes. Validitet, eller gyldighet, sier noe om studien måler det den er ment å måle. En

observert sammenheng er valid hvis det ikke foreligger tilfeldige feil, systematiske feil eller konfunderende faktorer. Dersom funnene er valide må det også vurderes om de er generaliserbare til andre personer enn dem som var med i studien (ekstern validitet) (Bjørndal & Hofoss, 2012). Reliabilitet omhandler metodens pålitelighet, og er knyttet til nøyaktigheten på målingene og hvordan dataene bearbeides. Dersom gjentatte målinger gir samme resultat, er metoden reliabel (Johannessen, Christoffersen & Tufte, 2010). Denne studiens validitet og reliabilitet vil bli diskutert i de påfølgende underkapitlene.

5.3.2 Studie design

Et eksperimentelt design er fordelaktig når effekten av en eksponering skal undersøkes, fordi man i større grad enn ved andre studiedesign kan kontrollere og eventuelt selektere bort uønskede faktorer. Et crossover design er hensiktsmessig fordi forsøkspersonene fungerer som sine egne kontroller og antall deltagere kan reduseres (Laake, Hjartåker, Thelle & Veierød, 2007). Når forsøkspersonene fungerer som sine egne kontroller, vil analysene bli mer sensitive fordi de individuelle forskjellene (i stor grad) vil være de samme ved begge betingelser. Dette fører til mindre varians, som gjør det enklere å måle effekten av eksponeringen enn om det hadde vært ulike personer i de to betingelsene (Field, 2013). Ved et crossover design er det viktig at effekten av eksponeringen har forsvunnet før neste betingelse settes i gang, samtidig som det ikke kan være for lang tid mellom betingelsene, fordi personens egenskaper da kan endre seg (Pedersen & Vollset, 2007). Kortvarig søvnmangel gir ikke langvarige konsekvenser, dette fordi mentale og fysiske endringer som skyldes kortvarig søvnmangel normaliserer seg når forsøkspersonene får sove ut (Heier & Wolland, 2011). I denne studien var det en uke mellom forsøksdagene, dette bør ha gitt forsøkspersonene tilstrekkelig tid til å sove ut etter søvnrestriksjon, slik at effektene av søvnrestriksjonen ikke påvirket normalsøvnbetingelsen. En annen faktor som er viktig å være klar over ved et crossover design er læringseffekten forsøkspersonene tar med seg fra den ene betingelsen til den andre (Laake et al., 2007). I denne studien ble det forsøkt å kompensere for dette ved å randomisere forsøkspersonene til hvilken av søvnbetingelsene de skulle gjennomføre først.

I denne studien var forsøkslederne blindet for hvilken av søvnbetingelsene forsøkspersonene hadde gjennomgått i forkant av smerteforsøkene. Det ble foretatt en gjettestreprosedyre for å undersøke om forsøkslederne forsto hvilken søvnbetingelse forsøkspersonene hadde

gjennomført. Forsøkslederne gjettet riktig i 55% av tilfellene, blindingen så derfor ut til å ha fungert etter hensikten.

5.3.3 Rekruttering og utvalg

Ekperimentelle studier baserer seg i stor grad på rekruttering av frivillige. Smertestudier innbefatter ubehagelige og smertefulle opplevelser. Det er naturlig å anta at personer som melder seg på denne type forsøk er annerledes enn personer som ikke melder seg frivillig til å bli utsatt for smerte. Karos, Alleva og Peters (2018) har undersøkt nettopp dette, de fant at personer som melder seg frivillig til smerteforsøk skilte seg fra de andre ved at de i større grad var spenningssøkende. Når det gjaldt frykt for smerte og katastrofetenkning knyttet til smerte var det ingen forskjell mellom de frivillige og de som ikke ønsket å delta. På samme måte kan det tenkes at de som melder seg til å være med på en studie som innebærer søvnrestriksjon skiller seg fra de som ikke melder seg til slike studier. Kanskje er det de som bedre tolererer lite søvn som melder seg til slike studier.

Utvalget bestod av en stor andel unge studenter. Det er ikke unaturlig at det var mange studenter som meldte sin interesse, da rekruteringsoppdrag blant annet ble hengt opp på universitet og høyskoler. Det kan også tenkes at en del studenter ønsket å delta i studien av økonomiske årsaker, da de fikk 1000kr for deltagelse. Når en så stor andel deltagere i utvalget er unge, begrenser dette generaliserbarheten av resultatene til andre aldersgrupper.

Strengt inklusjon- og eksklusjonskriterier er viktig for å utelukke forsøkspersoner med søvnproblemer og konfunderende faktorer som antas å påvirke forsøkspersonens smertefølsomhet. En homogen gruppe gjør det vanskeligere å generalisere resultatene til en større heterogen populasjon, samtidig er en homogen gruppe essensielt for å studere smertemekanismer (Gierthmühlen et al., 2015). Inklusjons- og eksklusjonskriterier varierer fra studie til studie, dette fører til at det som blir omtalt som en "frisk" person i en studie ikke nødvendigvis er det i en annen. Dette kan være med på å skape den høye variasjonen i resultater en ofte ser i smertestudier (Gierthmühlen et al., 2015).

5.3.4 Metode for søvnrestriksjon

I denne studien ble betingelsen søvnrestriksjon gjennomført ved å be deltagerne redusere sin normale søvnlengde med 50% ved å utsette leggetid. Forskjøvet leggetid skulle tilpasses tidspunktet forsøkspersonene skulle stå opp, som var kl. 07. Etterlevelse (compliance) i eksperimentelle studier er en utfordring, ofte gjør ikke forsøkspersonene som de blir bedt om (Frangakis & Baker, 2001). Dårlig etterlevelse, og mangel på å oppdage dårlig etterlevelse, kan påvirke resultatene og muligheten til å se effekten av intervensjonen/eksperimentet (Frangakis & Baker, 2001). Etter en grundig gjennomgang av datamaterialet ble det tydelig at mange av forsøkspersonene hadde dårlig etterlevelse til søvninstruksen, mange hadde tilsynelatende sovet for lite ved normalsøvn og for mye ved søvnrestriksjon. Avgjørelsen om å sette et konkret krav både til normalsøvn ($\geq 85\%$) og til søvnrestriksjon ($\leq 60\%$) ble gjort for å øke kontrasten mellom søvnbetingelsene, og i større grad kunne se effekten av ulik søvnlengde. Mange av deltagerne oppfylte dessverre ikke søvnkravet begge netter ved begge søvnbetingelsene. Da det ble sett på som essensielt at forsøkspersonene hadde oppfylt søvnkravet siste natt før labforsøkene, ble det tatt en avgjørelse om at de kun trengte å ha oppfylt søvnkravet den siste natten ved hver betingelse for å bli inkludert i analysene. Søvnkravene ble sett på som den beste løsningen for å håndtere dårlig etterlevelse, selv om dette førte til at forskjellen i søvnlengde mellom betingelsene ikke ble så stor som ønsket. Resultatene fra Karolinska Sleepiness scale og Psychomotor vigilance test viste at forskjellen i søvnlengde mellom betingelsene var tilstrekkelig til at forsøkspersonene både var signifikant søvnigere og hadde lengre reaksjonstid etter søvnrestriksjon sammenlignet med normalsøvn. Likevel kan det tenkes at forskjellen i søvnlengde mellom de to betingelsene ikke var stor nok til å se tydelige endringer i smertehekkende effekt.

Det kan være ulike årsaker til dårlig etterlevelse i denne studien. En mulig årsak kan være at mange av deltagerne var studenter, og at mange unge voksne ikke har en fast døgnrytme (Bjørvatn, 2016). En annen forklaring kan være misforståelse av søvninstruksen. På pre-testingen fikk forsøkspersonene muntlig beskjed om at de skulle stå opp kl. 07 begge dager ved både normalsøvn og søvnrestriksjon. De fikk også med seg en skriftlig søvninstruks hjem (vedlegg 8.3, Søvninstruks). I instruksen stod det " Vi ønsker at du står opp kl. 07 begge dager", dette kan ha ført til en misforståelse og blitt tolket dit hen at de kun trengte å stå opp kl. 07 de to dagene med labforsøk. Poenget var at de skulle stå opp kl. 07 de to siste dagene

før hvert labforsøk. Dette underbygger betydningen av at muntlige og skriftlige instruksjoner stemmer overens.

Carney og kolleger (2004) undersøkte forsøkspersoners (studenters) etterlevelse til en søvninstruks. Alle deltagerne førte søvndagbok og hadde aktigraf på håndleddet. I studien var det to ulike grupper, den ene fikk vite at det var mulig å se på aktigrafidataene for å kontrollere om deltagerne hadde fulgt søvninstruksen. Den andre gruppen fikk ikke vite at dette var mulig. Ut ifra søvndagboka så det ut til at begge gruppene hadde fulgt søvninstruksen, men når aktigrafidataene ble analysert så man at gruppen som ikke visste at det kunne kontrolleres når de gikk å la seg/stod opp, i snitt hadde lagt seg en time senere enn de hadde fått beskjed om (Carney et al., 2004). I vår studie fikk ikke deltagerne eksplisitt beskjed om at man kunne se på aktigrafidataene for å kontrollere om de fulgte søvninstruksen. Dette burde muligens vært gjort, i håp om bedre etterlevelse. Dersom forsøkspersonene i denne studien ikke har oppgitt riktig tid for når de la seg og stod opp (*tid i sengen*), vil det også ha ført til feil i estimeringen av *total søvntid*. Dette fordi algoritmen som ble benyttet for å analysere aktigrafidataene kun "leter" etter søvn i tidsrommet personen oppgav i søvndagboka at han/hun sov. Søvndagboka og estimering av *total søvntid*, kan derfor være en potensiell kilde til bias. Likevel tenker vi at å kombinere disse to har gitt mer valide data på søvn, enn om man bare hadde spurt deltagerne.

5.3.5 Metode for måling av smerte

I mange tilfeller vil det ikke være tilstrekkelig å kun kartlegge smerteintensitet, dette fordi smerte er et sammensatt fenomen som blir påvirket av en rekke ulike forhold (Jensen & Karoly, 2011; Torvik et al., 2008). Ved eksperimentell smerteforskning på friske individer, der hensikten er å undersøke endring i smerteintensitet, vil derimot kvantifisering av smerteintensitet i mange tilfeller være tilstrekkelig (Gracely, 2013). VAS har vist seg å være følsom for å fange opp endring i smerteintensitet (Joyce et al., 1975; Sriwatanakul et al., 1983). Digital VAS der forsøkspersonen bruker hjulet på en PC-mus til å flytte en markør på en horisontal linje, har vist seg å være en god måte å måle smerteintensitet på, selv ved små endringer i temperatur (Price, Patel, Robinson & Staud, 2008). Validiteten til numerical rating scale er også godt dokumentert (Jensen & Karoly, 2011). Begge disse instrumentene egner

seg derfor til smerteforskning, der en er avhengig av å måle presise forandringer i smerteintensitet (Torvik et al., 2008).

5.3.6 Conditioned pain modulation

En systematisk oversiktsartikkel fra 2016, konkluderte med at CPM er en pålitelig metode, men at graden av pålitelighet er avhengig av blant annet hvilke type stimuleringer som blir benyttet (Kennedy, Kemp, Ridout, Yarnitsky & Rice, 2016). M. U. Lie og kolleger (2017) har undersøkt reliabiliteten til en tilsvarende CPM-protokoll som ble benyttet i denne studien, 2 min konstant varmestimulering kombinert med vannbad på 7°C. Det ble konkluderte med en god reliabilitet, men det ble også påpekt at det var store individuelle variasjoner i CPM-effekt. Siden CPM-protokollen som blir benyttet i vår studie har vist god reliabilitet, vil protokollen mest sannsynlig ikke være årsaken til manglende funn i denne studien.

Resultatene fra denne studien viser at mennenes smerteintensitet ved test stimuli lå signifikant høyere enn kvinnenes ved begge søvnbetingelser, 1.2cm høyere ved normalsøvn og 1.8cm ved søvnrestriksjon. Man kan også observere at mennene hadde en tendens til en større smertehemmende effekt enn kvinnene. Tendensen til større CPM-effekt hos mennene kan derfor muligens knyttes til høyere skåring av test stimuli blant mennene, sammenlignet med kvinnene. Dette kan stemme med tidligere funn som antyder at CPM-effekten øker med økt intensitet på test stimulus (Oono, Nie, Matos, Wang & Arendt-Nielsen, 2011).

Smerteintensiteten på kvinnenes test stimuli lå i gjennomsnitt på 3cm, dette er forholdsvis lavt smerteintensitet (i nedre del av VAS-skalaen) og medførte at muligheten for smertehemming var relativt liten. Kvinnene kan derfor ha oppnådd en gulveffekt, som førte til at de ikke hadde mulighet til å oppnå like stor grad av smertehemming sammenlignet med mennene.

Forskjellene i smerteintensitet mellom kjønnene gjøre det derfor problematisk å sammenligne den smertehemmende effekten hos menn og kvinner.

5.3.7 Offset analgesi

Ut ifra mine søk har jeg ikke funnet studier som har undersøkt reliabilitet for offset analgesi-testing. Det er heller ikke fastsatt én bestemt protokoll for testing eller beregning av offset analgesi. De ulike tidsintervallene kan varierer i lengde fra studie til studie, hvor mange grader høyere temperaturen er i T2 sammenlignet med T1/T3 varierer også. I de ulike

studiene brukes også forskjellige tidspunkt/tidsintervaller for beregning av den smertehemmende effekten (Grill & Coghill, 2002; Ligato, Petersen, Mørch & Arendt-Nielsen, 2017; Martucci, Yelle & Coghill, 2012; Yelle et al., 2008). En oversiktsartikkel konkluderte allikevel med at de ulike protokollene er like nok til at studier kan sammenlignes. Det viktigste er å ha en konstant kontrollstimulering, slik som i dette forsøket, for å kunne skille mellom normal adaptasjon og smertehemming som følge av endringen i temperatur (Hermans et al., 2016). På bakgrunn av dette kan det virke som utregningsmetoden offset analgesi 1, som kun tok utgangspunkt i teststimuleringen alene, ikke gir det beste bildet av den smertehemmende effekten ved vårt forsøk. Vi kan anta at resultatene fra utregningsmetoden offset analgesi 2, som tok utgangspunkt i både test- og kontrollmålingen, i større grad er til å stole på. Det var denne utregningsmetoden som ved de eksplorative analysene av et signifikant resultat. I fremtidige studier er muligens utregningsmetoden offset analgesi 2 å foretrekke.

I likhet med de andre smerteforsøkene ble pain-6 temperaturen benyttet som utgangspunkt for offset analgesi forsøket. Ved dette forsøket ser man samme tendens som ved CPM-forsøket, at mennene generelt lå høyere i smerteintensitet enn kvinnene. I likhet med CPM-forsøket kan man derfor anta at mennene har hatt større mulighet for smertehemming også ved offset analgesi-forsøket. Det har altså oppstått en systematisk skjevhet i smerteintensitet ved gjennomføringen av forsøkene, ved at mennene skårer pain-6 temperaturen mer smertefull en kvinnene. Skjevheten i smerteintensitet kan ha ført til bias i estimatene, og gjør at man blir usikker på om resultatene fra analysene der menn og kvinner ble sammenlignet er valide.

5.3.8 Temporal summasjon

Det er vist god test-retest reliabilitet ved bruk av varmestimulering for å fremkalle temporal summasjon, både ved ny testing innen en time og etter en uke (Kong, Johnson, Balise & Mackey, 2013). I motsetning til vår studie ble det i studien til Kong og kolleger (2013) brukt en fasisk varmestimulering ved undersøkelse av reliabilitet. To andre studier har undersøkt reliabiliteten til både fasisk og kontinuerlig varmestimulering (Granot et al., 2006; M. U. Lie et al., 2017). Totalt sett viser ikke studiene et entydig bilde av at den ene metoden er bedre enn den andre. Dette tyder på at konstant varmestimulering, som ble benyttet i vår studie, er en adekvat metode for å undersøke temporal summasjon. Man kan derfor anta at det ikke var

metoden som var årsak til manglende smertefasilitering. Granot og kolleger (2006) finner i sin studie en korrelasjon mellom pain-6 temperatur og grad av temporal summasjon, dette underbygger påstanden fra resultatdiskusjonen om at pain-6 temperaturen i denne studien kan ha vært for lav til å oppnå temporal summasjon.

5.3.9 Pain-6

Hensikten med å estimere pain-6 begge forsøksdager var å sikre at opplevd smerteintensitet skulle være omtrent lik ved begge søvnbetingelser. Dette var viktig for å kunne sammenligne den smertehemmende effekten ved de ulike søvnbetingelsene, samt for å sammenligne den smertehemmende effekten mellom menn og kvinner. Lik smerteintensitet mellom kjønn ble ikke oppnådd, mennene lå generelt høyere i smerteintensitet både ved CPM og offset analgesi-forsøket. En mulig forklaring på at mennenes pain-6 temperatur var mer smertefull enn kvinnenes, kan være kombinasjonen av kvinnelige forsøksledere og at estimering av pain-6 tok utgangspunkt i toleranseterskel. Tidligere studier har antydnet at menn har en tendens til å rapportere mindre smerte når det er kvinnelige forsøksledere sammenlignet med mannlige forsøksledere, men at kvinner ikke blir påvirket av hvilket kjønn forsøkslederen har på samme måte (Aslaksen, Myrbakk, Høifødt & Flaten, 2007; Levine & De Simone, 1991). Forsøk har vist at den reduserte smerterapporteringen mennene viste med kvinnelig forsøksleder ikke kunne forklares av autonome responser, men isteden antas å være knyttet til psykososiale faktorer som kjønnsrolleforventninger (Aslaksen et al., 2007; Feijó et al., 2018). Dersom mennene i denne studien bevist eller ubevist "pushet" sin toleranseterskel fordi det var kvinnelige forsøksledere, og dermed har fått en høyere toleranseterskel enn hvis det var en mannlig forsøksleder, kan dette være forklaringen på at mennenes pain-6 temperatur var mer smertefull enn kvinnenes.

Forskjellen i smerteintensitet mellom kjønnene poengterer viktigheten av et nøye planlagt studiedesign i smerteforsøk. Forskjellen i smerteintensitet kunne muligens vært unngått om det både hadde vært en kvinnelig og en mannlig forsøksleder og forsøkspersonene (menn/kvinner) ble blokkrandomisert til hvilken forsøksleder som skulle teste dem. Av praktiske årsaker var det i denne studien to kvinnelige forsøksledere, men i fremtidige smertestudier bør man se på muligheten for å benytte en kvinnelig og en mannlig forsøksleder i studier der menn og kvinner skal sammenlignes.

Det var ønskelig at pain-6 temperaturen skulle tilsvare en smerteintensitet på ca. VAS 6. På gjennomsnittsnivå lå både menn og kvinner lavere i smerteintensitet enn dette, estimering av pain-6 temperaturen har derfor ikke fungert optimalt. En mulig forklaring kan være at beregningsmetoden som ble benyttet, tolleranseterskel minus $2,5^{\circ}\text{C}$, ikke var ideell.

I andre studier der estimert pain-6 temperatur ligger nærmere en intensitet på VAS 6 er det brukt andre metoder for beregning av temperatur (Granot et al., 2006; M. U. Lie et al., 2017; Matre, Andersen, et al., 2015; Matre et al., 2017). På den annen side ble det undersøkt om pain-6 temperaturen i vår studie gav ønsket smerteintensitet. Dette ble gjort ved at forsøkspersonen like etter beregningen fikk en 30 sek stimulering med temperaturen.

Temperaturer som gav smerteintensitet mellom VAS 4 og 9 ble godkjent. Det er mulig dette intervallet var noe bredt når ønsket smerteintensitet skulle være omtrent 6. Kanskje man skulle vært mer restriktiv og kun godkjent målinger mellom 5-7, for og i større grad oppnådd ønsket smerteintensitet. En annen mulig forklaring på at pain-6 temperaturen ikke tilsvarte VAS 6 ved gjennomføring av CPM-forsøket, kan være fordi estimeringen av pain-6 ble gjort tidlig på dagen og CPM-forsøket ble gjort helt på slutten av lab-dagen. Forsøkspersonene hadde da gjennomgått mange smerteforsøk i mellomtiden og det er mulig at de tidligere smerteforsøkene kan ha påvirket opplevd smerteintensitet på slutten av dagen.

Forsøkspersonene kan ha fått en habituerende effekt av påfølgende smerteforsøk eller blitt mentalt slitne og muligens ikke opplevde intensiteten like sterkt som tidligere på dagen. Det er vanskelig å si nøyaktig hvorfor pain-6 temperaturen ikke gav ønsket smerteintensitet i denne studien, i fremtidige studier vil det kanskje være hensiktsmessig å endre på flere komponenter ved prosedyren.

5.3.10 Statistikk

I denne studien ble linear mixed models benyttet for å utføre hovedanalysene, samt de eksplorative analysene. Linear mixed model er en form for regresjonsanalyse som egner seg godt til å analysere data fra repeterte målinger av samme individ. Dette fordi modellen klarer å håndtere at det er avhengighet mellom målingene. Et alternativ til linear mixed model kunne vært en RM ANOVA, *analysis of variance* for repeterte målinger. En svakhet ved denne modellen er at deltagere med manglende/ekskludert måling ved en av søvnbetingelsene ville blitt tatt helt ut av analysene (Field, 2013). I denne studien ville dette resultert i at 12 av

deltagere hadde blitt tatt helt ut av analysene. Linear mixed model håndterer deltagere med manglende/ekskludert måling ved en av betingelsene, estimatene blir gjort på de målingene som foreligger (Field, 2013). Analysene som er gjort antas derfor å være de mest egnede for dette forsøket.

Det må antas at det var tilfeldige årsaker til at 12 av deltagerne bare klarte å gjennomføre en av søvnbetingelsene (missing at random), og at disse deltagerne er et representativt utvalg fra populasjonen på lik linje med de som klarte å gjennomføre begge søvnbetingelsene.

Analysing av alle godkjente målinger er generelt antatt å øke presisjonen på estimatene. Det er også en fordel at de med kun en søvnbetingelse godkjent fordeler seg omtrent likt på de to betingelsene, som i denne studien (Fitzmaurice, Laird & Ware, 2011). Siden alle med godkjente målinger, også de med bare en søvnbetingelse godkjent, ble inkludert i analysene i denne studien vil sannsynligheten for bias være mindre enn om kun de med begge betingelser godkjent ble inkludert i analysene.

Utvalget var en forholdsvis homogen gruppe med tanke på alder, det ble derfor ikke justert for alder i analysene. Alder vil mest sannsynlig ikke være en konfunderende variabel i dette utvalget.

5.4 Klinisk relevans

Om det kan forskes på klinisk smerte i en eksperimentell setting er omdiskutert (Gracely, 2013). I denne studien, og i andre eksperimentelle smertestudier får friske frivillige kortvarige smertestimuleringer. For den kliniske pasienten fører de langvarig smertene ofte til andre negative konsekvenser som funksjonssvikt, inaktivitet, isolasjon og depresjon (Stubhaug & Ljoså, 2008). Eksperimentelle smerteforsøk vil ikke kunne reprodusere de negative psykososiale komponentene som langvarige smerter fører til. Emosjonene knyttet til smerte vil i stor grad ha betydning for hvordan smerte oppleves (Brodal, 2007; Melzack & Wall, 1996). Det er derfor viktig å være klar over at eksperimentelle smerteforsøk på friske individer kun kan undersøke deler av det komplekse bildet knyttet til kliniske smerter.

Det er også utfordrende å studere fysiologiske endringer som skjer ved klinisk søvnmangel via eksperimentelle studier. I mange eksperimentelle studier gjennomfører forsøkspersonene

søvnrestriksjoner med betydelig redusert søvnlengde eller total mangel på søvn i en begrenset periode (Smith & Haythornthwaite, 2004). Denne formen for søvnrestriksjon er ikke direkte overførbart til personer med søvnproblemer. Et av hovedtrekkene til f.eks. langvarige smertepasienter som også sliter med søvnproblemer, er at de stort sett tilbringer normal tid i sengen, men at de er preget av mange oppvåkninger i løpet av natten (Finan et al., 2013).

Kjønn spiller en viktig rolle når det kommer til smertesensitivitet og ikke minst smerteepidemiologi (Fillingim, 2015; Lærum et al., 2013; Unruh, 1996). Det vil derfor være nyttig å undersøke om det også er forskjeller mellom kjønnene når det kommer til sammenhengen mellom søvn og smerte (Eichhorn et al., 2017). Kunnskap om mekanismene som er av betydning for kjønnsforskjell ved smerte, vil også kunne øke forståelsen innen smertefeltet som helhet (Rustøen & Stubhaug, 2008).

Funn fra denne studien kan ikke generaliseres til å gjelde mennesker med søvnproblemer og langvarige smerter. Selv om det metodiske ved eksperimentelle søvn- og smertestudier gjør det utfordrende å generalisere resultatene til en populasjon med kliniske plager, er det allikevel ved denne type studier man isolert kan undersøke betydningen av søvnmangel på smertemodulerende mekanismer. Søvnproblemer fører til økt risiko for utvikling og/eller opprettholdelse av ulike smertetilstander (Sivertsen et al., 2014; Uhlig et al., 2018). Det er derfor viktig å kartlegge hvilke underliggende mekanismer som ligger bak denne sammenhengen. Forståelse av hvordan de smertemodulerende mekanismene blir påvirket av søvnmangel er en del av bildet og vil kunne bidra med nyttig kunnskap, slik at det på sikt kan opprettes forebyggende tiltak og behandlingsformer tilpasset personer som sliter med søvn- og smerteproblematikk (Eichhorn et al., 2017). I klinikken fremheves viktigheten av å se hele pasienten, både fysisk, psykisk og sosialt (Bunkan, 2008) Med dagens kunnskap burde muligens spørsmål om søvn implementeres i enhver anamnese av smertepasienter, for å få bidra til et helhetlig bilde av pasientens situasjon. I noen tilfeller vil behandling av pasientens søvnproblemer være med på å redusere smertene (Tang et al., 2015).

6 KONKLUSJON

I denne studien ble det undersøkt om endogene smertehemmende og smertefasiliterende mekanismer ble påvirket av søvnrestriksjon, og om kjønn hadde betydning for resultatet. Resultatene støtter ikke hypotesen om at smertehemming er redusert etter søvnrestriksjon. Hovedsakelig ser det heller ikke ut til at graden av smertehemming er forskjellig hos menn og kvinner etter søvnrestriksjon. Studien kan ikke svare på om smertefasilitering er endret etter søvnrestriksjon. Metodologiske svakheter kan ha påvirket resultatene. Forskjell i smerteintensitet mellom kjønnene kan ha påvirket resultatene der menn og kvinner sammenlignes. Det trengs ytterligere studier for å forstå hvilke mekanismer som bidrar til sammenhengen mellom søvnmangel og smerte. Også i fremtidige studier vil det være nyttig å undersøke kjønnsforskjeller knyttet til smerte og smertemodulering.

7 REFERANSER

- Ancoli-Israel, S., Martin, J. L., Blackwell, T., Buenaver, L., Liu, L., Meltzer, L. J., . . . Taylor, D. J. (2015). The SBSM guide to actigraphy monitoring: clinical and research applications. *Behavioral Sleep Medicine, 13*(sup1), 4-38. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/15402002.2015.1046356>
- Arendt-Nielsen, L. & Yarnitsky, D. (2009). Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *The Journal of Pain, 10*(6), 556-572. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.02.002>
- Arendt-Nielsen, L., Graven-Nielsen, T., Svensson, P. & Jensen, T. S. (1997). Temporal summation in muscles and referred pain areas: an experimental human study. *Muscle & nerve, 20*(10), 1311-1313. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199710)20:10<1311::AID-MUS15>3.0.CO;2-5
- Aslaksen, P. M., Myrbakk, I. N., Høifødt, R. S. & Flaten, M. A. (2007). The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain, 129*(3), 260-268. doi: DOI: 10.1016/j.pain.2006.10.011
- Axén, I. (2016). Pain-related sleep disturbance: A prospective study with repeated measures. *The Clinical Journal of Pain, 32*(3), 254-259. doi: 10.1097/AJP.0000000000000249
- Basbaum, A. I. & Jessell, T. M. (2013). Pain. I E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessell, S. A. Siegelbaum & J. A. Hudspeth (Red.), *Principles of neural science* (5. utg., s. 530-555). New York: McGraw-Hill Medical.
- Basner, M. & Dinges, D. F. (2011). Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep, 34*(5), 581-591.
- Bjorvatn, B. (2016). Søvnproblemer blant ungdom. Hentet 28.04.18 fra <https://sykepleien.no/meninger/innsjill/2016/09/sovnproblemer-blant-ungdom>
- Bjorvatn, B. (2018a). Insomni. Fra National kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno). Hentet fra <https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno/insomni>
- Bjorvatn, B. (2018b). Søvnregistrering og søvnstadier. Fra National kompetansetjeneste for søvnsykdommer (SOVno). Hentet 15.04.18 fra <https://helse-bergen.no/nasjonalt-kompetansetjeneste-for-sovnsykdommer-sovno/sovnregistrering-og-sovnstadier>
- Bjørndal, A. & Hofoss, D. (2012). *Statistikk for helse- og sosialfagene* (2. utg.).
- Borazio, M., Berlin, E., Kücükyildiz, N., Scholl, P. & Van Laerhoven, K. (2014). *Towards benchmarked sleep detection with wrist-worn sensing units*. Paper presentert på IEEE International Conference of Healthcare Informatics (ICHI), Verona, Italy
- 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), 287-287. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Brodal, P. (2005). Smertens nevrobiologi. *Tidsskriftet Den Norske Lægeforening, 125*(17), 2370-2373.
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet* (4. utg.). Oslo: Universitetsforlag.
- Bunkan, B. H. (2008). *Kropp, respirasjon og kroppsbilde : teori og helsefremmende behandling* (4. utg. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research, 28*(2), 193-213. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

- Canivet, C., Östergren, P.-O., Choi, B., Nilsson, P., Af Sillen, U., Moghadassi, M., . . . Isacsson, S.-O. (2008). Sleeping problems as a risk factor for subsequent musculoskeletal pain and the role of job strain: results from a one-year follow-up of the Malmö Shoulder Neck Study Cohort. *International journal of behavioral medicine*, 15(4), 254.
- Carney, C. E., Buysse, D. J., Ancoli-Israel, S., Edinger, J. D., Krystal, A. D., Lichstein, K. L. & Morin, C. M. (2012). The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep*, 35(2), 287-302. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.1642>
- Carney, C. E., Lajos, L. E. & Waters, W. F. (2004). Wrist actigraph versus self-report in normal sleepers: sleep schedule adherence and self-report validity. *Behavioral Sleep Medicine*, 2(3), 134-143. doi: http://dx.doi.org/10.1207/s15402010bsm0203_2
- Carskadon, M. A. & Dement, W. C. (2011). Normal human sleep: an overview. I M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Red.), *Principles and practice of sleep medicine* (5. utg., s. 16-26). St. Louis: Elsevier Saunders.
- Derbyshire, S. W. & Osborn, J. (2009). Offset analgesia is mediated by activation in the region of the periaqueductal grey and rostral ventromedial medulla. *Neuroimage*, 47(3), 1002-1006. doi: <https://doi-org.ezproxy.hioa.no/10.1016/j.neuroimage.2009.04.032>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.01.025>
- Edwards, R. R., Grace, E., Peterson, S., Klick, B., Haythornthwaite, J. A. & Smith, M. T. (2009). Sleep continuity and architecture: Associations with pain-inhibitory processes in patients with temporomandibular joint disorder. *European Journal of Pain*, 13(10), 1043-1047. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.12.007
- Eichhorn, N., Treede, R.-D. & Schuh-Hofer, S. (2017). The role of sex in sleep deprivation related changes of nociception and conditioned pain modulation. *Neuroscience*.
- Eide, P. K. (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*, 4(1), 5-15. doi: 10.1053/eujp.1999.0154
- Feijó, L. M., Tarman, G. Z., Fontaine, C., Harrison, R., Johnstone, T. & Salomons, T. (2018). Sex-specific effects of gender identification on pain study recruitment. *The Journal of Pain*, 19(2), 178-185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.09.009>
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics : and sex and drugs and rock 'n' roll* (4th ed. utg.). Los Angeles: SAGE.
- Fillingim, R. B. (2015). Biopsychosocial contributions to sex differences in pain. *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(6), 769-769. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13292>
- Fillingim, R. B., Maixner, W., Kincaid, S. & Silva, S. (1998). Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain*, 75(1), 121-127. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00214-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00214-5)
- Finan, P. H., Goodin, B. R. & Smith, M. T. (2013). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*, 14(12), 1539-1552. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007
- Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M. & Ware, J. H. (2011). *Applied longitudinal analysis* (Wiley series in probability and statistics, 2. utg.). Hoboken, New Jersey: Wiley-Interscience.

- Flor, H. & Turk, D. C. (2013). Cognitive and learning aspects. I S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey & D. C. Turk (Red.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (6. utg., s. 256-272). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Frangakis, C. E. & Baker, S. G. (2001). Compliance subsampling designs for comparative research: Estimation and optimal planning. *Biometrics*, 57(3), 899-908.
- Frøbert, O., Arendt-Nielsen, L., Bak, P., Funch-Jensen, P. & Bagger, J. P. (1995). Oesophageal sensation assessed by electrical stimuli and brain evoked potentials--a new model for visceral nociception. *Gut*, 37(5), 603-609. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.37.5.603>
- Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27(8), 729-737. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.008>
- Gierthmühlen, J., Enax-Krumova, E. K., Attal, N., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N. B., . . . Freynhagen, R. (2015). Who is healthy? Aspects to consider when including healthy volunteers in QST-based studies—a consensus statement by the EUROPAIN and NEUROPAIN consortia. *Pain*, 156(11), 2203-2211. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000227
- Gracely, R. H. (2013). Studies of Pain in Human Subjects. I S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey & D. C. Turk (Red.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (6. utg.). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Granot, M., Granovsky, Y., Sprecher, E., Nir, R.-R. & Yarnitsky, D. (2006). Contact heat-evoked temporal summation: tonic versus repetitive-phasic stimulation. *Pain*, 122(3), 295-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.003>
- Greenspan, J. D., Craft, R. M., LeResche, L., Arendt-Nielsen, L., Berkley, K. J., Fillingim, R. B., . . . Traub, R. J. (2007). Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*, 132, 26-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.014>
- Grill, J. D. & Coghill, R. C. (2002). Transient analgesia evoked by noxious stimulus offset. *Journal of neurophysiology*, 87(4), 2205-2208. doi: 10.1152/jn.00730.2001
- Gupta, A., Silman, A. J., Ray, D., Morriss, R., Dickens, C., MacFarlane, G. J., . . . McBeth, J. (2006). The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology*, 46(4), 666-671.
- Hashmi, J. A. & Davis, K. D. (2010). Effects of temperature on heat pain adaptation and habituation in men and women. *PAIN®*, 151(3), 737-743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.046>
- Heier, M. S. & Wolland, A. M. (2011). *Søvn og døgnrytme*. Oslo: Cappelen Damm akademisk.
- Heinricher, M. M. & Fields, H. L. (2013). Central nervous system mechanisms of pain modulation. I S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey & D. C. Turk (Red.), *Wall and Melzack's Textbook of pain* (6. utg., s. 129-142). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L. & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, 60(1), 214-225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.009>
- Hermans, L., Calders, P., Van Oosterwijck, J., Verschelde, E., Bertel, E. & Meeus, M. (2016). An overview of offset analgesia and the comparison with conditioned pain modulation: a systematic literature review. *Pain physician*, 9(6), 307-326.
- Haack, M., Scott-Sutherland, J., Santangelo, G., Simpson, N. S., Sethna, N. & Mullington, J. M. (2012). Pain sensitivity and modulation in primary insomnia. *European Journal of Pain*, 16(4), 522-533. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.07.007

- Jennum, P. (2013). Normal søvn og klassifikation af søvnsygdomme. I P. Jennum (Red.), *Søvn* (s. 15-26). København: Munksgaard.
- Jensen, M. P. & Karoly, P. (2011). Self-Report Scales and Procedures of Assessing Pain in Adults. I D. C. Turk & R. Melzack (Red.), *Handbook of pain assessment* (3. utg., s. 19-44). New York: The Guilford Press.
- Johannessen, A., Christoffersen, L. & Tufte, P. A. (2010). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode* (4. utg.). Oslo: Abstrakt forlag AS.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Joyce, C. R. B., Zutshi, D. W., Hrubes, V. & Mason, R. M. (1975). Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *European journal of clinical pharmacology*, 8(6), 415-420. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00562315>
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P. & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114(1), 295-302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.032>
- Kaida, K., Takahashi, M., Åkerstedt, 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.
- Karos, K., Alleva, J. M. & Peters, M. L. (2018). Pain, please: An investigation of sampling bias in pain research. *The Journal of Pain*, ARTICLE IN PRESS. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.011>
- Kennedy, D. L., Kemp, H. I., Ridout, D., Yarnitsky, D. & Rice, A. S. C. (2016). Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain*, 157(11), 2410. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000689
- King, C. D. (2014). Conditioned pain modulation and offset analgesia: different avenues to inhibit pain. *Pain*, 155(12), 2444-2445. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.017
- Kleinböhl, D., Hölzl, R., Möltner, A., Rommel, C., Weber, C. & Osswald, P. M. (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*, 81(1-2), 35-43.
- Knardahl, S. (2011). Conditioned pain modulation: A robust phenomenon? *Scandinavian Journal of Pain*, 2(4), 161.
- Knutsson, A. & Bøggild, H. (2010). Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health*, 85-95.
- Kobinata, H., Ikeda, E., Zhang, S., Li, T., Makita, K. & Kurata, J. (2017). Disrupted offset analgesia distinguishes patients with chronic pain from healthy controls. *Pain*, 158(10), 1951-1959. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000989
- Kong, J.-T., Johnson, K. A., Balise, R. R. & Mackey, S. (2013). Test-retest reliability of thermal temporal summation using an individualized protocol. *The Journal of Pain*, 14(1), 79-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.010>
- Lautenbacher, S., Kundermann, B. & Krieg, J.-C. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*, 10(5), 357-369.
- Lautenbacher, S. & Rollman, G. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 13(3), 189-196.
- Le Bars, D., Dickenson, A. H. & Besson, J.-M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, 6(3), 283-304. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(79\)90049-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6)

- Levine, F. M. & De Simone, L. L. (1991). The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*, 44(1), 69-72. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90149-R](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90149-R)
- Lie, J.-A. S., Gulliksen, E., Bast-Pettersen, R., Skogstad, M., Tynes, T. & Wagstaff, A. S. (2008). Arbeidstid og helse: en systematisk litteraturstudie. Norway, Statens arbeidsmiljøinstitutt: STAMI- rapport nr 21.
- Lie, M. U., Matre, D., Hansson, P., Stubhaug, A., Zwart, J.-A. & Nilsen, K. B. (2017). A tonic heat test stimulus yields a larger and more reliable conditioned pain modulation effect compared to a phasic heat test stimulus. *Pain Reports*, 2(6), e626. doi: 10.1097/PR9.0000000000000626
- Ligato, D., Petersen, K. K., Mørch, C. D. & Arendt-Nielsen, L. (2017). Offset analgesia: The role of peripheral and central mechanisms. *European Journal of Pain*.
- Lærum, E., Brage, S., Ihlebæk, C., Johnsen, K., Natvig, B. r. & Aas, E. (2013). *Et muskel- og skjelettrengskap*. Hentet fra https://www.dagensmedisin.no/globalassets/dagens_medicin_norge/bilder/pdf20og20word-dokumenter27/rapport_mussp_online.pdf
- Laake, P., Hjartåker, A., Thelle, D. S. & Veierød, M. B. (2007). Epidemiologisk og klinisk forskning. I P. Laake, A. Hjartåker, D. S. Thelle & M. B. Veierød (Red.), *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Laake, P. & Veierød, M. B. (2007). Regresjonsmodeller og analyse av sammenheng mellom eksponering og sykdom. I P. Laake, A. Hjartåker, D. S. Thelle & M. B. Veierød (Red.), *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder* (s. 66-127). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Maixner, W., Fillingim, R., Booker, D. & Sigurdsson, A. (1995). Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain*, 63(3), 341-351. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00068-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00068-2)
- Martucci, K. T., Yelle, M. D. & Coghill, R. C. (2012). Differential effects of experimental central sensitization on the time-course and magnitude of offset analgesia. *Pain*, 153(2), 463-472.
- Matre, D., Andersen, M. R., Knardahl, S. & Nilsen, K. B. (2015). Conditioned pain modulation is not decreased after partial sleep restriction. *European Journal of Pain*, 20(3), 408-416. doi: 10.1002/ejp.741
- Matre, D., Hu, L., Viken, L. A., Hjelle, I. B., Wigemyr, M., Knardahl, S., . . . Nilsen, K. B. (2015). Experimental sleep restriction facilitates pain and electrically induced cortical responses. *Sleep*, 38(10), 1607-1617. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.5058>
- Matre, D., Knardahl, S. & Nilsen, K. B. (2017). Night-shift work is associated with increased pain perception. *Scand J Work Environ Health*, 43(3), 260-268. doi: 10.5271/sjweh.3627
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain*, 82, S121-S126. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Melzack, R. (2001). Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of dental education*, 65(12), 1378-1382.
- Melzack, R. & Wall, P. D. (1996). Pain mechanisms: A new theory. *Pain Forum*, 5(1), 3-11. doi: 10.1016/S1082-3174(96)80062-6
- Merskey, H. & Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain* (2. utg.). Seattle: IASP Press.

- 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. doi: 10.1097/00002508-199812000-00007
- Mork, P. J. & Nilsen, T. I. L. (2012). Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis & Rheumatology*, 64(1), 281-284. doi: 10.1002/art.33346
- Neziri, A. Y., Curatolo, M., Nüesch, E., Scaramozzino, P., Andersen, O. K., Arendt-Nielsen, L. & Jüni, P. (2011). Factor analysis of responses to thermal, electrical, and mechanical painful stimuli supports the importance of multi-modal pain assessment. *Pain*, 152(5), 1146-1155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.047>
- Nilsen, K. B., Flaten, M. A., Hagen, K., Matre, D. & Sand, T. (2010). Sentralnervesystemets mekanismer for smertehemming. *Tidsskriftet Den Norske Lægeforening*, 130(19), 1921-1924. doi: 10.4045/tidsskr.10.0079
- Nir, R.-R. & Yarnitsky, D. (2015). Conditioned pain modulation. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 9(2), 131-137. doi: 10.1097/spc.0000000000000126
- Nylenna, M. (2009). *Medisinsk ordbok* (7. utg.). Oslo: Kunnskapsforlaget.
- O'Brien, R. M. (2007). A caution regarding rules of thumb for variance inflation factors. *Quality & Quantity*, 41(5), 673-690.
- Ohayon, M. M. (2005). Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *Journal of Psychiatric Research*, 39(2), 151-159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.07.001>
- Oono, Y., Nie, H., Matos, R. L., Wang, K. & Arendt-Nielsen, L. (2011). The inter-and intra-individual variance in descending pain modulation evoked by different conditioning stimuli in healthy men. *Scandinavian Journal of Pain*, 2(4), 162-169.
- Pallesen, S., Sivertsen, B., Nordhus, I. H. & Bjorvatn, B. (2014). A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult Norwegian population. *Sleep Med*, 15(2), 173-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.10.009>
- Pedersen, T. R. & Vollset, S. E. (2007). Legemiddelutprøving. I P. Laake, A. Hjartåker, D. S. Thelle & M. B. Veierød (Red.), *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Pielsticker, A., Haag, G., Zaudig, M. & Lautenbacher, S. (2005). Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain*, 118(1), 215-223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.08.019>
- Price, D. D., Patel, R., Robinson, M. E. & Staud, R. (2008). Characteristics of electronic visual analogue and numerical scales for ratings of experimental pain in healthy subjects and fibromyalgia patients. *Pain*, 140(1), 158-166. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.028>
- Price, D. D., Staud, R., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., Cannon, R. & Vierck, C. J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, 99(1), 49-59. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00053-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00053-2)
- Pud, D., Granovsky, Y. & Yarnitsky, D. (2009). The methodology of experimentally induced diffuse noxious inhibitory control (DNIC)-like effect in humans. *Pain*, 144(1-2), 16-19. doi: 10.1016/j.pain.2009.02.015
- Rajaratnam, S. M. & Arendt, J. (2001). Health in a 24-h society. *The Lancet*, 358(9286), 999-1005. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06108-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06108-6)
- Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *science*, 164(3878), 444-445. doi: 10.1126/science.164.3878.444

- Riley III, J. L., Robinson, M. E., Wise, E. A., Myers, C. D. & Fillingim, R. B. (1998). Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*, 74(2), 181-187. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00199-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00199-1)
- Rustøen, T. & Stubhaug, A. (2008). Kjønnforskjeller og smerte. I T. Rustøen & A. K. Wahl (Red.), *Ulike tekster om smerte: fra nocisepsjon til livskvalitet* (s. 128-137). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Schrimpf, M., Liegl, G., Boeckle, M., Leitner, A., Geisler, P. & Pieh, C. (2015). The effect of sleep deprivation on pain perception in healthy subjects: a meta-analysis. *Sleep Med*, 16(11), 1313-1320. doi: 10.1016/j.sleep.2015.07.022
- Sivertsen, B., Krokstad, S., Øverland, S. & Mykletun, A. (2009). The epidemiology of insomnia: Associations with physical and mental health.: The HUNT-2 study. *J Psychosom Res*, 67(2), 109-116.
- Sivertsen, B., Lallukka, T., Petrie, K. J., Steingrimsdóttir, Ó. A., Stubhaug, A. & Nielsen, C. S. (2015). Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain*, 156(8), 1433-1439. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000131
- Sivertsen, B., Lallukka, T., Salo, P., Pallesen, S., Hysing, M., Krokstad, S. & Øverland, S. (2014). Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J Sleep Res*, 23(2), 124-132. doi: <https://doi.org/10.1111/jsr.12102>
- 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. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/30.4.494>
- 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 Med Rev*, 8(2), 119-132. doi: 10.1016/s1087-0792(03)00044-3
- Sriwatanakul, K., Kelvie, W., Lasagna, L., Calimlim, J. F., Weis, O. F. & Mehta, G. (1983). Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 34(2), 234-239. doi: 10.1038/clpt.1983.159
- SSB. (2017). Arbeidstidsordninger, arbeidskraftundersøkelsen, 2016. Hentet fra <https://www.ssb.no/arbeid-og-lonn/statistikker/akutidord/aar/2017-02-20>
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P. & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91(1), 165-175. doi: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00432-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00432-2)
- Stubhaug, A. & Ljoså, T. M. (2008). Hva er smerte? I T. Rustøen & A. K. Wahl (Red.), *Ulike tekster om smerte: fra nocisepsjon til livskvalitet* (s. 22-50). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Suganuma, N., Kikuchi, T., Yanagi, K., Yamamura, S., Morishima, H., Adachi, H., . . . Takeda, M. (2007). Using electronic media before sleep can curtail sleep time and result in self-perceived insufficient sleep. *Sleep and Biological Rhythms*, 5(3), 204-214. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2007.00276.x>
- Svensson, E., Hjartåker, A. & Laake, P. (2007). Hva skal måles og hvordan? I P. Laake, A. Hjartåker, D. S. Thelle & M. B. Veierød (Red.), *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. Oslo: Gyldendal akademisk.
- Takahashi, M., Iwakiri, K., Sotoyama, M., Higuchi, S., Kiguchi, M., Hirata, M., . . . Nishiyama, K. (2008). Work schedule differences in sleep problems of nursing home caregivers. *Applied ergonomics*, 39(5), 597-604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2008.01.003>

- Tang, N. K., Lereya, S. T., Boulton, H., Miller, M. A., Wolke, D. & Cappuccio, F. P. (2015). Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep*, 38(11), 1751-1764. doi: <https://doi.org/10.5665/sleep.5158>
- Tiede, W., Magerl, W., Baumgärtner, 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. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.029
- Torvik, K., Skauge, M. & Rustøen, T. (2008). Smertekartlegging. I T. Rustøen & A. K. Wahl (Red.), *Ulike tekster om smerte: fra nocisepsjon til livskvalitet* (s. 51-75). Oslo: Gyldendal akademiske.
- Tousignant-Laflamme, Y., Pagé, S., Goffaux, P. & Marchand, S. (2008). An experimental model to measure excitatory and inhibitory pain mechanisms in humans. *Brain research*, 1230, 73-79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.06.120>
- Tracey, I. & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>
- Trinkoff, A. M., Le, R., Geiger-Brown, J., Lipscomb, J. & Lang, G. (2006). Longitudinal relationship of work hours, mandatory overtime, and on-call to musculoskeletal problems in nurses. *American journal of industrial medicine*, 49(11), 964-971. doi: 10.1002/ajim.20330
- Uhlig, B. L., Sand, T., Nilsen, T. I., Mork, P. J. & Hagen, K. (2018). Insomnia and risk of chronic musculoskeletal complaints: longitudinal data from the HUNT study, Norway. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19(1), 128. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2035-5>
- Unruh, A. M. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, 65(2-3), 123-167. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00214-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(95)00214-6)
- Ursin, R. (1996). *Søvn: en lærebok om søvnfysiologi og søvnsykdommer*. Oslo: Cappelen Akademisk forlag.
- Ursin, R., Baste, V. & Moen, B. E. (2009). Sleep duration and sleep-related problems in different occupations in the Hordaland Health Study. *Scand J Work Environ Health*, 193-202. doi: doi:10.5271/sjweh.1325
- Wilder-Smith, C. H., Schindler, D., Lovblad, K., Redmond, S. M. & Nirikko, A. (2004). Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut*, 53(11), 1595-1601. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.028514>
- Wilder-Smith, O. H., Schreyer, T., Scheffer, G. J. & Arendt-Nielsen, L. (2010). Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 24(2), 119-128. doi: <https://doi.org/10.3109/15360281003706069>
- World Medical Association. (2013). WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Hentet 25.10.2017 fra <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- Waage, S., Moen, B. E., Pallesen, S., Eriksen, H. R., Ursin, H., Åkerstedt, T. & Bjorvatn, B. (2009). Shift work disorder among oil rig workers in the North Sea. *Sleep*, 32(4), 558-565. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/32.4.558>

- Yarnitsky, D., Arendt-Nielsen, L., Bouhassira, D., Edwards, R. R., Fillingim, R. B., Granot, M., . . . Wilder-Smith, O. (2010). Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain*, *14*(4), 339-339. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.02.004
- Yarnitsky, D., Crispel, Y., Eisenberg, E., Granovsky, Y., Ben-Nun, A., Sprecher, E., . . . Granot, M. (2008). Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*, *138*(1), 22-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.10.033>
- Yelle, M. D., Rogers, J. M. & Coghill, R. C. (2008). Offset analgesia: a temporal contrast mechanism for nociceptive information. *Pain*, *134*(1), 174-186. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.04.014>
- Ødegård, S. S., Sand, T., Engstrøm, M., Stovner, L. J., Zwart, J. A. & Hagen, K. (2011). The Long-Term Effect of Insomnia on Primary Headaches: A Prospective Population-Based Cohort Study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *51*(4), 570-580. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01859.x
- Ødegård, S. S., Sand, T., Engstrøm, M., Zwart, J.-A. & Hagen, K. (2013). The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study. *The journal of headache and pain*, *14*(1), 24. doi: <https://dx.doi.org/10.1186%2F1129-2377-14-24>
- Åkerstedt, T. & Gillberg, M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *International Journal of Neuroscience*, *52*(1-2), 29-37. doi: <https://doi.org/10.3109/00207459008994241>

8 VEDLEGG

8.1 Rekrutteringsoppdrag



Forsøkspersoner søkes til forskning

Friske personer mellom 18 og 45 år søkes til å delta i en undersøkelse av fysiologiske effekter av lite søvn.

Deltakerne vil motta moderat smertefulle stimuleringer på huden, som er alminnelig i forskning. Elektrisk aktivitet fra hjernen (EEG) vil registreres samtidig.



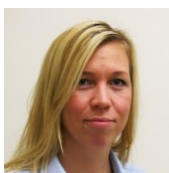
Undersøkelsen strekker seg over ca 7 timer fordelt på 3 ulike dager høsten 2016/våren 2017. Første dag ca 1 time, andre og tredje dag ca. 3 timer. To netter vil deltakeren bli bedt om å sove mindre enn vanlig.



Et gavekort på 1.000 kr (skattefritt) mottas som kompensasjon for deltakelse. I tillegg trekkes et gavekort på 5.000 kr (skattepliktig) blant 40 deltakere.

Prosjektet er et samarbeid mellom Oslo universitetssykehus og Statens arbeidsmiljøinstitutt. Undersøkelsene gjennomføres i lokaler på Majorstua.

Kontakt oss på telefon **40 72 17 88** eller e-post: forsok@stami.no for mer informasjon.



Tiril Schjøberg



Anne-Mari
Gjestvang



Kristian Bernhard
Nilsen



Dagfinn Matre



8.2 Helsekjema



HELSESKJEMA til labforsøk høsten 2015

Interesserte ringes opp og intervjues før inklusjon. Hvis inklusjon, sett opp timeavtaler for dag 1 og 2, gjerne også dag 3 og 4. Hvis eksklusjon, informer om at FP dessverre ikke oppfyller kriteriene for deltakelse.

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

a. Mild		
b. Moderat		
c. Kraftig		
9. Bruker du noen form for medisiner fast (inkludert håndkjøpsanalgetika som paracet/ibux)?		
Hvis ja, hvilken type:		
10. Har du høyt blodtrykk (mer enn 140/90 mmHg)?		
Vet ikke		
11. Er du gravid?		
12. Ammer du?		
13. Har du reagert med overfølsomhet for elektrodepasta eller saltholdige kremer tidligere?		
14. Jobber du skiftarbeid med nattevakter? Spesifiser på neste side		
15. Har du en diagnostisert søvnlidelse (eks. obstruktiv søvnapne, insomni, essensiell hypersomni, narkolepsi)		
Hvis ja, hvilken:		
16. For kvinner: Dato for siste menstruasjons første dag		

Skiftarbeid

Jobber du aldri nattevakter? _____

Jobber du faste nattevakter? _____

Jobber du av og til nattevakter (ekstravakter)? _____ Hvis du svarte ja på en av de to siste spørsmålene, vennligst skisser vaktplanen for de siste to måneder nedenfor.

8.3 Søvninstruks



Instruks om soving

Vanlig søvnlengde _____ halv søvnlengde

Første forsøksdag

Dato første forsøksdag _____

Søvnbetingelse normal / halv

Legg deg til å sove kl _____ de to kveldene før første forsøksdag

Andre forsøksdag

Dato andre forsøksdag _____

Søvnbetingelse normal / halv

Legg deg til å sove kl _____ de to kveldene før andre forsøksdag

Vi ønsker at du står opp kl 07 begge dager. Det er viktig at du ikke sover på andre tidspunkter selv om det kan være vanskelig å være våken. Vi sender deg en påminnelse pr SMS kvelden før

8.4 Søvndagbok

Meldinger 4G 09:02 72 %
195.159.17.176



SØVNDAGBOK

Ved første gangs bruk, les forklaring til dagbok [her](#).

Hva var klokken da du
la deg i sengen?

00 : 00

Hva var klokken da du
la deg for å sove?

00 : 00

Hvor lang tid i timer og minutter tok det før du sovnet?

00 : 00

Hvor mange ganger våknet du,
utenom den siste gangen,
da du sto opp?

0

Hvor lenge varte disse oppvåkningene til sammen
i timer og minutter?

00 : 00

Hva var klokken da du våknet siste gang uten å sovne igjen?

00 : 00

Hva var klokken da du sto opp
fra sengen?

00 : 00

Våknet du tidligere enn du hadde planlagt?

- Ja
 Nei

Hvordan var søvnen?

- meget god
 god
 passelig
 dårlig
 svært dårlig

Brukte du medisin
(med eller uten resept)
eller alkohol som hjelp til å sove?

- Ja
 Nei

Kommentarer til helse, arbeidstid og søvn:

Send inn!



195.159.17.176



Generelle instruksjoner

Hva er formålet med søvndagboken? Dagboken er laget for å samle informasjon om ditt daglige søvnmønster.

Hvor ofte og når skal jeg utfylle dagboken? Du skal fylle ut dagboken hver dag når du våkner. Du vil få en påminnelse pr SMS kl 07.

Hva gjør jeg hvis jeg glemmer en dag? Hvis du glemmer å utfylle dagboken hopper du over denne dagen og fyller ut neste dagbok som vanlig.

Hva betyr ordene "seng" og "oppvåkning" i dagboken? Denne dagboken er tilpasset personer som er våkne og sover på uvanlige tidspunkter. Ordet "seng" betyr det sted du vanligvis sover. Ordet "oppvåkning" betyr å våkne opp. En oppvåkning kan være en kort eller lengre avbrytelse av søvnen.

Vil besvarelsen av disse spørsmålene holde meg våken? Det er vanligvis ikke noe problem. Du skal ikke bekymre deg om å angi presise tidspunkter og du skal ikke se på klokken. Bare gi ditt beste anslag.

Instrukser til spørsmål om søvn

Hva var klokken når du la deg i sengen? Angi tidspunktet du la deg i sengen. Dette behøver ikke være det samme tidspunkt som da du la deg til å sove.

Hva var klokken da du la deg for å sove? Angi det tidspunkt du la deg til å sove.

Hvor lang tid (i timer og minutter) tok det før du sovnet? Angi cirka hvor lang tid det tok deg å sovne fra du la deg til å sove.

Hvor mange ganger våknet du, utenom den siste gangen, da du sto opp? Angi hvor mange ganger du våknet mellom tidspunktet du sovnet og den siste gang du våknet.

Totalt, hvor lenge varte disse oppvåkningene? Hvor lang tid var du våken totalt mellom tidspunktet du sovnet og den siste gangen da du sto opp. For eksempel, hvis du våknet 3 ganger (20 minutter, 35 minutter og 15 minutter) legger du alle tidene sammen ($20+35+15 = 70$ minutter, da angir du 1 time og 10 minutter).

Hva var klokken da du våknet siste gang? Angi tidspunktet for den siste gangen du våknet.

Hva var klokken når du stod opp fra sengen? Angi det tidspunktet da du sto opp uten noen flere forsøk på å sovne. Dette tidspunktet kan være forskjellig fra din endelige oppvåkning (for eksempel kan du ha våknet kl 6:35 men ikke stått opp fra sengen før kl 7:20)

Våknet du tidligere enn du hadde planlagt? Hvis du våknet tidligere enn du ønsket eller hadde planlagt, svar ja. Hvis du for eksempel våknet av vekkeklokka, svar nei.

Hvordan var søvnen? Angi din opplevelse av hvor godt du sov siste døgn.

Brukte du medisin (med eller uten resept) som hjelp til at sove? Hvis du brukte reseptpliktige medisiner eller andre medisiner, som for eksempel naturmedisiner, for å sove svarer du ja til dette spørsmål.

Kommentarer til helse, arbeidstid eller søvn: Her kan du skrive utfyllende opplysninger som gjelder punktene ovenfor. Feltet kan ikke brukes til å gi generelle tilbakemeldinger til forskningsgruppen.

8.5 Karolinska sleepiness scale

ID: _____ Dato: _____

Hvor søvnig føler du deg nå?

Besvar spørsmålene ved å angi et tall Anvend gjerne mellomnivåene 2,4,6,8 også

1 veldig opplagt

2

3 opplagt

4

5 verken opplagt eller søvnig

6

7 søvnig, men ikke anstrengende å være våken

8

9 veldig søvnig, kamp mot søvnen, anstrengende å være våken

8.6 Informert samtykke

Skiftarbeid og helseplager – Hoveddel 1 – rev. 13.1.15

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 skift-/turnusarbeid 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 i inntil sju døgn i forkant av hvert disse forsøkene. Det første laboratorieforsøket foregår i forbindelse med montering av søvnmålerutstyret og varer i ca 1,5 time. De to andre laboratorieforsøkene foregår morgenen etter siste søvnregistrering og varer i ca 3 timer. Før laboratorieforsøk nr 3 må du også møte på STAMI ca en halvtime for å få påmontert søvnmålerutstyr. Personer som ikke jobber skift vil bli bedt om å redusere sin normale søvnlengde i en eller begge nettene forut for et av forsøkene. Noen av deltakerne kan bli trukket ut til å sove på dagtid mellom nettene med redusert søvn. 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 ustyr som registrerer bevegelser og/eller søvnmønster. Man sover hjemme som normalt.

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 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 skift-/turnusordninger 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 gjenkjennerende 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

Skiftarbeid og helseplager – Hoveddel 1 – rev. 13.1.15

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 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 62 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 en eller flere av følgende tester. Noen av testene kan foregå samtidig. I de fleste testene blir du bedt om å bestemme intensiteten til hver enkelt stimulering. Nøyaktig rekkefølge og antall tester kan avvike fra det som er beskrevet her. Hjernens elektriske aktivitet registreres ved EEG (elektroencefalografi) samtidig med testene. Hver forsøksdag vil du bli bedt om å svare på et eller flere spørreskjemaer, bl.a. om helseplager.

Test	Beskrivelse
Smerteterskler <input type="checkbox"/> Trykk <input type="checkbox"/> Varme <input type="checkbox"/> Kulde <input type="checkbox"/> Elektrisk	Smerteterskler bestemmes ved at ved at intensiteten på stimuleringen gradvis økes inntil smerte kjennes og testen avbrytes. Gjentas 2-3 ganger for hver type stimulering.
Muskelsmerte	Hypertont saltvann (6%, inntil 7 ml) injiseres over inntil 15 min i en muskel. Injeksjonen oppleves som en støl muskel.
Elektrisk stimulering	Gjennom to elektroder klistret på armen sendes elektrisk strøm (1-10 mA). Hver elektrisk stimulering er veldig kort (noen millisekunder) og oppleves som en berøring eller et lite nålestikk mot huden. Inntil 150 gjentakelser.
Laserstimulering	En laser brukes til å gi korte (20 millisekunder) varmpulser mot huden. Hver puls oppleves som et lite nålestikk mot huden. Inntil 50 gjentakelser.
Varmestimulering	Et varmelegeme legges inntil huden på armen og varmes opp til du kjenner moderat smerte. Varmelegemet ligger inntil huden i maks 5 min.
Kuldestimulering	En hånd eller fot senkes i et sirkulasjonsbad med minimumstemperatur 0 °C

Søvnmåling

Søvnmåleren består av en aktivitetsmåler på størrelse med et armbåndsur og festes med en reim til ankel, håndledd eller overarm.

Dagbok

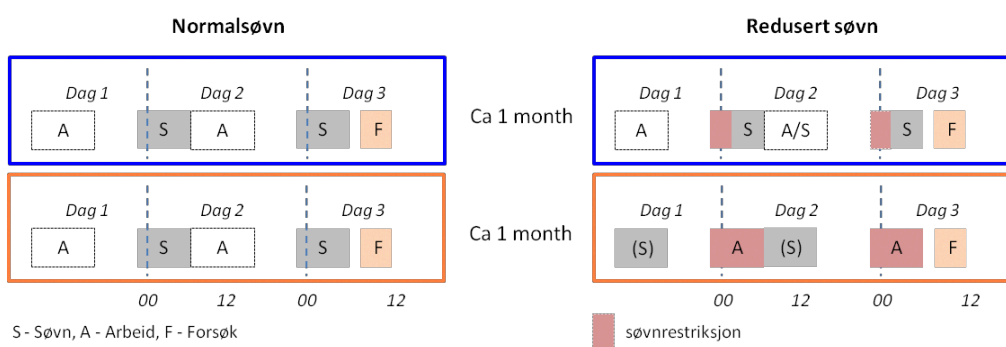
I inntil fire uker vil du bli bedt om å fylle ut et kort spørreskjema med spørsmål om bl.a. helseplager hvordan du har sovet og når du har jobbet. Skjemaet fylles ut på papir, via internett eller via mobiltelefon.

Blod-, urin- og spyttprøver

Etter hvert labforsøk tas en blod-, urin-, og/eller spyttprøve. Blodprøven vil bli tatt fra en blodåre i albuebøyen eller fra et stikk i fingeren. Blodprøvene vil ikke utgjøre mer en 20 ml blod, hvilket er en ubetydelig mengde som ikke vil medføre noen fare for deg. Urinprøven tas i et glass. Spyttprøven tas ved at du spytter i et plastbeger.

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

Tidsbruk ved labforsøket dag 1 (første gang) anslås til ca 1,5 time. Tidsbruk ved labforsøket dag 2 og 3 anslås til ca 3 timer hver gang. Det gis en kompensasjon på 1000 kr i form av et gavekort til deltakerne for tidsbruk. I tillegg er deltakerne med i trekningen av et gavekort på 5 000 kr (skattepliktig). Godtgjørelsen blir utbetalt 2-3 uker etter siste forsøksdag.
Skiftarbeid og helseplager – Kapittel A og B – 16.1.2012, rev. 12.8.15

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.

Biobank

Blod-, urin og spyttprøvene vil bli lagret i en biobank ved STAMI. Hvis du sier ja til å delta i denne delen av forskningsprosjektet, gir du også samtykke til at disse prøvene og analyseresultatene inngår i biobanken. Prosjektleder Dagfinn Matre ved STAMI er ansvarlig for biobanken som vil vare til 2024. Etter dette vil materialet og opplysninger bli destruert/slettet etter interne retningslinjer.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

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

Retten 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 korrigeret 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

(Navn med blokkbokstaver)

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

8.7 REK godkjenning



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

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 informasjonsinnhenting 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

Besøksadresse:
Gullhaug torg 4A, Nydalen,
0484 Oslo

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

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

8.8 Mixed model – best fit approach

CPM delta varme	Hovedanalyse		Eksplorativ		Hovedanalyse		Eksplorativ		Hovedanalyse		Eksplorativ	
	test a	test b	test c	test a	test b	test a	test b	test c	test a	test b	test a	test b
Maximum Likelihood (ML)	ML	ML	ML	REML	REML	ML	ML	ML	ML	ML	REML	REML
Restricted Maximum Likelihood (REML)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kun søvn i analysen												
Søvn og kjønn i analysen												
Random intercept	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kovariat: "total søvntid"												
Random slope: "total søvntid"												
Covarians struktur:												
varians components	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
unstructured												
Akaike Information Criterion (AIC)	197	182	184	194	179	197	181	197	181	197	181	183
Normalfordeling av residualer				Resid 1, ok	Resid 4, ok						Resid 7, ok	Resid 10, ok
Offset analgesi T3-T1												
Maximum Likelihood (ML)	ML	ML	ML	REML	REML	ML	ML	ML	ML	ML	REML	REML
Restricted Maximum Likelihood (REML)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kun søvn i analysen												
Søvn og kjønn i analysen												
Random intercept	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kovariat: "total søvntid"												
Random slope: "total søvntid"												
Covarians struktur:												
varians components	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
unstructured												
Akaike Information Criterion (AIC)	239	217	219	234	212	241	220	241	220	220	230	207
Normalfordeling av residualer				Resid 2, ok	Resid 5, ok						Resid 8, ok	Resid 11, ok
Offset analgesi 2 T3Test- T3Kontroll												
Maximum Likelihood (ML)	ML	ML	ML	REML	REML	ML	ML	ML	ML	ML	REML	REML
Restricted Maximum Likelihood (REML)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kun søvn i analysen												
Søvn og kjønn i analysen												
Random intercept	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Kovariat: "total søvntid"												
Random slope: "total søvntid"												
Covarians struktur:												
varians components	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
unstructured												
Akaike Information Criterion (AIC)	224	203	warning	220	198	225	202	225	202	202	215	191
Normalfordeling av residualer				Resid 3, ok	Resid 6, ok						Resid 9, ok	Resid 12, ok

