

# Masteroppgave

## Masterstudium i fysioterapi deltidsstudium

mai 2021

**Smertefremkalte kortikale responser og subjektiv smerte  
etter normalsøvn og søvnrestriksjon.**

**En eksperimentell studie.**

Kandidatnavn: Eirik Rakstang Rundberg

Kandidatnr: 210

Emnekode: MAFYSD5900

Antall ord: 14505

**Fakultet for helsevitenskap**

OSLO METROPOLITAN UNIVERSITY

## FORORD

“It is not the movement of the clock that produces the newness of life, it is the movement in your mind.” – T.D Jakes.

Jeg vil takke min hovedveileder Dagfinn Matre, seniorforsker ved Statens Arbeidsmiljøinstitutt (STAMI) og bi-veileder Britt Elin Øiestad, førsteamanuensis ved OsloMet – storbyuniversitetet. Dere besitter mye kunnskap, samtidig er dere tålmodige og ydmyke. Det har vært en fornøyelse å samarbeide med dere. Dagfinn, takk for gode samtaler og diskusjoner. Jeg vil også takke for tiden jeg fikk tilbringe på STAMI før korona-restriksjonene gjorde dette umulig. Det var veldig lærerikt. Britt Elin, takk for nyttige og presise tilbakemeldinger. De har vært uvurderlige. Jeg vil også benytte anledningen til å takke min familie som har støttet og motivert meg. Jeg vil takke min samboer Silje for gjennomlesing, rettelser og tilbakemeldinger, ditt bidrag veier tungt.

Eirik Rakstang Rundberg, 05.2021

## **SAMMENDRAG**

**Bakgrunn:** Søvnproblemer ser ut til å være en risikofaktor for utviklingen av ulike smertetilstander. Eksperimentelle studier viser også at søvnmangel er assosiert med økt smertesensitivitet. Smertefremkalte kortikale responser blir brukt som et objektivt mål på endogen smerteprosessering og korrelerer vanligvis med subjektiv smerte hos personer med et normalfungerende nervesystem. I eksperimentelle studier er det observert en dissosiasjon mellom økt subjektiv smerte og reduserte eller uendrede smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon.

**Formål:** Hensikten med denne studien var å undersøke om subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser øker etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. Man ønsket også å undersøke om subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser øker etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn for hvert kjønn.

**Metode:** En enkelblindet eksperimentell studie med crossover design. Det er benyttet innsamlet data fra Statens Arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Forsøkspersonene ble testet etter to netter med søvnrestriksjon (50% redusert søvnlengde) og etter to netter med normalsøvn. Søvn ble målt ved hjelp av søvndagbok og aktigraf. Smerte ble påført ved bruk av kontaktvarme på underarmen parallelt med EEG registrering. Endringen i subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser etter begge søvnbetingelsene ble analysert med parret t-test.

**Resultater:** Totalt ble 32 deltagere inkludert. Det var ingen signifikant endring i subjektiv smerte eller smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. Det var ingen signifikant endring i subjektiv smerte eller smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn for hverken kvinner eller menn.

**Konklusjon:** Resultatene viser at 2 netter med søvnrestriksjon ikke førte til økt subjektiv smerte eller økt smertefremkalt kortikal respons sammenlignet med 2 netter med normalsøvn. Dette gjelder også når man så på resultatene for hvert kjønn. Metodologiske utfordringer kan ha påvirket resultatene.

**Nøkkelord:** Søvnrestriksjon, eksperimentell smerte, smertefremkalte kortikale responser.

## **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 in several experimental studies. Pain evoked cortical potentials has been thought of as an objective measure of endogenous pain processing that correlates well with subjective pain in the normal central nervous system. However, there is observed a dissociation between subjective pain, which is increased, and pain evoked cortical potentials that are reduced or unchanged after sleep restriction.

**Aims:** The purpose of this study was to investigate if subjective pain and pain evoked cortical potentials increase after sleep restriction compared to after habitual sleep. We also wanted to investigate if subjective pain and pain evoked cortical potentials increase after sleep restriction compared to after habitual sleep within different genders.

**Methods:** A single blinded experimental study with a crossover design. The data utilized in this study was collected from the Norwegian National Institute of Occupational Health. The participants were tested after two consecutive nights of sleep restriction (50% sleep reduction) and after two consecutive nights of habitual sleep. Sleep was measured with actigraphy and a sleep diary. Experimental pain was applied with contact heat on the surface of the forearm in parallel with EEG registration.

**Results:** A total of 32 people were included. In this study there was no significant change in subjective pain or pain evoked cortical potentials after sleep restriction compared to habitual sleep. There was also no change in subjective pain or pain evoked cortical potentials after sleep restriction compared to habitual sleep within gender.

**Conclusion:** The results do not support that sleep restriction leads to increased subjective pain or increased pain evoked cortical potentials when compared to habitual sleep. Neither is there an increase in subjective pain or pain evoked cortical potentials within gender. Methodological weaknesses could have affected the results.

**Keywords:** Sleep restriction, experimental pain, pain evoked cortical potentials

## INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
SAMMENDRAG.....	2
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUKSJON.....	7
1.1 Bakgrunn.....	7
1.2 Formål og problemstillinger.....	10
2. TEORI.....	11
2.1 Smerte.....	11
2.1.1 Smertens funksjon og opplevelse.....	11
2.1.2 Smerteprosessering.....	13
2.1.3 Smerte sett gjennom et historisk perspektiv.....	13
2.1.5 Smertere registrering.....	15
2.2 Søvn.....	18
2.2.1 Kategorisering av søvn.....	19
2.2.2 Måling av søvn og søvnighet.....	21
2.3 Søvn og smerte.....	23
3. METODE.....	25
3.1 Design.....	25
3.2 Prosjektilhørighet.....	25
3.3 Utvalg.....	25
3.4 Protokoll.....	26
3.4.1 Søvn og tretthetsmålinger.....	26
3.4.2 Måling av smerte.....	28
3.4.3 Prosedyre.....	28
3.5 Analyser.....	29
3.5.1 Pre-prosessering av EEG-data.....	29
3.5.2 Analyser i SPSS.....	30
3.6 Etikk.....	31
4. RESULTAT.....	31
4.1 Studiepopulasjonen.....	31
4.2 Måling av trøtthet og oppmerksomhet.....	33
4.3 Resultat analyser.....	34
4.3.1 Subjektiv smerte under påført varmestimulering etter søvnrestriksjon.....	34

4.3.2 Smertefremkalte kortikale responser under påført varmestimulering etter søvnrestriksjon .....	34
4.3.3 Subjektiv smerte og kortikale fremkalte responser etter søvnrestriksjon for kvinner og menn.....	35
5. DISKUSJON .....	37
5.1 Resultatdiskusjon.....	37
5.1.2 Effekt av søvnrestriksjon på subjektiv smerte .....	37
5.1.3 Effekt av søvnrestriksjon på smertefremkalte kortikale responser .....	40
5.2.1 Studiedesign .....	42
5.2.2 Rekruttering og utvalg .....	44
5.2.3 Måling av smerte.....	45
5.2.4 Søvnrestriksjon .....	46
5.2.6 Pre-prosessering .....	47
5.2.7 Analysemetoder .....	48
5.3 Klinisk relevans .....	49
6. KONKLUSJON.....	51
7. REFERANSER .....	52

# 1. INTRODUKSJON

## 1.1 Bakgrunn

Det er estimert at 19% av den voksne befolkningen i Europa opplever langvarig smerte (Breivik et al., 2006). I Norge oppgir 30% av den voksne befolkningen at de har langvarig smerte (Breivik et al., 2006; Landmark et al., 2012). Vanligvis blir smerte definert som langvarig hvis den vedvarer eller tilbakevender i løpet av 3 til 6 måneder (Treede et al., 2019). Forskning peker på at langvarig smerte kan redusere livskvalitet til de rammede i høy grad (Treede et al., 2019). Langvarig smerte og muskel- og skjelettsmerte er også en økende belastning for både helse- og trykkesystemer (Vos et al 2017). Langvarig smerte har blitt den vanligste årsaken til uførhet på verdensbasis (Mills et al 2019). Som følge av uførhet, sykefravær og stort forbruk av helsetjenester har smerter i muskelskjelettsystemet store samfunnsøkonomiske konsekvenser med en total kostnad på om lag 70 milliarder kroner hvert år (Lærum et al., 2013). Smerte er en av de hyppigst rapporterte årsakene til at mennesker oppsøker medisinsk hjelp (Treede et al., 2018). Selv om behandlingen for visse smertetilstander har bedret seg de siste tiårene, er det ikke holdepunkter for at behandlingen har ført til lavere forekomst av langvarig smerte. Tvert imot viser data fra Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT) en svak økning (Hagen et al., 2011). De vanligste plagene folk har er blant annet nakke-, rygg-, bekkensmerte og leddgikt. Som følge av langvarig smerte er søvnproblemer hyppig rapportert. Dette kan føre til redusert livskvalitet for de rammede (Lærum et al., 2013).

En av nervesystemets vitale funksjoner er å kunne gi informasjon om tilstedeværelse av trussel eller skade. Smerteopplevelsen bidrar til denne funksjonen. Søvn har som hensikt å opprettholde homeostase og optimalisere funksjon i forskjellige fysiologiske systemer (Finan et al., 2013). Man ser at ved søvnproblemer kan vedkommende ha vanskeligheter med innsøvn, opprettholdelse av søvn og dårlig søvnkvalitet. Insomni er den vanligste søvnforstyrrelsen i Norge og prevalensen økte betydelig i perioden fra 2000 til 2010 (Pallesen et al., 2014). I samme periode hadde Norge høyest forekomst av langvarige smerter i Europa hvor hele 30% av befolkningen hadde smerter som varte i 6 måneder eller mer (Breivik et al., 2006). En konsekvens av insomni er redusert funksjon på dagtid og kan på sikt føre til flere problematiske helse relaterte forstyrrelser (Pallesen et al., 2014).

Forskning på sammenhengen mellom smerte og søvn har tradisjonelt sett vært kliniske og eksperimentelle studier. Det er vist gjennom studier at smerter og søvnproblemer har et forhold som gjensidig påvirker hverandre (Finan et al., 2013). Det er dog knyttet usikkerhet til hvilke av de to komponentene som oppstår først – smerten eller søvnproblemene (Lautenbacher et al., 2006). Man ser at personer med smerter kan utvikle søvnproblemer (Hadi et al., 2019), og at personer med søvnproblemer kan utvikle smerte (Canivet et al., 2008). Studier viser at søvnforstyrrelser kan prediktere smerte i større grad enn omvendt (Finan et al., 2013). Blant annet har kliniske studier observert økt smerte hos personer med revmatoid artritt og fibromyalgi som har nedsatt søvnkvalitet (Hamilton et al., 2007). Oppsiktsvekkende nok førte god søvnkvalitet til mindre smerte i de samme pasientgruppene (Hamilton et al., 2007). En epidemiologisk studie med over 1000 friske deltagere observert at en søvnlengde på mindre enn 4 - eller mer enn 10 timer førte til økte smerter dagen etter (Edwards et al., 2008). Man har også gjennom eksperimentelle forsøk observert økt smertesensitivitet hos personer med induisert søvnrestriksjon (Matre et al., 2015).

Selv om det teoretisk sett er en mulig kausalitet mellom redusert søvntid og økt smertefølsomhet er det uklart hvilke mekanismer som forårsaker økt smertefølsomhet ved søvnrestriksjon (Matre et al., 2015; Tiede et al., 2010). En mulig forklaring er at kronobiologiske prosesser kan bidra til moduleringen, som døgnrytme og søvnbehov (Hagenauer et al., 2017). Det er også forsket på andre mekanismer som kan være involvert i forholdet mellom søvn og smerte, blant annet sentral serotonergisk transmisjon (Foo & Mason, 2003), stress (Alexander et al., 2009; McEwen & Karatsoreos, 2015) og mekanismer i det sentrale (Krause et al., 2019) og det autonome (Meerlo et al., 2008) nervesystemet. I det sentrale nervesystemet er endret prosessering av smertesignaler i hjernen etter lite søvn en mulig innvirkende faktor (Krause et al., 2019; Matre et al., 2015).

Kortikale responser er elektrisk aktivitet som registreres i hjernen forårsaket av spesifikke hendelser eller stimuli (Sur & Sinha, 2009). De kan måles ved elektroencefalografi (EEG) og kan fremkalles av sensoriske, kognitive eller motoriske hendelser som er låst til et tidsdomene (Sur & Sinha, 2009). Kortikale responser er en sikker og ikke-invasiv metode for å studere psykofysiologiske korrelater av mentale prosesser (Sur & Sinha, 2009). Innenfor smerteforskning har ERP blitt studert som en mulig objektiv smertemåling. Subjektiv smerte



har vist seg å korrelere med smertefremkalte kortikale responser hos personer med et normalfungerende nervesystem (Granovsky et al., 2008). Hvor kraftig responsen er korrelerer vanligvis med individets subjektive skåring av smerte på visuell analog skala (VAS) (Roberts et al., 2008). Når EEG registrerer smertefremkalte kortikale responser fremvises dette som avstanden i tid mellom toppene (eller bunnene) i en periodisk svingning, ofte kalt en bølge. Disse kan deles inn i to kategorier. De tidlige bølgene, eller komponentene som øker innen 100 millisekunder etter stimulus, ansees å være «sensoriske» responser siden de er avhengig av de fysiske parameterne av stimuli. Responser generert senere enn dette ansees å være «kognitive» responser hvor subjektet evaluerer stimuli og prosesserer informasjonen (Sur & Sinha, 2009). Bølgelengdene som registreres beskrives ut ifra latenstid og amplitude. 100-250 millisekund etter en smertefull stimulus kan man se en negativ økning av amplitude eller «peak» av bølgen, også kalt N2. Denne økningen etterfølges av en positiv defleksjon av amplitude, også kalt P2 (Sur & Sinha, 2009).

For å undersøke en persons sensitivitet for smerte brukes standardiserte smertefulle stimuli som aktiverer A $\delta$  og C-fiber hos mennesker, som oftest påføres stimuliene til hudens overflate. Det er stor variasjon i teknikker som benyttes for å studere smertefremkalte kortikale responser i forsøkspersonens sentralnervesystem (Anders et al., 2020). Kontaktvarme er en hyppig brukt modalitet som påføres via en termode som raskt øker hudens temperatur (Chen et al., 2006). Laser-indusert varmestimuli blir hyppigere brukt. Kontaktvarme har fordelen over laser-indusert varmestimuli ved å lettere fremkalle reliable kortikale responser (Chen et al., 2006). Kontaktvarme påfører heller ikke lesjoner i huden som kan forekomme ved laser-indusert varmestimuli (Chen et al., 2006). Sett i sammenheng med andre modaliteter som elektrisk, kulde og mekanisk smertestimuli ansees varmestimuli å være en renere nociseptiv stimuli (Baumgärtner et al., 2012).

Smertefremkalte kortikale responser har vist seg å korrelere med subjektiv smerte (Chen et al., 2001). I kontrollerte forsøk er det observert en dissosiasjon mellom subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser ved elektrisk smertestimuli. En dissosiasjon betyr å skille noe som i utgangspunktet hører sammen. Dette utfordrer korrelasjonen mellom smertefremkalte kortikale responser og subjektiv smerte. Det er uklart hvordan påført smertestimuli oppleves mer intense etter søvnrestriksjon samtidig som de smertefremkalte

kortikale responsene er uendret eller redusert (Matre et al., 2015; Tiede et al., 2010). Disse paradoksale utfallsmålene baner vei for forskning. Man ønsker derfor å undersøke samme problemstilling som blant annet Matre og medarbeidere og Tiede og medarbeidere (Matre et al., 2015; Tiede et al., 2010) på nytt med kontaktvarme, som ansees å være et renere nociseptiv stimulus enn elektrisk stimulus.

## **1.2 Formål og problemstillinger**

Målet med denne masteroppgaven var å undersøke sammenhengen mellom subjektiv smerte og fremkalte kortikale responser ved smertestimuli og søvnrestriksjon.

Dette ga følgende problemstillinger:

1. Øker subjektiv smerte under påført varmestimulering etter søvnrestriksjon sammenliknet med etter normalsøvn?
2. Øker smertefremkalte kortikale responser under påført varmestimulering etter søvnrestriksjon sammenliknet med etter normalsøvn?
3. Hvordan responderer menn og kvinner ved subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenliknet med etter normalsøvn?

## **2. TEORI**

I dette kapittelet er det redegjort for teoretiske modeller og tidligere forskning knyttet til smerte og søvn. Kapittelet tar i første omgang for seg søvn og smerte hver for seg før sammenhengen mellom smerte og søvn beskrives.

### **2.1 Smerte**

#### **2.1.1 Smertens funksjon og opplevelse**

Mennesker er avhengig av å kunne føle og oppfatte endringer i og på kroppen. Det setter oss i stand til å agere tidsnok på ytre påvirkninger som kan eller vil føre til vevsskade. I løpet av en dag gjør mennesker utallige automatiske bevegelser som hindrer at en påvirkning blir så sterk eller langvarig at den fremkaller bevisst smerteopplevelse (Brodal, 2005). Smerte kan derfor ses på som et signal om å endre atferd. Smerteopplevelse kan oppstå ved aktivering av nociseptorer som er sensoriske reseptorer sterkt knyttet til smerte, i nyere tid blir de også kalt fare-reseptorer (Butler & Moseley, 2003, s. 28-42). Denne aktiveringen er en kraftig stimulus til læring: Vi lærer å unngå situasjoner som tidligere har medført eller truet med vevsskade via smerte.

Smerte er en bevisst opplevelse, en fortolkning av nociseptiv input som påvirkes av minner, følelsesmessige, patologiske, genetiske og kognitive faktorer (Tracey & Mantyh, 2007). Smerteopplevelsen trenger ikke nødvendigvis være relatert til nociseptiv stimuli og har i mange tilfeller ikke en viktig beskyttende funksjon. Dette gjelder spesielt ved langvarige smertetilstander. Hvordan en person responderer på smerte modifieres av situasjonen og konteksten den opptrer i. Smerte ansees derfor å være en høyst subjektiv opplevelse som illustreres godt av dens definisjon (Tracey & Mantyh, 2007). 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» (Treede, 2018). Smerte er altså en sammensatt opplevelse bestående av både sensoriske, affektive og kognitive aspekter (Ronald Melzack & Wall, 1996). Ved nocisepsjon responderer nervesystemet til faktisk eller mulig vevsskade ved å sende beskjeder opp til hjernen. Selve smerteopplevelsen er resultatet av hjernens prosessering av all tilgjengelig informasjon (Brodal, 2010; Butler & Moseley, 2003, s. 28-42).

Nocere betyr «å skade» på latin (Nylenna 2009), dette er bakenforliggende for navnet nociceptor, de kan påføre en opplevelse av smerte ved aktivering. Nociceptorer finnes i huden og i dypere vev, som muskler, ledd, innvollsorganer og antagelig i alt vev hvor det kan oppstå en opplevelse av smerte (Brodal, 2010). Nociceptorer skilles fra andre sensoriske reseptorer ved at de aktiveres av stimuli som fører til eller kan føre til skade. Dette kan være høyt mekanisk trykk, temperatur ( $>43$  grader  $^{\circ}\text{C}$  eller  $<5^{\circ}\text{C}$ ) og akkumulering av molekyler i reseptorenes umiddelbare nærhet (McMahon et al., 2013, s. 1-30). Det skilles her mellom myeliniserte ( $A\delta$ -fibre med en ledningshastighet opptil ca. 30 m/sek) og umyeliniserte (C-fibrer med en ledningshastighet under 1 m/sek). Fibrene har ulike egenskaper og representerer ulike reseptorer i endeforgreiningene. De tynne myeliniserte  $A\delta$ -fibre sender raske signaler. Signalene tolkes som skarp og stikkende smerte. Smerten er lett å lokalisere. Denne smerten kalles «fast pain». C-fibre er umyeliniserte og sender trege signaler. Dette grunnet mangelen av myelin, en form for isolasjon. Signalene er tregere, men opplevelsen av smerte kan være mer intense, vare lengere og ha større utbredelse. Denne type smerte kalles «slow pain» og kan vedvare etter at stimuli har opphørt. En slik form for smerte kan være vanskeligere å lokalisere (Brodal, 2010). De nociceptive signalene går via nervefibre opp til ryggmargens dorsalhorn, primært i lamina I og II. I dette området danner de synapser med projeksjonsnevroner som leder signalene videre. De fleste oppadstigende nervefibre krysser til motsatt side i ryggmargen og når hjernen via hjernestammen og thalamus. Denne traséen blir kalt den spinothalamiske banen (Brodal, 2010). Fra thalamus blir signalene sendt videre til en rekke områder i hjernen, blant annet til somatosensorisk cortex. Her er kroppen representert somatotopisk, med ansiktet representert lateralt og foten representert mest medialt på den konvekse hemisfæren. Inntrykkene bearbeides og gir opphav til den smerten vi opplever (Brodal, 2010).

Ordet somatosensorisk inkluderer alle sensoriske opplevelser i kroppen (soma). Man skiller mellom ulike typer reseptorer i vevet. For eksempel exteroreseptorer i huden og proprioseptorer i muskler og i bindevev rundt ledd. Uavhengig av deres lokalisering klassifiseres somatosensoriske reseptorer av deres terskel for stimuli som mekanoreseptorer, termoreseptorer og chemoreseptorer (Brodal, 2010). Av de forskjellige sensoriske stimuli som kan oppleves på huden, skiller man vanligvis mellom berøring (kontakt), trykk, varme, kulde og smerte (Brodal, 2010).

### **2.1.2 Smerteprosessering**

Smertens natur gjør den vanskelig å undersøke, måle og behandle. Vi vet nå at sinnstilstand, men også kontekstuelle, kognitive, kjemiske og strukturelle faktorer påvirker nociseptiv input. De ulike faktorene øker, demper og nyanserer smerteopplevelsen (Tracey & Mantyh, 2007). I en klinisk hverdag som fysioterapeut møter man pasienter med smertetilstander hvor en organisk årsak til smerte ikke alltid er opplagt. Fysioterapeuter jobber ut ifra en biopsykososial behandlingsmodell som kartlegger de ulike faktorene som påvirker smertebildet. For eksempel vet vi at søvnproblemer kan påvirke både utvikling og opplevelsen av smerte (Canivet et al., 2008; Finan et al., 2013) og at mange av faktorene som påvirker smerte formidles av sentralnervesystemet (SNS) (Tracey & Mantyh, 2007). I menneskets sentralnervesystem har forskere oppdaget aktivitet i forskjellige hjerneområder assosiert med smerteopplevelse og prosessering. Evnen til å forstå hvordan neuroanatomiske strukturer bidrar i smerteopplevelsen ble tilgjengelig gjennom avbildning av nevrologiske strukturer. Dette åpnet en mulighet for en ikke-invasiv tilgang til menneskets sentralnervesystem og lot oss skille mellom perifer og sentral aktivitet og forstå mer om hva som er årsak av patologi opp mot emosjonell eller kognitiv påvirkning (Tracey & Mantyh, 2007).

### **2.1.3 Smerte sett gjennom et historisk perspektiv**

Teorien rundt smerte har hatt en enorm utvikling gjennom historien. 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, og hans smerteteori ble omtalt som «The hard-wired system». Teorien hans gikk ut på at smertesignalene ble sendt i en uavbrutt forbindelse mellom periferien og hjernen (Benini & DeLeo, 1999).

Ronald Melzack og Patrick Wall tok et oppgjør med Descartes mekanistiske smerteteori når de la fram sin portkontrollteori i 1965 (R. Melzack & Wall, 1965). Melzack og Wall belyste sentralnervesystemets aktive rolle i smerte og modulering av smerteopplevelsen. Dette startet med en ide om et nedadgående smertemodulerende system fra supraspinale områder til ryggmargen (Melzack, 1999). Signaler produsert av sensorisk stimuli blir overført til tre områder i ryggraden; substantia gelatinosa, dorsal column og en gruppe celler kalt projeksjonsnevroner. I disse områdene oppstår dynamisk aktivitet som eksitasjon, inhibisjon

og modulasjon. Dette modulerende systemet er tilknyttet en feedforward mekanisme til hjernen; en krets til kognitive funksjoner som påvirker smerteopplevelsen. Selve «porten» er substantia gelatinosa i dorsal hornet. Her moduleres overføringen av sensorisk informasjon fra primære oppadstigende traséer til projeksjonsnevroner i ryggmargen. Moduleringen av sensorisk informasjon til projeksjonsnevronene styres etter hvor stor aktivitet det er i store eller små fibre. Store fibre inhiberer små fibre og «lukker» smerteporten. Omvendt vil små fibre «åpne» porten hvis aktiviteten i disse fibre er stor nok. Fra supraspinale områder kan porten moduleres av nedadgående traseer. Disse fibre kan påvirke porten ved å inhibere store eller små fibre i dorsal hornet (Moayedi & Davis, 2013). Over mange tiår har evidensen for at flere hjerneområder er involvert i det nedadgående smerteinhiberende systemet blitt sterkere og inkluderer frontallappen, anterior cingulate cortex, insula, amygdala, hypothalamus, periaqueductal grå substans, nucleus cuneiformis, og rostral ventromedial medulla (Tracey & Mantyh, 2007).

David Butler og Lorimer Moseley anerkjente Melzack og Walls arbeid. De forstod smerte som «den store vokteren». Smerte er til stede for beskyttelse. Butler og Moseley innså at smerte gjenspeilet tilstanden til individet hvor tilgjengelig informasjon fra kroppen i tillegg til informasjon som allerede er lagret, skaper utgangspunktet for om sentralnervesystemet anser en situasjon som truende. Hvis hjernen tolker situasjonen som truende, vil den prøve å få deg ut av den truende situasjonen ved å produsere smerte. Et eksempel på dette kan være ubehag fra kroppsholdning, forstuinger og forstrekninger som relateres til endringer i vev. Hjernen konkluderer med at vevet er truet og at handling må til. Smerte er på denne måten et signal om at du må endre adferd for å beskytte området (Butler & Moseley, 2003, s. 70-90). På en annen side kan trusselnivået økes av andre mekanismer enn signaler fra vevet. Hos noen mennesker kan bare tanken på å gjøre en fysisk oppgave trigge smerter, eksempelvis hos pasienter med kroniske ryggplager (Butler & Moseley, 2003, s. 70-90).

Dysfunksjoner over flere kroppslige systemer kan oppstå når sentralnervesystemet fortsetter å produsere smerte, selv når skadet vev er fysiologisk leget. Dette kan oppstå på grunn av nervesystemets plastisitet, som betyr at nervesystemet er tilpasningsdyktig (Butler & Moseley, 2003, s. 70-90). Ved pågående smerte øker eksitasjonsevnen til nevronene i dorsalthornet (Brodal, 2010). Når signaler fra inflammatorisk og skadet vev eller vev med høyt

innhold av kjemiske substanser stadig blir sendt til synapsen i dorsal hornet, eller når nevroner i hjernen frigir eksitatoriske kjemikalier, vil nevronet i ryggmargen tilpasse seg kravene. I dette tilfelle vil det være å sende «fare-signaler» opp til hjernen. Denne tilpasningen skjer allerede sekunder etter at kravet øker (Butler & Moseley, 2003, s. 70-90). Under disse omstendighetene vil nevronet i ryggmargen øke sin sensitivitet for innkommende eksitatoriske kjemikalier. Dette betyr at stimuli som tidligere førte til smerte, nå fører til mer smerte, også kalt hyperalgesi. Det kan også bety at stimuli som tidligere ikke produserte smerte, nå produserer smerte, også kalt allodyni (Brodal, 2005; Butler & Moseley, 2003, s. 70-90; McMahon et al., 2013, s. 94-110). Et overordnet begrep som kan brukes om dette er sentral sensitivisering. Her vil nedadgående anti-nociseptive mekanismer bli hemmet. Parallelt skjer det en over-aktivering av nedad- og oppadgående smertefasiliterende trasèer (Meeus et al., 2008).

Søvnmangel kan på sin side forstyrre flere systemer i kroppen som man vet påvirker nociseptiv prosessering (Haack et al., 2020). Dette inkluderer de opioide, monoaminergiske, orexinergiske, immune, melatonine og endocannobinoide systemene. Basert på nåværende vitenskap, kan det virke som søvnmangel har en de-aktiverende effekt på flere systemer og mediatorer som har en iboende analgesisk egenskap (Haack et al., 2020). Dette inkluderer det opioide systemet, orexinergiske systemet, melatonine systemet og dopamin signalisering. På en annen side ser søvnmangel ut til å aktivere systemer og mediatorer som har en iboende hyperalgesisk egenskap, som nitrogenoksid signalisering, adenosin signalisering og inflammatoriske mediatorer i immunsystemet (Haack et al., 2020).

### **2.1.5 Smerteregistrering**

Ekspérimentell forskning er avgjørende for forståelsen av smertehemmende og smertefasiliterende mekanismer og deres sammenheng med ulike smertetilstander (Tousignant-Laflamme et al., 2008). På en annen side er objektiv og kvantifiserbar smertemåling utfordrende og fremstår som et hinder i utforskningen av mekanismene bak smerteprosessering og smertebehandling (Granovsky et al., 2008). Den første smertefremkalte kortikale responsen ble publisert på 1960-tallet (Spreng & Ichioka, 1964) og korresponderende magnetiske felt på 1980-tallet (Hari et al., 1983). Siden den gang har bruken av hjerneskaning økt og forskere kan med større sikkerhet si hvilke områder i hjernen

som er aktiv under en akutt smerteopplevelse (A. V. Apkarian et al., 2005). En meta-analyse fra 2005 studerte akkurat dette og fant ut at de mest aktive områdene var; det primære og sekundære somatosensoriske, insulare og prefrontale cortex samt thalamus. Metodene som ble benyttet var positron emisjons tomografi (PET), funksjonell magnetisk resonans *imaging* (fMRI) og EEG (A. V. Apkarian et al., 2005).

Det sees en sammenheng mellom selvopplevd smerte og smertefremkalte kortikale responser i kortikale og subkortikale områder ved fMRI, EEG og PET i eksperimentelle smertestudier (A. Vania Apkarian, Darbar, Krauss, Gelnar, & Szeverenyi, 1999; Bornhövd et al., 2002).

Smertefremkalte kortikale responser består av hjernen og den perifere nerves respons til stimulering av visse sensoriske fiber. Dette kan gi objektiv informasjon om integriteten av samsvarende sensoriske afferente baner. Det kan også gi informasjon om den endogene smerteprosesseringen av en ekstern stimulus (Chen et al., 2006; Granovsky et al., 2008). Den positive korrelasjonen mellom selvopplevd smerteskår og amplituden (N2-P2) kan vise at smertefremkalte kortikale responser kan brukes som et kvantitativt måleinstrument i det normale nervesystemet (Granovsky et al., 2008).

Når forskning viste at N2-P2 responsen korrelerte bedre med intensiteten av smerte, enn med den faktiske intensiteten av laser stimuli, trodde flere at den smertefremkalte kortikale responsen N2-P2 hadde en direkte sammenheng med kodingen av smerteintensitet i menneskets sentralnervesystem (Iannetti et al., 2008). Denne oppfatningen ble forsterket når man så at N2-P2 amplitude ikke korrelerte med endret smertesensitivitet hos pasienter med perifer tynnfibernevropati og hos pasienter med skader til den spinothalamiske banen (Iannetti et al., 2008). På en annen side er det knyttet en viss usikkerhet til dette. Det er også en mulighet at smertefremkalte kortikale responser kun representerer en indirekte tolkning av sentral nociseptiv prosessering. Iannetti og medarbeidere la frem en teori om at den smertefremkalte kortikale responsen N2-P2 ikke direkte korrelerer med nevralt aktivitet som årsak av smerteintensitet. De mente at responsen reflekterer nevralt prosesser som ikke er unik for det nociseptive systemet og kan trigges av ulike typer stimuli som er fremtredende og skiller seg markant fra andre. Dette gjelder stimuli som oppstår i menneskets sensoriske omgivelse, uavhengig av sensorisk modalitet (Iannetti et al., 2008).



Selvrapportert smerte er det mest presise og reliable utfallsmålet for smerte og smertens intensitet. Dette gjelder for personer i alle aldre, uavhengig av kommunikasjonsferdigheter eller nedsatt kognitiv evne (Karcioglu et al., 2018). Smerteskalaer har blitt anerkjent som det mest presise og reliable måleinstrumentet for å vurdere en persons smerte og respons til smertebehandling (Karcioglu et al., 2018). Visuell Analog Skala (VAS) er blant de mest brukte skalaene for å estimere grad av smerteintensitet og smertelindring (Karcioglu et al., 2018). Skalaen presenteres ofte som en horisontal eller vertikal linje (Kahl & Cleland, 2005). Personen som vurderes blir bedt om å velge et punkt på en 10 cm linje. Endepunktene indikerer ytterpunkter av smerteintensitet «ingen smerte (0 cm) i den ene enden og «verst tenkelig smerte» (10 cm) i den andre enden. Målingen gjelder smerteintensitet i løpet av tidsrommet som blir etterspurt (Kahl & Cleland, 2005). VAS er ansett for å være et sterkt, klinisk nyttig, reliabelt og valid måleinstrument for smerteintensitet (Kahl & Cleland, 2005). 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 (Jamison et al., 2002). Numeric Rating Scale (NRS) er annen skala som måler smertens intensitet. NRS består av en nummerert linje som rangeres fra 0-10 eller 0-100. Personen som testes blir bedt om å vurdere sin smerteintensitet i løpet av de siste 24 timene ved å velge ett nummer på en horisontal eller vertikal linje, hvor 0 er «ingen smerte» og 10 eller 100 er «verst tenkelig smerte» (Kahl & Cleland, 2005). På lik linje med VAS er NRS ansett for å være et klinisk nyttig, reliabelt og valid måleinstrument for smerteintensitet (Kahl & Cleland, 2005). Med bakgrunn i smertens endogene kompleksitet er det viktig å forstå at de overnevnte smerteskalaene er unidimensjonale måleinstrumenter som kun vurderer smertens intensitet. VAS og NRS er lett å anvende og tidsbesparende. Dette er rasjonale begrunnelser for deres popularitet (Kahl & Cleland, 2005).

EEG-opptak er nyttig ved eksperimentell forskning og diagnostisering på grunn av sin evne til å undersøke og oppdage søvnproblemer (Michel & Brunet, 2019). EEG har en høy temporal resolusjon. Det betyr at EEG kan oppdage nevralt aktivitet i hjernen i løpet av millisekunder (Sturzbecher & de Araujo, 2011). Ved EEG-opptak sees aktivitet radially for skalpen (Garcia-Larrea et al., 2003). Det er generell enighet om at EEG har en utilstrekkelig spatial resolusjon, som vil si at EEG ikke kan si med stor sikkerhet hvilke hjerneområder som genererer nevralt aktivitet (Michel & Brunet, 2019). fMRI er utviklet for å studere endringer i hjernens metabolisme (Glover, 2011). En primær styrke ved fMRI er metodens høye spatiale resolusjon, fMRI kan oppdage

hvilke hjerneområder som genererer nevralt aktivitet med større sikkerhet enn EEG (Glover, 2011). En bakside ved fMRI er den trege hemodynamiske responstiden. Blood oxygenated level dependent eller BOLD-kontrast benyttes i de aller fleste fMRI eksperiment. BOLD-responsen har en rekkevidde fra ca. 3 sekund til en topp rundt 6 sekunder etter en kort nevralt stimulus, dette fører til at metoden oppnår en lav temporal resolusjon (Glover, 2011). PET er annen diagnostisk metode som gjør det mulig å fremstille fysiologiske bilder, det vil si bilder som viser aktivitet i celler og vev gjennom påvisning av positroner (Glover, 2011). Den spatiale resolusjonen til PET er begrenset av størrelsen til gammastrålingsdetektorene. PET er basert på en metode der partikler kolliderer med hverandre, såkalt annihilering. Når dette skjer opphører partiklene å eksistere og omdannes til energi i form av gammastråling. PET avbilder funksjon og gir lite til ingen anatomisk informasjon, da må PET i så fall kobles opp mot en CT, såkalt CT/PET. PET-skanninger krever også flere minutter på å ferdigstilles, på grunn av den korte halveringstiden til de radioaktive isotopene som injiseres. Derfor kan endringer i nevralt prosesser bare studeres gjennom gjentatte skanninger (Glover, 2011).

Ulike metoder som blir brukt til smertestimulering er varme-, kulde-, mekanisk-, elektrisk-, ischemisk- og kjemisk stimulering der varmestimulering er den hyppigst brukte metoden (Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009). Den mest studerte teknologien er varmestimulering ved bruk av laser hvor små sensoriske nervefiber stimuleres og synkroniseres med EEG-opptak (Chen et al., 2006; Granovsky et al., 2008). I nyere tid har bruken av kontaktvarme for å fremkalle kortikale responser økt. Denne type stimuli blir ofte referert til som contact-heat evoked potentials (CHEPS) og har en rask temperaturøkingsrate ( $70^{\circ}\text{C/s}$ ) og nedkjølingsrate ( $40^{\circ}\text{C/s}$ ). CHEPS kan stimulere de forskjellige temperaturterskelene til reseptorer innervert av nociceptive A $\delta$ - og C-nervefiber. Varmeinduserte kortikale responser forårsaket av CHEPS har vist god reproduserbarhet og robusthet i EEG-studier (Chen et al., 2001; Le Pera et al., 2002).

## **2.2 Søvn**

Søvn er en tilstand av dyp hvile hvor hensikten er å opprettholde homeostase og optimalisere funksjon i forskjellige fysiologiske systemer (Finan et al., 2013). På tvers av kulturer, geografi, årstider og alder har mennesker en vane til å sove om natten og våkne om morgenen. Søvn lengde og søvndybde reguleres av et samspill mellom døgnrytme (circadian faktor), søvnbehov (homeostatisk faktor) og adferdsfaktorer. Døgnrytmen har en avgjørende betydning for hvor mange timer man sover og hvor trett man er når man legger seg. Dette

betyr at søvnlengden varierer betydelig etter når på døgnet man legger seg, nesten uavhengig av hvor lenge man har vært våken. Søvnbehovet bygger seg opp mens man er våken. Dette påvirkes av for eksempel fysisk og mental utmattelse gjennom dagen. Søvnens dybde varierer etter hvor lenge det er siden man sov sist. Hvordan adferdsfaktorer påvirker søvnen illustreres godt hos en nattarbeider. Selv om den sirkadiane og homeostatiske faktoren tilsier at arbeideren burde sove, klarer arbeideren å holde seg våken gjennom økt belysning, inntak av koffein eller ved samtale med andre (Bjorvatn, 2016a).

Vårt biologiske søvnbehov er mengden hvile kroppen trenger for å være forberedt til en ny dag. Dette behovet varierer på bakgrunn av individuell genetikk og fysiologi. Selv om epidemiologiske studier anbefaler en søvnlengde på 7-8 timer hos friske voksne, vil behovet være naturlig større hos barn og ungdom og mindre i andre grupper (Tubbs et al., 2019). For eksempel er produksjon av veksthormon tilknyttet en søvnafhengig rytme. Sekretion av veksthormon er sterkt koblet til søvnstadiet N3 (Carley & Farabi, 2016). Søvnbehovet representerer selve motivasjonen til å sove. Hvis man unnlater å oppfylle søvnbehovet kan dette føre til økt risiko for hjerte- og kar sykdom, nedsatt kognitiv funksjon og psykiske lidelser (Tubbs et al., 2019).

### **2.2.1 Kategorisering av søvn**

Gjennom natten varierer søvndybden betraktelig. Man snakker om forskjellige søvnstadier. Disse stadiene kan registreres og kommer frem ved at spesielle elektroder blir plassert på hodet, også kalt EEG-opptak. Ved bruk av EEG-opptak registreres hjernens aktivitet. Ved slik registrering kan søvnen deles inn i stadier. N1-3 og R søvn (Bjorvatn, 2016b). N1-søvn er en overgangsfase mellom søvn og våkenhet. Hjernebølgene blir noe langsommere. Man kan se langsomme rullende øyebevegelser. Vekketerskelen er lav på dette stadiet. Denne søvnen bidrar lite til å forberede kropp og sinn til en ny dag. Ved normal søvn befinner man seg i dette søvnstadiet i mindre enn 5 % av natten. N2-søvn kalles gjerne for lett søvn, og omfatter rundt 50 % av total søvntid. Hjernebølgene er langsommere i frekvens og høyere i amplitude enn under våkenhet, og innimellom sees karakteristiske søvnspindler (raske, kraftige svingninger i amplitude) og K-komplekser (store, langsomme svingninger i amplitude) Sansinntrykk blir ikke sendt videre til hjernen - man sover. Muskelspenningen varierer, men er ofte redusert i forhold til våkenhet og N1. Øyebevegelser forsvinner. Vekketerskelen er

middels, det vil si at det er vanskeligere å vekke personen enn i N1, men lettere enn i N3. N3-søvn er dyp søvn (deltasøvn eller slow-wave søvn). Hjernebølgene er langsomme og har høy amplitude. Disse langsomme hjernebølgene, deltabølgene, dominerer søvnregistreringen. Muskelspenningen er redusert i forhold til lettere søvnstadier, og øyebevegelser mangler. Det er vanskelig å vekke en person fra N3, og hvis man vekkes, tar det tid før man fungerer normalt. Veksthormon skilles ut i dette søvnstadiet. Dyp søvn regnes for å være den viktigste søvnen for å bli uthvilt og fungere bra neste dag. N3 sees spesielt de første 3-4 timene av søvnperioden, og ved søvnmangel øker andelen av dyp søvn. Rundt 20-25 % av total søvntid er i dyp søvn. Mengden av dyp søvn reduseres gradvis med økende alder. Til slutt har man R-søvn som kjennetegnes av hurtige øyebevegelser (Rapid Eye Movement = REM). Hjernebølgene er relativt raske og har lav amplitude, og likner på hjernebølgene under N1 eller under våkenhet. Muskelspenningen er lavere enn i de andre søvnstadiene, og ofte sees nærmest total muskelavslapning. Vekketerskelen er på nivå med N2. R-søvn kalles også for drømmesøvn (Bjorvatn, 2016b).

Det er ingen spesifikke deler av hjernen som fungerer som søvn eller våkenhetssenter. På en annen side oppnås de nevrobiologiske stadiene av søvn og våkenhet gjennom koordinerte interaksjoner mellom flere hjerneregioner. Hjernestammen kan beskrives som et kontrollsenter for det autonome nervesystemet (ANS), som regulerer livsnødvendige funksjoner som hjerterytme, blodtrykk og respirasjon. Når det kommer til søvn og våkenhet, produserer hjernestammen nevromodulatorer som serotnin, norepinephrine, og dopamine. Dette promoterer våkenhet og hjerneaktivitet. Hjernestammen er en del av et oppadstigende aktiverende system som når deler av og aktiverer hjerneområder i cerebral cortex (Carley & Farabi, 2016). Hypothalamus støtter tre store prosesser assosiert med søvn. For det første så befinner «*the suprachiasmatic nucleus*» (SCN) seg i hypothalamus. SCN opprettholder tidskontrollen av døgnrytmen. Hypothalamus regulerer også ANS, spesielt regulering av temperatur. Hypothalamus tilfører også nevromodulatorene histamine og orexin til hjernestammen. Dette fører til økt våkenhet i løpet av dagen, mens lave konsentrasjoner av histamine og orexin fasiliterer tretthet om kvelden (Tubbs et al., 2019).

### 2.2.2 Måling av søvn og søvnighet

I tillegg til å være en faktor i smertefasilitering, kan søvnproblemer føre til nedsatt neurokognitiv funksjon (Lowe et al., 2017). Dette gjelder nedsatt årvåkenhet, utøvende funksjon, langtids-hukommelse, emosjonell regulering og sensorisk persepsjon (Lowe et al., 2017; Wilhelmsen-Langeland et al., 2018). Dysfunksjoner som dette er bekymrende med tanke på at mange hverdagslige aktiviteter er avhengig av god kognitiv funksjon. Man ser blant annet at mangel på årvåkenhet på grunn av søvmangel er den primære årsaken til transportulykker (Schwarz et al., 2016). Det sees også at mangel på søvn er en årsak til nedsatt produktivitet hos arbeidere og øker sannsynligheten for arbeidsrelaterte feil og ulykker (Lahti et al., 2011). Dette er et økende problem innen fagfelt som krever et høyt nivå av kognitiv gjennomførelsessevne i kritiske situasjoner, spesielt hos helsearbeidere hvor helse og sikkerhet står på spill (Takahashi et al., 2008). Når årvåkenheten svekkes, er man mindre alert/på vakt. Årvåkenhet kan måles ved å teste reaksjonstid (Yang et al., 2018).

Reaksjonstid kan måles med Psychomotor Vigilance Test (PVT) (10min), som er en sensitiv test for å oppdage søvmangel (Yang et al., 2018). Trøtthet fører til tregere kognitiv funksjon og bortfall av oppmerksomhet. Når det gjelder PVT kan førstnevnte reflektere en økning i gjennomsnittlig reaksjonstid og sistnevnte en økning i antall av ekstremt trege reaksjonstider som overskrider en vilkårlig terskel (for eksempel reaksjonstider som overskrider 500 ms) (Aeschbach & Santhi, 2013). I denne testen blir deltageren bedt om å fokusere sin oppmerksomhet på en liten rektangulær boks på en skjerm. På skjermen vil en tidteller i millisekunder starte i et randomisert inter-stimuli intervall (ISI). Deltageren blir bedt om å respondere så raskt som mulig på hvert stimuli ved å trykke på en responstast (for eksempel spacebar). Reaksjonstider blir målt i millisekunder for hvert stimuli. Dette evaluerer deltagerens evne til å opprettholde oppmerksomheten og at vedkommende responderer tidsnok i løpet av testen (Basner & Dinges, 2011).

Hvorvidt søvnen er god eller ikke, er i hovedsak et subjektivt fenomen. Diagnoser som insomni er en subjektiv søvnforstyrrelse. Det vil si at diagnosen blir stilt på bakgrunn av subjektiv søvnproblematikk med følgende plager på dagtid (Maich et al., 2016). Insomni måles blant annet ved hjelp av Bergen insomnia scale. Den som utredes blir bedt om å besvare 6 spørsmål hvor de 4 første spørsmålene er relatert til innsøvning, opprettholdelse av søvnen,

tidlige oppvåkninger og om vedkommende føler seg tilstrekkelig uthvilt etter å ha sovet. De 2 siste spørsmålene er relatert til dagligdags fungering og tilfredshet med søvnen (Pallesen et al., 2008).

Søvndagbok er verktøyet som blir hyppigst brukt for å måle prospektive og subjektive søvnparameter (Maich et al., 2016). Søvndagbok ført hver morgen i minst en uke, gir nyttig informasjon om en persons søvnvaner og søvnmengde. Hver morgen noteres sengetid, antatt søvn latens, eventuelle nattlige oppvåkninger, morgenoppvåkning og når vedkommende sto opp (Grønli & Ursin, 2009). Dette gir gode kvantitative utfallsmål (Maich et al., 2016). Objektive søvndata kan oppnås ved aktigraf, hvor man måler personens bevegelser over døgnet som indikatorer på søvn og våkenhet. Ved aktigrafi benyttes en registreringsenhet som består av et akselerometer på handledet. Data om bevegelser og tid lagres i enheten, og via en algoritme kan dataene gi et estimat av ulike søvnparameter (Sadeh & Acebo, 2002).

I eksperimentelle studier brukes ofte subjektive mål for å kartlegge deltagerens søvnighet. Epworth Sleepiness Scale (ESS) er et spørreskjema som måler generell søvnighet på dagtid. Skåren rangeres fra 0 til 24 hvor 0 er laveste skår og betyr ingen søvnighet i situasjonene det er spørsmål om. 24 er høyeste skår og forteller at personen har stor sannsynlighet for å sovne i de ulike situasjonene. En ESS skår på >10 har 93,5% sensitivitet og 100% spesifisitet til å skille de med eksessiv søvnighet på dagtid fra de med normal søvnighet på dagtid (Beiske et al., 2009).

Spørreskjemaet Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) ble laget for å kartlegge søvnkvalitet og forstyrrelser som påvirker søvnkvalitet i kliniske populasjoner (Carpenter & Andrykowski, 1998). Kartleggingen skal foregå over 1 måned og undersøker både kvalitativ og kvantitativ data. PSQI består av 19 punkt som gir et globalt søvnkvalitetskår. Områder som undersøkes er søvnkvalitet, søvn latens, søvnlengde, søvntid opp mot tiden man oppholder seg i sengen, søvnforstyrrelser, bruk av søvn medisin og funksjon på dagtid (Carpenter & Andrykowski, 1998). PSQI er et selvhjulpent spørreskjema med god reliabilitet og validitet (Carpenter & Andrykowski, 1998). 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 et al., 1989).

Karolinska Sleepiness Scale (KSS) er et spørreskjema som ofte brukes til å måle søvnighet (Åkerstedt & Gillberg, 1990). KSS skårer deltagerens subjektive 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).

Ved å manipulere spesifikke aspekter av en persons søvnperiode gir forskning informasjon om søvnrestriksjonens akutte algesiske effekt på nociseptisk stimuli (Finan et al., 2013). Dette gir eksperimentelle søvnrestriksjonsstudier innsikt i mekanismene bak søvn og smerte. Korrelasjonsanalyser antyder en sterk sammenheng, men forteller oss ikke noe om sammenhengen mellom søvn og smerte. Det kan være uklart om det er søvnarkitektur, oppvåkning eller deprivasjon av ulike søvnstadier som gir den smertefasiliterende effekten ved søvnforstyrrelser (Lautenbacher et al., 2006).

### **2.3 Søvn og smerte**

Søvnproblemer eller forstyrrelser i den normale søvnen kan føre til store helseutfordringer og er knyttet til nedsatt livskvalitet og psykiske- og fysiske lidelser (Smith et al., 2006). Smerte er en av helseutfordringene som assosieres med søvnproblemer. Hos personer med kroniske smertelidelser er søvnrelaterte plager rapportert i 67-88% av tilfellene (Finan et al., 2013). På en annen side har personer med primære søvnlidelser (Alattar et al., 2007) større sjanse for å utvikle kroniske smertelidelser som fibromyalgi, revmatoid artritt, ryggsmarter, temporomandibulær lidelse og hodepine (Boardman et al., 2006; Elfering et al., 2018; Menefee et al., 2000). Sammenhengen mellom søvn og smerte kan derfor antas å gå begge veier hvor smerte har en søvnforstyrrende effekt og søvnmangel har en smertefasiliterende effekt (Lautenbacher et al., 2006; Tang et al., 2012). Selv om sammenhengen er noe uklar viser resultater fra prospektive studier en trend mot at søvn påvirker smerte i større grad enn omvendt (Finan et al., 2013). Prospektive studier som har undersøkt det ensrettede forholdet

mellom søvn og smerte, viser at søvnproblemer øker risikoen for kroniske smerter hos smertefrie individer (Nitter et al., 2012), forverrer den langsiktige prognosen hos de med eksisterende hodepine (Ødegård et al., 2011) og kroniske muskel- og skjelettsmerter (Hamilton et al., 2007). Dette går også igjen i prospektive studier som har undersøkt om søvn og smerte gjensidig påvirker hverandre. 6 av 9 studier fant sterkere evidens for at søvn påvirker smerte i større grad enn omvendt (Bigatti et al., 2008; Bromberg et al., 2012; Edwards et al., 2008; Lewandowski et al., 2010; Quartana et al., 2010; Tang et al., 2012). I tillegg viser det seg at god søvn kan prediktere smertelette og gjenoppretelse av muskel- og skjeletthelse hos personer med kronisk smerte (Davies et al., 2008).

De underliggende mekanismene bak søvnproblemer og økt smertesensitivitet er hittil uklare. En av mekanismene for at søvmangel fører til smerte kan være at søvn påvirker hjernens prosessering av smerte (Matre et al., 2015; Skarpsno et al., 2020). I eksperimentelle studier har man blant annet sett at forstyrrelser i søvnen eller utilstrekkelig søvnlengde kan føre til økt sensitivitet for en mulig smertefull stimulus (Kundermann et al., 2004; Schuh-Hofer et al., 2015; Tiede et al., 2010). I kontrollerte forsøk er det observert en dissosiasjon mellom subjektiv smerte og kortikale responser ved elektrisk smertestimuli. Det er uklart hvordan påført smertestimuli oppleves mer intense etter søvnrestriksjon, samtidig som de smertefremkalte kortikale responsene, er uendret eller redusert (Matre et al., 2015; Schuh-Hofer et al., 2015; Tiede et al., 2010). Sett i sammenheng med andre modaliteter som elektrisk, kulde og mekanisk smertestimuli ansees varmestimuli å være en renere nociseptiv stimuli (Baumgärtner et al., 2012). Smertefremkalte kortikale responser forårsaket av kontaktvarme (CHEPS) har vist god reproduserbarhet og robusthet i EEG-studier (Chen et al., 2001; Le Pera et al., 2002). Man vet ikke nok om hvordan søvmangel påvirker hjernens prosessering av smerte. Denne oppgaven vil undersøke om CHEPS kan fortelle oss mer om forholdet mellom søvnrestriksjon og smertefremkalte kortikale responser.



### **3. METODE**

Under dette kapitlet vil design, utvalg og datainnsamling bli presentert. Deretter vil utfallsmålene og analysene tilknyttet disse bli forklart.

#### **3.1 Design**

Denne studien hadde et eksperimentelt design med kvantitative utfallsmål. Det ble benyttet et randomisert, kontrollert crossover design, hvor den eksakte protokollen ble repetert på samme deltager for to forskjellige søvnbetingelser. Forsøkspersonene ble randomisert til betingelsene normalsøvn og søvnrestriksjon. Etter hver av søvnbetingelsene ble det gjennomført smerteforsøk og EEG opptak. Forsøkspersonene deltok også på en pre-test ca. en uke før første forsøksdag, for å bli kjent med smertestimuli.

#### **3.2 Prosjekttilhørighet**

Denne masteroppgaven er en del av et større prosjekt ved STAMI. Prosjektgruppen ved STAMI forsker på skiftarbeid, søvn og smerte. Som masterstudent får man tilgang til rådata som skal bearbeides for statistiske analyser. Det er kun deler av det innsamlede datamaterialet som er utgangspunkt for dette masterprosjektet.

#### **3.3 Utvalg**

Forsøkspersonene ble rekruttert av medarbeidere i prosjektet «Skiftarbeid, søvn og smerte» ved Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). De ble rekruttert via oppslagsverk (Vedlegg 8.1) på STAMI, Universitet i Oslo, høyskoler i Oslo-området og via STAMIs Facebook-side og Twitter-konto. 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 elektroniske spørreskjema om søvn; Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (D. Buysse et al., 1988) og The Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991). Dette skulle sikre at deltagerne hadde normale søvnvaner og god søvnkvalitet. De ble også bedt om å svare på et helseskjema per telefon (Vedlegg 8.2), som skulle sikre at helsen til deltagerne var god nok for å delta i studien. Basert på erfaring med tidligere studier, var intensjonen å rekruttere 40 deltagere.

Forsøkspersonene ble rekruttert med hensyn til følgende inklusjon- og eksklusjonskriterier:

**Inklusjonskriterier:**

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

**Eksklusjonskriterier (selvrapportert):**

- Alder >45 år eller <18.
- Langvarige smerter, >3 mnd. de to siste årene, med en intensitet på 3 på NRS.
- Psykiatrisk-, nevrologisk-, hjerte-, eller lungesykdom.
- Moderat eller kraftig hodepine, 2 dager per mnd.
- Fast bruk av medisiner, inkludert ibux/paracet.
- Blodtrykk >140/90 mmHg (målt i lab).
- Graviditet/amming.
- Overfølsomhet for elektrodepasta eller saltholdige kremer.
- Søvnlidelser eller skiftarbeid med regelmessig nattevakter.

### **3.4 Protokoll**

#### **3.4.1 Søvn og tretthetsmålinger**

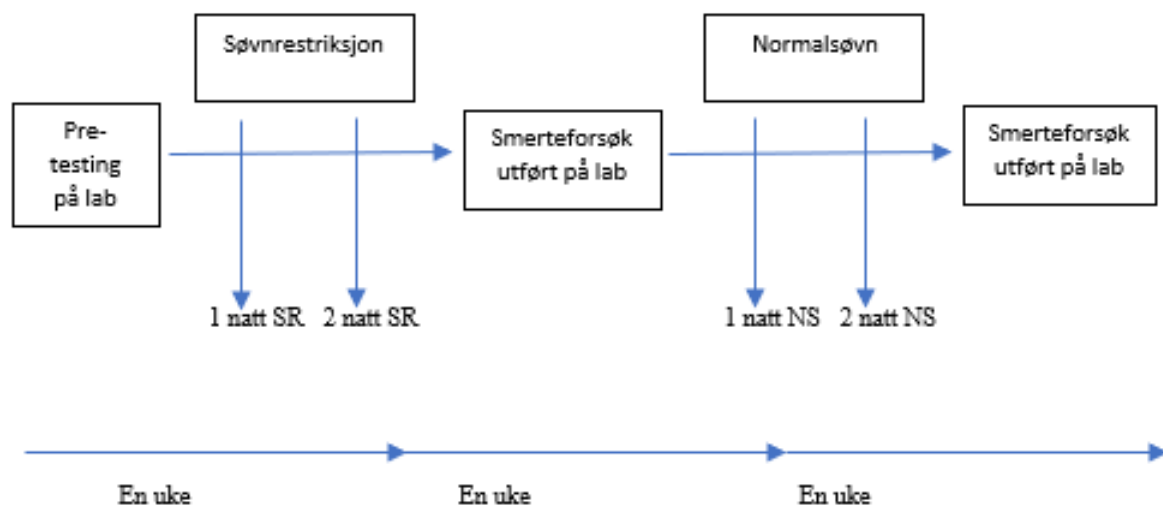
Deltagerne i studien ble før opptak vurdert for tretthet på dagtid med Epworth Sleepiness Scale (ESS). God søvnkvalitet ble vurdert med Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Deltagerne ble randomisert til en av søvnbetingelsene på pre-test dagen ved å trekke en lapp.

Dersom valget passet dårlig med deltagerens privatliv, var det mulig å bytte søvnbetingelse.

Deltagerne ble bedt om å følge en søvninstruks (Vedlegg 8.3). For betingelsen søvnrestriksjon ble deltagerne bedt om å redusere søvnen med 50% ved at de ble instruert til å legge seg på angitt tidspunkt i forhold til sin vanlige søvnlengde i to dager. For betingelsen normalsøvn ble deltagerne bedt om å sove sin vanlige søvnlengde, som rapportert via PSQI. Ved betingelsen søvnrestriksjon forventet man økt trøtthet. For å videre verifisere trøtthet ble deltagerne bedt

om å svare på Karolinska Sleepiness Scale (KSS). Dette er en numerisk skala som går fra 1-9 hvor 1 indikerer «veldig våken» og 9 indikerer «veldig søvnig», «vanskelig å holde seg våken» eller «en kamp mot søvnen» (Akerstedt & Gillberg, 1990). For å måle årvåkenhet ble reaksjonstidstesten Psychomotor Vigilance test (PVT) (Dersu et al., 2015) utført. Årvåkenhet ble målt med en PC-basert versjon av 10-min Psychomotor Vigilance test (Basner & Dinges, 2011). Det ble tatt målinger med aktigraf (Ax3, Axivity Ltd., Newcastel, UK) fra deltageres håndledd en uke i forkant av hver forsøksdag som verifiserte hvilken tid de la seg til å sove og når de stod opp. Aktigrafen skulle sitte på under hele forsøksperioden, totalt 3 uker. I tillegg til å ha på aktigrafen, ble deltagerne bedt om å føre søvndagbok (Vedlegg 8.4) over den samme 3-ukers perioden, via egen smarttelefon. Hver morgen kl. 07 fikk de en SMS med en lenke til søvndagboka. 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 1.** Oversikt over total testperiode. Randomisering fant sted ved pre-testingen. To netter med betingelsene søvnrestriksjon eller normalsøvn. Det gikk 7 dager mellom betingelsene. Etter hver betingelse ble det utført smerteforsøk.

### 3.4.2 Måling av smerte

Til forsøkene ble det brukt en digital VAS-skala der forsøkspersonen brukte hjulet på en PC-mus til å flytte en markør på en 10 cm 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-skårningen 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".

### 3.4.3 Prosedyre

Under pre-testen en uke før første test-dag ble det gitt spesifikk informasjon om testene og kortfattede versjoner av testene ble utført på forsøkspersonene. Deltagerne ble så randomisert til en av søvnbetingelsene ved å trekke en lapp. På test-dagen møtte forsøkspersonene opp mellom kl: 08:00 og 09:00 og planen for dagen ble gjenfortalt. Det ble foretatt PVT og forsøkspersonene svarte på KSS. Deretter ble en EEG-hette montert på forsøkspersonen. Videre ble smertefulle varmestimuli, VAS-skårning og EEG-registrering gjennomført. Under testingen lå forsøkspersonen komfortabelt i en tilbakelent stol med dimmet belysning. Forsøkspersonene ble bedt om å ligge stille og være avslappet, spesielt i ansikt, kjeve og nakke. De fikk også instruks om å holde øynene åpne og fiksert på et punkt for å minimere sjansen for blinking etter varmestimuleringen. Smerteforsøket ble utført med en CHEPS-termode fra Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israe (Pathway). Termodens diameter er 27 millimeter. Termoden ble jevnlig flyttet rundt på underarmen etter hver stimulering for å unngå adaptasjon til stimuli. Intervallet mellom hvert stimuli var på ca. 10 sekunder. Totalt 20 stimuleringer ble gitt til underarmens volarside (innside). Forsøkspersonen ble bedt om å angi smerteintensitet på VAS ved å bruke PC-mus og programmet Painindicator på en mini-PC. Forsøkspersonene ble også påført andre typer smertestimuli, som er utenfor målet med denne oppgaven.

Smertefremkalt kortikale responser ble registrert av 32 elektroder plassert i henhold til det internasjonale 10-20 systemet (Homan, 1988). Det ble brukt en myk elektrode-hette som ble tilpasset forsøkspersonens hodestørrelse (actiCAP, Brain Products GmbH, Gilching, Germany). Referansepunktet ble satt til Fz som ligger på midtlinjens sagitale plan av

hodeskallen. Dette er et referansepunkt som sjeldent forstyrrer signaler man vil undersøke. Signalet ble overført til Analyzer 2 software (BrainProducts GmbH, Gilching, Germany).

### 3.5 Analyser

#### 3.5.1 Pre-prosessering av EEG-data

Pre-prosessering av EEG ble utført med Analyzer 2 software (BrainProducts GmbH, Gilching, Germany) og EEGLab Version 10.2.2.4b (Delorme & Makeig, 2004).

Prosesseringen ble utført i flere steg. Først ble signalet nedsamplet til 512 Hz og tillagt et filter (0.3 Hz high pass, 100 Hz low pass og 50 Hz notch). Etter dette ble data segmentert basert på stimulus markører med en rekkevidde på 900 ms pre-stimulus og 1000 ms post-stimulus. Videre ble en *automatic artefact rejection* utført. Her ble alle artefakter med segmenter som inneholdt større amplitude enn  $\pm 150$  mikrovolt fjernet, før en *semiautomatic artefact rejection* markerte alle segmenter med større amplitude enn  $\pm 65$  mikrovolt for senere manuell vurdering. Etter artefact rejection ble signalet justert til referansepunktene TP9 og TP10.

Etter justering av referansepunktet ble signalet korrigert til baseline fra 200 ms pre-stimulus til stimuleringspunktet. Videre ble det tatt et gjennomsnitt av signalets segmenter og en *automatisk peak detection* ble utført i følgende tidsrom (N2: 140-320 ms, P2: 190-500 ms). Videre ble *peak detections* kontrollert manuelt og korrigert om nødvendig. Til slutt ble N2-P2 latenstider og amplituder ekstrahert og en *peak* til *peak* amplitude (N2-P2) ble kalkulert.

Før data kunne anvendes i statistisk analyse ble et gjennomsnitt av VAS-skår basert på 20 stimuleringer for hver forsøksperson regnet ut. PVT ble regnet ut ved *mean inverse* reaksjonstid, et gjennomsnitt av 20 reaksjonstidstakninger for hver forsøksperson. Ved *mean inverse* reaksjonstid får man en hastighet målt i 1/sekund som omregnes til millisekund. *Mean inverse* reaksjonstid har vist seg å være sensitiv for søvnrestriksjon (Basner & Dinges, 2011). Smertefremkalte kortikale responser (N2-P2) ble overført fra Analyzer 2 til talldata i SPSS.

### 3.5.2 Analyser i SPSS

SPSS Statistics versjon 24 (IBM Corporation, New York, USA) ble benyttet for å utføre de statistiske analysene. Data ble gitt en kode (1=normalsøvn, eller 0=søvnrestriksjon) avhengig av hvilken søvnbetingelse den hadde. For å finne ut om det var økt smertesensitivitet etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn (problemstilling 1) ble variablene kodet for subjektiv smerte etter normalsøvn og subjektiv smerte etter søvnrestriksjon.

Normalfordeling ble undersøkt ved inspeksjon av deskriptiv statistikk, histogram, box plott og Q-Q plott. På bakgrunn av inspeksjonen ble data vurdert som normalfordelt og en parret t-test ble valgt.

For å finne ut om det var økt smertefremkalt kortikal respons etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn (problemstilling 2) ble variablene kodet for smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenlignet med smertefremkalte kortikale responser etter normalsøvn. Normalfordeling ble undersøkt ved inspeksjon av deskriptiv statistikk, histogram, box plott og Q-Q plott. På bakgrunn av inspeksjonen ble data vurdert som normalfordelt og en parret t-test ble valgt.

Når man så på hvordan vært respektive kjønn responderte etter søvnbetingelsene, ble variabelen kjønn kodet til subjektiv smerte etter søvnrestriksjon og etter normalsøvn og sammenlignet. Det samme ble gjort for smertefremkalte kortikale responser. Normalfordeling ble undersøkt ved inspeksjon av deskriptiv statistikk, histogram, box plott og Q-Q plott. På bakgrunn av inspeksjonen ble data vurdert som normalfordelt og en parret t-test ble valgt.

For alle testene vil p-verdier  $< 0.05$  bli regnet som signifikant og presenteres med 95% konfidensintervaller.

### **3.6 Etikk**

Helsinkideklarasjonen ble utarbeidet av Verdens legeförening 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 som gjelder 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 e-post 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 1000 kroner.

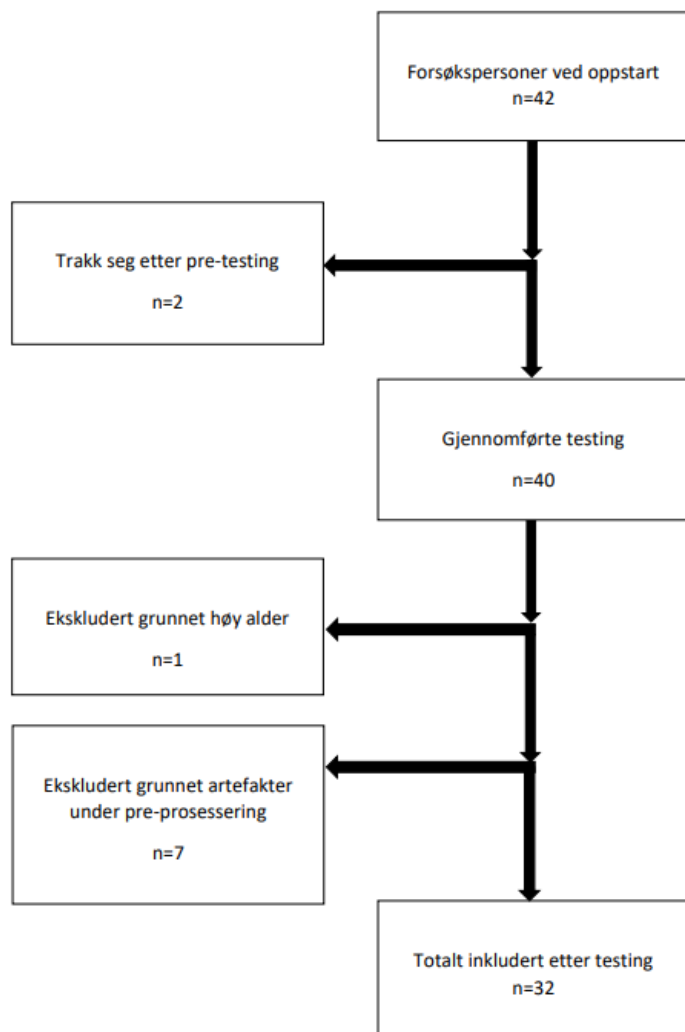
Studien på søvn og smerte er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), og har godkjenings nummer: 2012/199. Det er også meldt inn til REK at jeg som masterstudent skal analysere data fra studien. Søvn- og smertestudien er meldt inn og godkjent av Norsk senter for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

## **4. RESULTAT**

### **4.1 Studiepopulasjonen**

Det ble inkludert 42 personer i studien. To deltagere valgte å trekke seg etter pre-testing før 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. Under pre-prosesseringen av smertefremkalte kortikale responser ble data fra 7

deltagere ekskludert på grunn av artefakter ved manuell inspeksjon i Analyser. Utvalget endte på 32 personer, hvorav 15 kvinner og 17 menn.



**Figur 2.** Flytskjema som illustrerer eksklusjon av deltakere.



## 4.2 Måling av trøtthet og oppmerksomhet

Resultatet av analysene av Karolinska Sleepiness Scale (KSS) viste at forsøkspersonene var signifikant trøttere etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn ( $p = <0,001$ ). Etter søvnrestriksjon hadde forsøkspersonene en høyere gjennomsnittsskår på 6,77 sammenlignet med 3,09 etter normalsøvn (Tabell 3). Resultatet av Psychomotor Vigilance Test (PVT) viste at forsøkspersonene reagerte tregere etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn ( $p = <0,001$ ). Etter søvnrestriksjon hadde forsøkspersonene en gjennomsnittlig tregere reaksjonstid på 348,43 ms. Etter normalsøvn hadde forsøkspersonene en gjennomsnittlig reaksjonstid på reaksjonstid på 325,73 ms (Tabell 4).

**Tabell 3:** Parret t-test av Karolinska Sleepiness Scale score ved søvnrestriksjon og normalsøvn presentert med gjennomsnitt, standardavvik, 95% konfidensintervall og p-verdi.

Parret t-test, n = 30				
Variabel	KSS NS gjennomsnitt (SD)	KSS SR gjennomsnitt (SD)	Differanse KSS gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi
KSS	3,09 (0,23)	6,78 (1,31)	3,68 (3,19 – 4,16)	<0,001

KSS = Karolinska Sleepiness Scale (1-9), NS = normalsøvn, SR = søvnrestriksjon, SD = standardavvik, KI = konfidensintervall.

**Tabell 4:** Parret t-test av Psychomotor Vigilance test score ved søvnrestriksjon og normalsøvn presentert med gjennomsnitt, standardavvik, 95% konfidensintervall og p-verdi. PVT =

Parret t-test, n = 32				
Variabel	PVT NS gjennomsnitt (SD)	PVT SR gjennomsnitt (SD)	Differanse PVT gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi
PVT (mean inverse reaksjonstid 1/s)	3,07 (0,31)	2,87 (0,24)	-0,194 (-0,29, 0,092)	<0,001

PVT = Psychomotor Vigilance test, NS = normalsøvn, SR = søvnrestriksjon, SD = standardavvik, KI = konfidensintervall. Analysene er gjort på gjennomsnittlig invers reaksjonstid.

## 4.3 Resultat analyser

### 4.3.1 Subjektiv smerte under påført varmestimulering etter søvnrestriksjon

VAS økte fra 3,2 cm etter betingelsen normalsøvn til 3,5 cm etter betingelsen søvnrestriksjon. Gjennomsnittlig endring av VAS var på 0,32 cm (95% KI -0,2 – 0,1),  $p = 0,253$  (Tabell 5).

**Tabell 5:** Parret t-test av subjektiv smerte ved søvnrestriksjon og normalsøvn presentert med gjennomsnitt, standardavvik, 95% konfidensintervall og p-verdi.

Parret t-test, n = 32				
Variabel	VAS NS gjennomsnitt (SD)	VAS SR gjennomsnitt (SD)	Differanse VAS gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi
VAS (0-10)	3,2 (2,01)	3,5 (2,3)	0,32 (-0,24 - 0,1)	0,253

VAS = Visuell analog skala (0-10), NS = normalsøvn, SR = søvnrestriksjon, SD = standardavvik, KI = konfidensintervall.

### 4.3.2 Smertefremkalte kortikale responser under påført varmestimulering etter søvnrestriksjon

Smertefremkalte kortikale responser etter betingelsen normalsøvn viste et gjennomsnitt på 25,6  $\mu\text{V}$  (SD 14,1). Smertefremkalte kortikale responser etter betingelsen søvnrestriksjon viste et gjennomsnitt på 23,01  $\mu\text{V}$  (SD 9,6) (Tabell 6).

**Tabell 6:** Parret t-test av smertefremkalte kortikale responser (N2-P2) ved søvnrestriksjon og normalsøvn presentert med gjennomsnitt, standardavvik, 95% konfidensintervall og p-verdi. NS = normalsøvn, SR = søvnrestriksjon.

Parret t-test, n = 23				
Variabel	N2-P2 NS gjennomsnitt (SD)	N2-P2 SR gjennomsnitt (SD)	Differanse N2-P2 gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi
Smertefremkalte kortikale responser ( $\mu\text{V}$ )	25,6 (14,1)	23,1 (9,616)	-4,6 (-11,2 – 2,7)	0,205

N2-P2 = smertefremkalte kortikale responser, NS = normalsøvn, SR = søvnrestriksjon, SD = standardavvik, KI = konfidensintervall

### 4.3.3 Subjektiv smerte og kortikale fremkalte responser etter søvnrestriksjon for kvinner og menn

I denne studien økte VAS fra 2,56 cm etter normalsøvn til 2,83 cm etter søvnrestriksjon hos kvinner og fra 3,83 cm etter normalsøvn til 4,19 cm etter søvnrestriksjon hos menn (Tabell 7). Ingen av endringene var signifikante (Tabell 7).

**Tabell 7:** Parret t-test av subjektiv smerte ved søvnrestriksjon og normalsøvn. Her presentert med variabelen kjønn. Presentert med gjennomsnitt, standardavvik, 95% konfidensintervall og p-verdi.

Parret t-test, n = 32				
Variabel	VAS NS gjennomsnitt (SD)	VAS SR gjennomsnitt (SD)	Differanse VAS gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi
VAS (0-10) Kvinner, n = 15	2,56 (1,14)	2,83 (1,74)	0,27 (-0,58 – 1,13)	0,508
VAS (0-10) Menn, n = 17	3,83 (2,42)	4,19 (2,59)	0,36 (-0,45 – 1,17)	0,366

VAS = Visuell analog skala (0-10), NS = normalsøvn, SR = søvnrestriksjon, SD = standardavvik, KI = konfidensintervall.

I denne studien hadde kvinner en gjennomsnittlig skår på 23,46  $\mu$ V (SD 9,75) etter normalsøvn og en gjennomsnittlig skår på 24,65  $\mu$ V (SD 9,73) etter søvnrestriksjon. Menn hadde en gjennomsnittlig skår på 32,11  $\mu$ V (SD 16,9) etter normalsøvn og en gjennomsnittlig skår på 21,24  $\mu$ V (SD 9,61) etter søvnrestriksjon. Dette var en ikke signifikant forskjell for begge kjønn.

**Tabell 8:** Parret t-test av smertefremkalte kortikale responser (N2-P2) ved søvnrestriksjon, normalsøvn og kjønn presentert med gjennomsnitt, standardavvik, 95% konfidensintervall og p-verdi.

Parret t-test, n = 23				
Variabel	N2-P2 NS gjennomsnitt (SD)	N2-P2 SR gjennomsnitt (SD)	Differanse gjennomsnitt (95% KI)	p-verdi
Smertefremkalte kortikale responser ( $\mu$ V), kvinner, n = 12	23,46 (9,75)	24,65 (9,73)	1,19 (-8,24 – 10,62)	0,786
Smertefremkalte kortikale responser ( $\mu$ V), menn, n = 11	32,11 (16,9)	21,24 (9,61)	-10,86 (-22,37 – 0,64)	0,062

N2-P2 = smertefremkalte kortikale responser, NS = normalsøvn, SR = søvnrestriksjon, SD = standardavvik, KI = konfidensintervall

## **5. DISKUSJON**

I dette kapitlet vil først hovedfunnene oppsummeres, deretter diskuteres resultatene i lys av annen litteratur gjennom resultatdiskusjon. Til slutt diskuteres de metodiske aspektene ved studien. Metodediskusjonen inkluderer også betraktninger om studiens indre og ytre validitet. En studies indre validitet kan bedømmes gjennom muligheten studien gir til at funnene kan forklares gjennom antatte hypoteser. God indre validitet forutsetter også at studien har god kontroll på bias (Carter & Lubinsky, 2016, s. 76-91). Dette omhandler styrker og svakheter ved studiedesign, datainnsamlingen, målemetodene, utvalget og de statistiske valgene. Ytre validitet vurderes ut ifra studiens resultater og om de kan generaliseres, og dermed regnes for å gjelde en større mengde data enn det studien undersøkte (Carter & Lubinsky, 2016, s. 76-91)

### **5.1 Resultatdiskusjon**

Hensikten med denne studien var å undersøke om subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser øker etter påført varmestimulering etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. I tillegg var målet å undersøke responsene separat for kvinner og menn. Resultatene fra denne studien viste ingen økning i subjektiv smerte eller smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. Når man så på kvinner og menn så man heller ingen økning i subjektiv smerte eller smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn.

#### **5.1.2 Effekt av søvnrestriksjon på subjektiv smerte**

Resultatene i denne studien viste ingen signifikant forskjell i subjektiv smerte etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. Når økningen i smerte ikke er signifikant kan man ikke si at 2 netter med 50% søvnrestriksjon førte til hyperalgesi for kontaktvarme. Selv om man ikke fant økt subjektiv smerte etter søvnrestriksjon i denne studien har man i andre studier påvist økt subjektiv smerte etter søvnrestriksjon og søvndeprivasjon (Schuh-Hofer et al., 2015; Tiede et al., 2010). Til tross for et relativt lite forskningsfelt er funnene ganske tydelige, generelt fører mindre søvn til mer smerte blant friske forsøkspersoner. Ved en eksperimentell studie på friske forsøkspersoner fant man at en natt med 4 timer søvn resulterte i økt sensitivitet for laserindusert smerte og kulde-

/varmesmerte (Tiede et al., 2010; Ødegård et al., 2015). De samme funnene fant man hos forsøkspersoner som gjennomgikk 2 netter med 4 timer søvn eller 1 til 2 netter med total søvndeprivasjon (Azevedo et al., 2011; Matre et al., 2015; Onen et al., 2001).

Selv om det rapporteres økt subjektiv smerte etter søvnrestriksjon i litteraturen er det stor variasjon av smerteskår i resultatene. En eksperimentell studie med friske forsøkspersoner fant en 30% økning av varmeindusert subjektiv smerte etter 2 netter med 4 timers søvn sammenlignet med normalsøvn (Tiede et al., 2010). I motsetning til dette fant man kun 8% økning av subjektiv smerte etter søvnrestriksjon ved moderat elektrisk smertestimuli i annen studie (Matre et al., 2015), og ingen signifikant forskjell i varmeindusert smerteskår etter 4 timer søvn sammenlignet med 9 timer søvn i en annen eksperimentell studie (Ødegård et al., 2015). En årsak til dette kan være forskjellen mellom elektrisk stimuli og laser stimuli. Førstnevnte kan stimulere lavterskel A $\beta$ -fibre, som kan stimulere reseptorer relatert til berøring mens laser stimuli er spesifikt for nocisepsjon (Baumgärtner et al., 2012).

En mulig forklaring til en ikke signifikant økning i smerte etter søvnrestriksjon i vår studie sammenlignet med 30% økning hos Tiede og medarbeidere (Tiede et al., 2010), kan være at det benyttes forskjellige måter å skåre smerteintensitet på. I denne studien rapporterte forsøkspersonene subjektiv smerte etter hvert påfølgende stimuli, mens i studien til Tiede og medarbeidere skåret forsøkspersonene smerteintensitet etter en blokk på 20 stimuli (Tiede et al., 2010). Det kan tenkes at skåring av en blokk på 20 stimuli kan påvirke inntrykket av smerte sammenlignet med skåring av repetitive stimuli. Det er en mulighet at man kunne fått en høyere smerteskår i vår studie hvis man hadde bedt forsøkspersonene vurdere en gjennomsnittlig skår av 20 stimuleringer.

I henhold til hvordan lite søvn kan føre til hyperalgesi er det flere teorier som har blitt presentert. Søvnrestriksjon kan øke inflammatoriske mediatorer og sensitivere nociseptorer. Tidligere funn indikerer også at smertenivå og inflammatoriske markører øker ved flere påfølgende dager med søvnrestriksjon (Haack et al., 2007; Haack et al., 2020). En annen mulighet kan være at søvn forstyrrer nedadgående smertehemmende mekanismer (Kundermann et al., 2004). Det spekuleres også i om sammenhengen mellom søvn og smerte

er knyttet til psykologiske faktorer, som positiv og negativ sinnsstemning (Haack & Mullington, 2005). Det er en mulighet at deltagerne i denne studien ikke ble disponert for betingelsen søvnrestriksjon over en lang nok periode til å fremkalle økt sensitivitet for kontaktvarme.

En annen mulig årsak til at søvnrestriksjon ikke førte til en signifikant økning i smerte i denne studien, kan være at betingelsen søvnrestriksjon ikke var godt nok rettet mot restriksjon av spesifikke søvnstadier. Mesteparten av vår dype søvn foregår i løpet av de første 3-4 timene vi sover. Den ansees som den viktigste søvnfasen for at man føler seg utvilt og fungerer bra neste dag (Bjorvatn, 2016b). Dyp søvn blir ofte referert til som «slow-wave sleep» og forstyrrelser til denne søvnfasen kan knyttes til økt smertesensitivitet (Lentz et al., 1999; Onen et al., 2001). Det kan se ut til at dyp søvn betyr mer for smerteregulering enn henholdsvis REM-søvn (Azevedo et al., 2011). Men også her er forskningen inkonsistent. En annen studie viste at deprivasjon av søvnstadiet REM førte til økt sensitivitet for smertefulle varmestimuli (Roehrs et al., 2006). Videre fant en studie som så på deprivasjon av spesifikke søvnstadier ingen forskjell i smerte mellom gruppene (Onen et al., 2001). En studie som underbygger viktigheten av dyp søvn, er av Faraut og medarbeidere. De oppdaget at to korte blunder på 30 minutter normaliserte økt smertefølsomhet forårsaket av forsinket leggetid (Faraut et al., 2015). Forfatterne fant at hver blund ga ca. 15 minutter dyp søvn. Det kan spekuleres i at søvnrestriksjon i denne studien kunne ha påvirket smerteskår i større grad hvis restriksjonen av søvn tok bort deler av eller forstyrret den dype søvnen.

Ved å redusere søvnen til et individ kan det føre til redusert oppmerksomhetsevne dagen etter søvnrestriksjonen (Tiede et al., 2010). Dette kan delvis forårsakes av effekten dopaminergisk signalisering har på det oppadstigende retikulære aktiverende systemet (Finan et al., 2013). Smerteopplevelsen kan påvirkes begge veier av oppmerksomhet, smertefulle stimuli kan oppleves mindre intense ved distraksjon og mer intense når forsøkspersoner retter søkelyset på smertefulle stimuli (Schlereth et al., 2003). Det sees også større aktivitet i hjerneregioner assosiert med smerte under denne type selektiv oppmerksomhet (Fardo et al., 2017). I denne studien fant man ingen signifikant økning av subjektiv smerte etter søvnrestriksjon. Dette kan være en årsak av redusert oppmerksomhetsevne på grunn av søvnrestriksjon, som igjen

påvirker forsøkspersoners evne til å fokusere sin oppmerksomhet på smertefulle stimuli (Tiede et al., 2010).

Forskning har sett at søvndeprivasjon kan påvirke forventningsrelatert aktivitet i hjernen, blant annet i amygdala og anterior insula ved forventning om en mulig ubehagelig opplevelse (Rhudy & Meagher, 2000). Man ser også at hos personer som har økt forventning til at en stimulus vil være smertefull, vil den trolig oppleves som mer smertefull enn hos de som har en lav forventning om smerte (Gligorov, 2018). En studie av Rhudy og medarbeidere observerte redusert smertesensitivitet når forsøkspersonene forventet et ubehagelig elektrisk støt som de hadde opplevd tidligere. På en annen side opplevde forsøkspersonene økt smerte når de forventet et elektrisk støt som de ikke hadde vært utsatt for tidligere (Rhudy & Meagher, 2000). Her kommer smertens kompleksitet til syne hvor sentralnervesystemet vil modulere smerteopplevelsen på bakgrunn av blant annet forventninger, trusselnivå og tidligere erfaring. Eksempelvis har man i forskningen sett at negative forventninger til smertebehandling, altså forventninger om at smerten vil øke, fører til mindre smertelindring av behandlingen. Til sammenligning kan man se at positive forventninger til smertebehandling, at behandling skal gi smertelindring, kan doble den analgesiske effekten av smertebehandling (Gligorov, 2018). Forsøkspersonene i denne studien hadde vært gjennom en test av smerteforsøket på forhånd og kan ha vært forutinntatt om hvor smertefullt stimuli kom til å være. Dette kan ha ført til redusert smertesensitivitet i vår studie.

### **5.1.3 Effekt av søvnrestriksjon på smertefremkalte kortikale responser**

Når man undersøkte effekten av søvnrestriksjon på smertefremkalte kortikale responser i denne studien, fant man ingen signifikant endring av smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. Subjektiv smerte kan korrelere med smertefremkalte kortikale responser hos personer med et normalfungerende nervesystem (Granovsky et al., 2008). Det er uvisst hvordan søvnrestriksjon ser ut til å påvirke «objektive» (smertefremkalte kortikale responser) og «subjektive» (VAS) smerteresponser i motsatte retninger. Man kan ut ifra vår forståelse om smertefremkalte kortikale responser forvente at en følelse av økt subjektiv smerte korrelerer med en forøket amplitude av den smertefremkalte responsen N2-P2 (Azevedo et al., 2011).



Det er flere teorier rundt hvordan søvnrestriksjon kan påvirke smertefremkalte kortikale responser. I litteraturen ser man at søvnrestriksjon kan øke vår subjektive opplevelse av smerte, men reduserer hjernens reaksjon til smerte. Søvnrestriksjon kan forsinke hjernens respons til smertefulle stimuli, dette kan gjenspeile den reduserte smertefremkalte kortikale responsen man finner i litteraturen (Azevedo et al., 2011; Matre et al., 2015; Tiede et al., 2010; Ødegård et al., 2015). En mulig årsak kan være at søvnrestriksjon påvirker smertefremkalte kortikale responser gjennom kognitive eller perseptuelle mekanismer og ikke mekanismer som er spesifikke for det nociseptive systemet (Azevedo et al., 2011).

Iannetti og medarbeidere undersøkte om varmeinduserte kortikale responser kan representere en indirekte tolkning av sentral nociseptiv prosessering. De undersøkte hvordan subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser korrelerte med hvor fremtredende stimuli var (Iannetti et al., 2008). Når stimuli ble påført i en kort og konstant interstimuli intervall ble forholdet mellom subjektiv smerte og intensiteten av stimuli opprettholdt. På en annen side ble forholdet mellom subjektiv smerte og amplituden av smertefremkalte kortikale responser ikke opprettholdt. Man så at responsene varierte fra første stimuli til påfølgende stimuli hvor trenden var at det første stimuli var mest fremtredende og skilte seg markant fra de påfølgende stimuli. De påfølgende stimuli av det første stimuli som ble gitt ga identiske smertefremkalte kortikale responser (Iannetti et al., 2008). Når responsen av påfølgende stimuli opptrer identisk kan det tale for at omfanget av amplituden for smertefremkalte kortikale responser er sterkt tilknyttet hvor markant stimuli er (Iannetti et al., 2008). Det skal dog sies at i vår studie var interstimuli intervallet på 10 sekunder sammenlignet med 1 sekund i studien til Iannetti og medarbeidere. Det kan tenkes at med 10 sekunder intervall legger man forholdene til rette for at de sentrale mekanismene relatert til opphisselse og oppmerksomhet til markante stimuli ikke påvirkes i samme grad. Det skal dog påpekes at man analyserte et gjennomsnitt av 20 stimuleringer i vår studie. Derfor vet man ikke om smertefremkalte kortikale responser var forskjellig fra første til siste stimuli.

De innledende analysene viste at forsøkspersonene var subjektivt søvnigere ved KSS og reagerte tregere ved PVT. Dette stemmer overens med andre studier med lignende design (Matre et al., 2015; Ree et al., 2020). Søvnrestriksjon reduserer vår årvåkenhet og evne til å være oppmerksom (Tiede et al., 2010). Siden søvmangel kan redusere vår evne til å rette

oppmerksomhet til og flytte oppmerksomhet bort ifra smertefulle stimuli (Tiede et al., 2010), kan denne mekanismen forklare søvnrestriksjonens motsatte effekt på smertefremkalte kortikale responser som blir uendret eller redusert sammenlignet med subjektiv smerteskår som øker, slik trenden er i litteraturen (Iannetti et al., 2008).

I denne studien fant man et fall i N2-P2 etter søvnrestriksjon hos menn ( $p=0.062$ ). Dette er i tråd med tidligere studier (Tiede et al., 2010; Ødegård et al., 2015). Her kunne man oppnådd et signifikant resultat med flere deltagere. Det kan være mange bakenforliggende forklaringer til hvordan kjønn påvirker sammenhengen mellom søvnrestriksjon og smerte. En forklaring til at man ikke fant noen forskjell blant kvinner kan være at menstruasjonssyklusen kan spille en rolle. Smertefølsomhet kan variere i løpet av syklusen. Siden de deltar med en ukes mellomrom vil de være i ulike faser av syklusen, da vil både søvn og syklus variere og kan eventuelt motvirke hverandre (Vigil et al., 2014). Dette kan ha påvirket hvor smertefølsom de var for kontaktvarme.

## **5.2 Metodediskusjon**

I dette kapittelet vil det bli drøftet styrker og svakheter med designet, datainnsamlingen, utvalget, målemetodene og statistiske valg.

### **5.2.1 Studiedesign**

Et eksperimentelt design er fordelaktig når effekten av eksponering skal undersøkes, fordi man i større grad enn ved andre studiedesign kan kontrollere og eventuelt selektere bort uønskede faktorer. For eksempel kan et eksperimentelt design kontrollere inntak av mat og drikke. Det muliggjør også målinger av biomarkører som blod, spytt og urin. Et cross over design kan brukes når man skal sammenligne effekten av 2 betingelser på det samme forsøksobjektet (Johnson, 2010). I et crossover design er forsøkspersonen sin egen kontroll. Dette er gunstig da man trenger færre personer ved slike design. Videre blir analysene mer sensitive fordi de individuelle forskjellene vil være de samme ved begge betingelsene. En fordel ved dette er at man har mindre sjanse for standard feil når man sammenligner betingelser. Dette er gunstig hvis man sammenligner dette med studiedesign hvor betingelser blir gitt til forskjellige forsøkspersoner (Johnson, 2010).

Det er dog viktig at påvirkningen av en betingelse ikke har en spesifikk effekt på den påfølgende betingelsen i et cross over design. Dette kan føre til at påvirkningen enten forsterker eller svekker effekten av den påfølgende betingelsen (Carter & Lubinsky, 2016, s. 107-119). I denne studien kan det tenkes at søvnrestriksjonen kan ha påvirket normalsøvn og muligens smertenivå. På en annen side var det 7 dager mellom betingelsen søvnrestriksjon og normalsøvn. Da er det usannsynlig at den ene betingelsen har påvirket den andre. Man kan også forvente at forsøkspersonene som fikk betingelsen søvnrestriksjon hadde tilstrekkelig med tid til å sove ut effekten av den. I litteraturen ser man at 1 natt med normalsøvn kan motvirke effekten av søvnrestriksjon, men effekten kan fortsatt henge igjen. Derimot skal 1-3 netter med normalsøvn være tilstrekkelig for å motvirke effekten av søvnrestriksjon (Banks et al., 2010; Belenky et al., 2003).

En av de mest solide studiedesignene innen forskning er dobbelt-blindede randomiserte kontrollerte studier (Carter & Lubinsky, 2016, s. 107-119). I denne studien var det ikke mulig med dobbelt-blinding da deltagerne måtte følge en søvninstruks. Det er derimot gjort en enkeltblinding i denne studien hvor forsøkslederne var blindet for hvilken søvnbetingelse forsøkspersonene hadde gjennomgått i forkant av smerteforskene. Det ble foretatt en gjetteprosedyre 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. Ved enkeltblinding av forskeren som i denne studien, vil ikke forskerens forventning av effekt påvirke resultatet.

Smerte påvirkes av flere forhold som ikke er fullt kontrollerbare selv i en eksperimentell setting. Biologisk vil både vår smertebiologiske genotype og fenotype påvirke hvordan vi oppfatter smerte. Det gjør også psykologiske faktorer som katastrofetenkning og oppmerksomhet, samt sosiale faktorer som arbeidssituasjon. Et eksperimentelt studiedesign vil søke å kontrollere bio-psyko-sosiale forhold i størst mulig grad med antakelsen at effekten av de forholdene man ønsker å studere, for eksempel søvn, da vil tre tydeligere fram. Deltakere i eksperimentelle forsøk er gjerne friske. Det gir mulighet til å studere effekten av en intervensjon i et antatt normalt fungerende nervesystem.

### 5.2.2 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 og medarbeidere 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 (Karos et al., 2018). 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 på. Kanskje er det nettopp de som bedre tolererer lite søvn som melder seg på slike studier.

For å rekruttere deltakere til studien, var rekrutteringsoppslag hengt opp på blant annet universitet og høyskoler. Dette medførte at en stor andel av utvalget i denne studien bestod av unge studenter. Det kan tenkes at en del studenter deltok av økonomiske årsaker, da de fikk 1000kr for deltagelse. En fordel ved å inkludere studenter var at man ønsket unge, friske voksne som deltakere. På den andre siden har mange unge voksne ikke en fast døgnrytme (Bjørvatn, 2016). Dette kan føre til dårlig etterlevelse av en søvninstruks.

Totalt ble det inkludert 32 forsøkspersoner i studien. Det har vist seg vanskelig å rekruttere et stort antall deltagere til eksperimentelle studier som innebærer smertestimuli og søvnrestriksjon. Schrimpf og medarbeidere gjorde en meta-analyse av effekten av søvndeprivasjon på smerteopplevelse og inkluderte totalt 15 studier hvor 5 av studiene hadde et lavt antall forsøkspersoner (Schrimpf et al., 2015). Selv om utvalget var lite i denne studien, var målet å rekruttere ca. 40 forsøkspersoner. Likevel vil man med større utvalg minske sjansen for type-2 feil, som betyr at man kan ende opp med en feilaktig godtakelse av nullhypotesen (Bjørndal & Hofoss, 2004, s. 189-200).

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 man ofte ser i smertestudier (Gierthmühlen et al., 2015). Deltagerne i denne studien stemmer overens med alder og kjønn i andre lignende studier som har sett på søvnrestriksjon og smerte. Det er ofte unge og friske voksne uten historikk med søvnplager som er deltagere. Dette medfører at man kan generalisere funnene i denne studien til denne populasjonen og ikke til kliniske populasjoner med diagnoser som kan ha betydning for søvn eller smerte.

Det ble benyttet strenge inklusjon- og eksklusjonskriterier også i denne studien, noe som er viktig for å utelukke forsøkspersoner med søvnproblemer og konfunderende faktorer som antas å påvirke forsøkspersonens smertefølsomhet. Strenge inklusjon- og eksklusjonskriterier kan medføre at utvalget blir en homogen gruppe. 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). I vår studie kan utvalget karakteriseres som homogen, da det er unge og friske voksne som er inkludert og forsøkspersonene har gjennomgått innledende undersøkelser. Dette gjør at resultatene fra denne studien kan generaliseres til andre unge og friske voksne, men ikke til en eldre populasjon eller en populasjon med søvnproblemer eller diagnoser som kan påvirke søvn eller smerte.

### **5.2.3 Måling av smerte**

I smerteforskning på smertefrie individer har man en grad av eksperimentell kontroll som man ikke har i kliniske smertestudier (Gracely, 2013, s. 283-300). 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). Ved eksperimentell smerteforskning på friske individer der hensikten er å undersøke endring i smerteintensitet, vil kvantifisering av smerteintensitet i mange tilfeller være tilstrekkelig (Breivik et al., 2008). VAS er ansett for å være et sterkt, klinisk nyttig, reliabelt og valid måleinstrument for smerteintensitet (Kahl & Cleland, 2005). Det samme gjelder for digitaliserte versjoner av VAS-skalaen (Sindhu et al., 2011). Selv ved små endringer i temperatur er digital VAS en god måte å måle smerteintensitet på (Price et al., 2008).

Kortikale responser forårsaket av kontaktvarme (CHEPS) er ikke blant de hyppigst brukte modalitetene i litteraturen. Her er laser-indusert varmestimuli godt representert. Det benyttes også forskjellige temperaturer når varmesmerter brukes i studier og kan variere fra 54,5°C (Chen et al., 2001) til 51°C (Ødegård et al., 2015). Dette kan påvirke variasjonen av resultatene som publiseres. Selv om begge ofte betegnes som varmestimuli er det underliggende forskjeller mellom kontaktvarme og laser-indusert varmestimuli. For sistnevnte øker temperaturen flere tusen grader celsius per sekund, dette aktiverer nociseptorer i løpet av få millisekunder. Den oppadgående aktiveringen fra stimuli synkroniseres jevnt og gir et godt opptak av de fremkalte responsene (Granovsky et al., 2008). På den andre siden har CHEPS en tregere temperaturøkning av huden, og kan føre til at de perifere og sentrale responsene blir usynkronisert. Det er også reist spørsmål rundt hvilken grad av termodetrykk mot huden som er tilstrekkelig, og om ujevnheter mellom den flate termoden og hudens naturlige variasjoner i flathet påvirker energioverføringen (Plaghki & Mouraux, 2003).

#### **5.2.4 Søvnrestriksjon**

I denne studien ble søvnrestriksjonen tilpasset hvert individ. Det ble tatt en måling av forsøkspersonene en uke i forveien av forsøket hvor deres normale søvnlengde ble estimert. Søvnrestriksjon ble regnet ut ved å redusere normal søvnlengde med 50%. Det vil si at en forsøksperson med en normal søvnlengde tilsvarende 6 timer skulle sove 3 timer ved betingelsen søvnrestriksjon.

Dårlig etterlevelse til instruksjoner i eksperimentelle studier kan påvirke resultater og evnen til å tolke effekten av behandling. Det samme gjelder evnen til å ikke fange opp dårlig etterlevelse blant forsøkspersoner (Frangakis & Baker, 2001) Etterlevelse kan være en utfordring i eksperimentelle studier, siden forsøkspersonene ikke alltid gjør som de blir bedt om. Etter en grundig gjennomgang av hele datamaterialet ble det tydelig at flere deltagere hadde dårlig etterlevelse til søvninstruksen. Det ble observert at mange hadde henholdsvis sovet for mye ved søvnrestriksjon og for lite ved normalsøvn. Det ble derfor tatt en avgjørelse om å sette et konkret krav både til normalsøvn ( $\geq 85\%$ ) og til søvnrestriksjon ( $\leq 60\%$ ) for å øke kontrasten mellom søvnbetingelsene, slik at man i større grad kunne se effekten av ulik søvnlengde.

Det var også flere deltagere som ikke oppfylte søvnkravet begge netter ved begge søvnbetingelsene. Det ble sett på som svært viktig at forsøkspersonene hadde oppfylt søvnkravet siste natt før labforsøkene. Det ble derfor bestemt at de kun måtte ha oppfylt søvnkravet den siste natten før hver betingelse for å bli inkludert i analysene. Endringen i søvnkravet ble gjort for å håndtere dårlig etterlevelse selv om dette førte til at forskjellen i søvnlengde mellom betingelsene ikke ble så stor som ønsket. Det kan likevel påpekes at 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 reagerte tregere etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn.

Det kan være flere årsaker til dårlig etterlevelse i denne studien. En årsak til dårlig etterlevelse kan være at mange av deltagerne var studenter, og at mange unge voksne ikke har en fast døgnrytme (Bjorvatn, 2016a). En studie av Carney og kolleger undersøkte forsøkspersoners etterlevelse til en søvninstruks. Forsøkspersoner som ble fortalt at aktigrafen ville gi forskerne informasjon om deres etterlevelse, hadde større etterlevelse til søvninstruksen enn de som ikke fikk denne beskjeden (Carney et al., 2004). I vår studie fikk ikke deltagerne spesifikk beskjed om at man kunne se på aktigrafidata for å kontrollere om de fulgte søvninstruksen. Dette burde muligens vært gjort, i håp om bedre etterlevelse.

### **5.2.6 Pre-prosessering**

Pre-prosessering av EEG-data ble utført gjennom i flere steg for å gjøre datamaterialet forståelig og for å undersøke kortikale responser av interesse. En årsak til at pre-prosessering av datamaterialet utføres er fordi elektrodene på hodeskallen ikke nødvendigvis er en nøyaktig presentasjon av signalene som stammer fra hjernen. Innledningsvis kan EEG data bestå av mye «støy». Dette kan være fremtredende responser som kan forstyrre svakere responser. Dette kan være forårsaket av artefakter som representerer blinking eller muskulære aksjoner utført av forsøkspersonen ved stimuli tidspunktet. En del av pre-prosesseringen av EEG-data består av å manuelt fjerne artefakter som har segmenter med for mye støy. I programmet Analyzer 2.0 kan disse lett identifiseres ved at segmentene markeres som røde. I vår studie ble totalt 7 deltagere ekskludert på grunn av at for mange segmenter inneholdt artefakter. Kriteriet for inklusjon var 5 godkjente segmenter. Ved å inkludere de med for

mange artefakter ville man fått ett større utvalg. På en annen side ville man hatt data fra 7 deltagere som kunne kontaminert datasettet og gitt falsk-positive funn.

Pre-prosesseringen av EEG-data ble utført av forfatteren av denne studien. For å kvalitetssikre denne prosessen kunne 2 personer sett igjennom datasettet samtidig og manuelt ekskludert forsøkspersoner med for mange artefakter. På denne måten kunne man skapt konsensus om at riktige forsøkspersoner ble ekskludert på bakgrunn av for mange artefakter.

### **5.2.7 Analysemetoder**

For å se etter endring av subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon eller normalsøvn ble parret t-test benyttet. Først ble datasettets histogram, Q-Q-plot og boksplokk inspisert. Det var liten tvil til at datasettet var normalfordelt for alle variablene som skulle analyseres. En parret t-test er en statistisk test som brukes for å teste om det er signifikant forskjell mellom gjennomsnittet av to datasett med samme forsøkspersoner. Det er en hyppig brukt test i smertestudier, da det praktisk lar seg gjøre å sammenligne effekten av to forskjellige tiltak i en eksperimentell studie med et cross over design (Kim, 2015).

Et alternativ til parret t-test kunne vært Wilcoxon Signed-Rank test. Denne testen blir brukt ved ikke-parametriske data og hvis utvalgsstørrelsen er under 30 (Bjørndal & Hofoss, 2004, s. 84-94). I analysene av søvnbetingelsenes effekt på smertefremkalte kortikale responser var det kun 23 deltagere som ble med i analysene. Det ble derfor gjennomført både Wilcoxon Signed-Rank test og parret t-test for å se om resultatene var forskjellig. Det var de ikke, og begge med ikke-signifikant nivå ved begge testene. T-test gir mer informasjon og er mer sensitiv enn Wilcoxon Signed-Rank test, sistnevnte kan heller ikke analysere par der forskjellen er null (Bjørndal & Hofoss, 2004, s. 84-94). Basert på disse faktorene ble parret t-test benyttet.



### 5.3 Klinisk relevans

Om det kan forskes på klinisk smerte i en eksperimentell setting er omdiskutert (Gracely, 2013, s. 283-300). I denne studien får friske frivillige kortvarige smertestimuleringer som ikke kan generaliseres til langvarig smerter hos den kliniske pasienten. For sistnevnte kan de langvarige smertene føre til nedsatt livskvalitet gjennom funksjonssvikt, inaktivitet, isolasjon og depresjon (Lærum et al., 2013). Langvarig smerte er sterkt tilknyttet psykososiale komponenter som eksperimentelle forsøk ikke kan reprodusere. Disse komponentene påvirker smerteopplevelsen i stor grad og er vanskelig å undersøke eller kvantifisere.

De fysiologiske endringene som skjer ved søvnmangel, kan være utfordrende å studere via eksperimentelle studier. Det er usikkert hva som fører til klinisk søvnmangel hos smertepasienter som også er plaget med søvnproblemer. Det som ofte karakteriserer de er ikke nødvendigvis restriksjon eller deprivasjon av søvn, men hyppige oppvåkninger i løpet av natten (Finan et al., 2013). Derfor trenger ikke søvnrestriksjon være direkte overførbart til personer med smerter- og søvnproblemer.

Sett fra et folkehelse- og arbeidshelseperspektiv kan søvnproblemer føre til økt risiko for utvikling og/eller opprettholdelse av ulike smertetilstander (Sivertsen et al., 2014). Smertefremkalte kortikale responser kan fungere som en parameter på endogen smerteprosessering av nociseptive stimuli. I en klinisk hverdag er det nyttig å forstå mekanismene bak hvorfor søvnproblemer kan føre til økt smertesensitivitet. På en annen side er det praktisk vanskelig å undersøke endogen smerteprosessering hos smertepasienter med søvnproblemer da man ikke kan kontrollere like godt for ulike faktorer i en klinisk setting som i en eksperimentell setting. Selv om det metodiske ved eksperimentelle søvn- og smertestudier gjør det utfordrende å generalisere resultatene til en populasjon med kliniske plager, er eksperimentelle studier viktige for å få kartlagt hvordan smerte påvirkes av søvnforstyrrelser, fordi de kan si noe om mekanismene som knytter søvn og smerte sammen.

Funn fra denne studien viste at 2 netter med søvnrestriksjon ikke førte til økt subjektiv smerte for kontaktvarme sammenlignet med 2 netter med normalsøvn. 2 netter med søvnrestriksjon førte heller ikke til økte smertefremkalte kortikale responser sammenlignet med 2 netter med normalsøvn. Det samme utfallet fant man når man undersøkte for kvinner og menn. Funnene

kan ikke generaliseres til å gjelde mennesker med søvnproblemer og langvarige smerter, og har heller ikke direkte overføringsverdi til klinikken. Likevel er denne typen studie en del av et større bilde, og vil kunne bidra til nyttig kunnskap slik at det i fremtiden kan opprettes forebyggende tiltak og behandlingsformer for personer som plages av søvn- og smerteproblematikk (Finan et al., 2013).

For videre forståelse av sammenhengen mellom søvnrestriksjon, subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser bør forskning undersøke hvilken betydning nattlige oppvåkninger har på forholdet og om søvnkvalitet kan være en innvirkende faktor. Det kan også være av betydning å undersøke forsøkspersoners forventning til smertefulle stimuli før hvert smerteforsøk for å se om den er forskjellig. I eksperimentelle forsøk kan man ha mulighet til å kontrollere for endring i menstruasjonssyklus hos kvinner og undersøke dens påvirkning av søvn og smertefølsomhet.

I en klinisk hverdag strebes det etter en helhetlig tilnærming til pasienters plager. Dette innebærer fysiske, psykiske og sosiale aspekter av tilstanden. I lys av dagens tilnærming til smerteproblematikk burde enhver anamnese inneholde spørsmål om søvn og kartlegging av søvnproblemer. Dette kan bidra til en mer helhetlig behandling av pasientens plager. Hos noen pasientgrupper kan behandling av pasientens søvnplager føre til en reduksjon av smerte (Hamilton et al., 2007).

## 6. KONKLUSJON

I denne studien ble det undersøkt om subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser øker etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. Det var også av interesse å se hvordan menn og kvinner responderte hver for seg. Resultatene støtter ikke at subjektiv smerte og smertefremkalte kortikale responser øker etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn. Det var heller ingen økning av subjektiv smerte eller smertefremkalte kortikale responser etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn for kvinner eller menn. Metodologiske svakheter kan ha påvirket resultatene. Hovedsakelig trengs det ytterligere studier for å forstå mekanismer som bidrar til sammenhengen mellom søvnmangel og smerte. Faktorer som forventning til smerte og menstruasjonssyklus kan ha påvirket resultatene i denne studien. Det vil være nyttig å kontrollere for menstruasjonssyklusen hos kvinner i fremtidige studier siden både fasen av syklus og søvnbetingelse varierer i denne studien og kan eventuelt motvirke hverandre. Det vil også være nyttig å undersøke om mekanismer relatert til forventning av et smertefullt stimuli og om det påvirker smerteskår etter søvnrestriksjon sammenlignet med etter normalsøvn.

## 7. REFERANSER

- Aeschbach, D., & Santhi, N. (2013). Attention and Memory Changes. In C. A. Kushida (Ed.), *Encyclopedia of Sleep*. Waltham: Academic Press, 217-224
- Akerstedt, T., & Gillberg, M. (1990). Subjective and objective sleepiness in the active individual. *Int J Neurosci*, *52*(1-2), 29-37. doi:10.3109/00207459008994241
- Alattar, M., Harrington, J. J., Mitchell, C. M., Sloane, P. (2007). Sleep problems in primary care: a North Carolina Family Practice Research Network (NC-FP-RN) study. *J Am Board Fam Med*, *20*(4), 365-374. doi:10.3122/jabfm.2007.04.060153
- Alexander, J. K., DeVries, A. C., Kigerl, K. A., Dahlman, J. M., Popovich, P. G. (2009). Stress exacerbates neuropathic pain via glucocorticoid and NMDA receptor activation. *Brain, Behavior, and Immunity*, *23*(6), 851-860. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.04.001
- Anders, M., Anders, B., Kreuzer, M., Zinn, S., Walter, C. (2020). Application of Referencing Techniques in EEG-Based Recordings of Contact Heat Evoked Potentials (CHEPS). *Front Hum Neurosci*, *14*, 559969. 1-13. doi:10.3389/fnhum.2020.559969
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, *9*(4), 463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Apkarian, A. V., Darbar, A., Krauss, B. R., Gelnar, P. A., & Szeverenyi, N. M. (1999). Differentiating Cortical Areas Related to Pain Perception From Stimulus Identification: Temporal Analysis of fMRI Activity. *J Neurophysiol*, *81*(6), 2956-2963. doi:10.1152/jn.1999.81.6.2956
- Arendt-Nielsen, L., & Yarnitsky, D. (2009). Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*, *10*(6), 556-572. doi:10.1016/j.jpain.2009.02.002
- Azevedo, E., Manzano, G. M., Silva, A., Martins, R., Andersen, M. L., Tufik, S. (2011). The effects of total and REM sleep deprivation on laser-evoked potential threshold and pain perception. *PAIN*, *152*(9), 2052-2058. doi:https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.04.032
- Banks, S., Van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Dinges, D. F. (2010). Neurobehavioral dynamics following chronic sleep restriction: dose-response effects of one night for recovery. *Sleep*, *33*(8), 1013-1026. doi:10.1093/sleep/33.8.1013
- Basner, M., & Dinges, D. F. (2011). Maximizing sensitivity of the psychomotor vigilance test (PVT) to sleep loss. *Sleep*, *34*(5), 581-591. doi:10.1093/sleep/34.5.581
- Baumgärtner, U., Greffrath, W., Treede, R. D. (2012). Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: merits and limitations for basic science and clinical use. *Neurophysiol Clin*, *42*(5), 267-280. doi:10.1016/j.neucli.2012.06.002
- Beiske, K. K., Kjelsberg, F. N., Ruud, E. A., Stavem, K. (2009). Reliability and validity of a Norwegian version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep and Breathing*, *13*(1), 65-72. doi:10.1007/s11325-008-0202-x
- Belenky, G., Wesensten, N. J., Thorne, D. R., Thomas, M. L., Sing, H. C., Redmond, D. P., Balkin, T. J. (2003). Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*, *12*(1), 1-12. doi:10.1046/j.1365-2869.2003.00337.x
- Benini, A., & DeLeo, J. A. (1999). Rene Descartes' physiology of pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, *24*(20), 2115-2119. doi:10.1097/00007632-199910150-00010

- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis Care & Research*, 59(7), 961-967. doi:10.1002/art.23828
- Bjorvatn, B. (2016a). Søvn og søvnforstyrrelser. *Aktuel Nordisk Odontologi*, 41(1), 112-112. Retrieved from [http://www.idunn.no/aktuel\\_nordisk\\_odontologi/2016/01/soevn\\_og\\_soevnforstyrrelser](http://www.idunn.no/aktuel_nordisk_odontologi/2016/01/soevn_og_soevnforstyrrelser)
- Bjorvatn, B. (2016). Søvnproblemer blant ungdom. Retrieved from <https://sykepleien.no/meninger/innsjutt/2016/09/sovnproblemer-blant-ungdom>
- Bjorvatn, B. (2016b). Søvnregistrering og søvnstadier. *Nasjonale kompetansesenter for søvnsykdommer*. Retrieved from <https://helse-bergen.no/nasjonale-kompetansesenter-for-sovnsykdommer-sovno-sovnregistrering-og-sovnstadier>
- Bjørndal, A., & Hofoss, D. (2004). Statistikk for helse- og sosialfagene. (2 ed.): Gyldendal akademiske. 189-200
- Bjørndal, A., & Hofoss, D. (2004). Statistikk for helse- og sosialfagene. (2 ed.): Gyldendal akademiske. 84-94
- Boardman, H. F., Thomas, E., Millson, D. S., Croft, P. R. (2006). The natural history of headache: predictors of onset and recovery. *Cephalalgia*, 26(9), 1080-1088. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01166.x
- Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125(6), 1326-1336. doi:10.1093/brain/awf137
- Breivik, H., Borchgrevink, P. C., Allen, S. M., Rosseland, L. A., Romundstad, L., Breivik Hals, E. K., Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 101(1), 17-24. doi:10.1093/bja/aen103
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10(4), 287-333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Brodal, P. (2005). Smertens nevrobiologi. *Tidsskriftet for Den norske legeforening*. *Tidsskriftet for Den norske legeforening*. 1-4
- Brodal, P. (2010). *The Central Nervous System - System and function* (4th ed.): Oxford University Press. 204-214
- Bromberg, M. H., Gil, K. M., Schanberg, L. E. (2012). Daily sleep quality and mood as predictors of pain in children with juvenile polyarticular arthritis. *Health Psychology*, 31(2), 202-209. doi:10.1037/a0025075
- Butler, D. & Moseley, L. (2003). *Explain Pain*: Noi Publications. 28-42
- Butler, D. & Moseley, L. (2003). *Explain Pain*: Noi Publications. 70-90
- Buysse, D., Reynolds, C, Monk, T. (1988). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Research*, 28. 193-213
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2), 193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Canivet, C., Ostergren, 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 Malmo Shoulder Neck Study Cohort. *Int J Behav Med*, 15(4), 254-262. doi:10.1080/10705500802365466
- Carley, D. W., & Farabi, S. S. (2016). Physiology of Sleep. *Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association*, 29(1), 5-9. doi:10.2337/diaspect.29.1.5

- 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. *Behav Sleep Med*, 2(3), 134-143; discussion 144-137. doi:10.1207/s15402010bsm0203\_2
- Carpenter, J. S., & Andrykowski, M. A. (1998). Psychometric evaluation of the pittsburgh sleep quality index. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(1), 5-13. doi:https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00298-5
- Carter, R. E & Lubinsky, J. (2016). Rehabilitation research (5 ed.): Elsevier Inc. 76-91
- Carter, R. E & Lubinsky, J. (2016). Rehabilitation research (5 ed.): Elsevier Inc. 107-119
- Chen, A. C., Niddam, D. M., Arendt-Nielsen, L. (2001). Contact heat evoked potentials as a valid means to study nociceptive pathways in human subjects. *Neurosci Lett*, 316(2), 79-82. doi:10.1016/s0304-3940(01)02374-6
- Chen, I. A., Hung, S. W., Chen, Y. H., Lim, S. N., Tsai, Y. T., Hsiao, C. L., Wu, T. (2006). Contact heat evoked potentials in normal subjects. *Acta Neurol Taiwan*, 15(3), 184-191.
- Davies, K. A., Macfarlane, G. J., Nicholl, B. I., Dickens, C., Morriss, R., Ray, D., McBeth, J. (2008). Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPIFUND study. *Rheumatology (Oxford)*, 47(12), 1809-1813. doi:10.1093/rheumatology/ken389
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134(1), 9-21. doi:10.1016/j.jneumeth.2003.10.009
- Dersu, II, Ali, T. K., Spencer, H. J., Covey, S. M., Evans, M. S., Harper, R. A. (2015). Psychomotor vigilance and visual field test performance. *Semin Ophthalmol*, 30(4), 289-296. doi:10.3109/08820538.2013.859279
- 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
- Elfering, A., Kottwitz, M. U., Tamcan, Ö., Müller, U., Mannion, A. F. (2018). Impaired sleep predicts onset of low back pain and burnout symptoms: evidence from a three-wave study. *Psychology, Health & Medicine*, 23(10), 1196-1210. doi:10.1080/13548506.2018.1479038
- Faraut, B., Léger, D., Medkour, T., Dubois, A., Bayon, V., Chennaoui, M., Perrot, S. (2015). Napping reverses increased pain sensitivity due to sleep restriction. *PloS one*, 10(2), e0117425-e0117425. doi:10.1371/journal.pone.0117425
- Fardo, F., Auksztulewicz, R., Allen, M., Dietz, M. J., Roepstorff, A., Friston, K. J. (2017). Expectation violation and attention to pain jointly modulate neural gain in somatosensory cortex. *NeuroImage*, 153, 109-121. doi:https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.041
- Finan, P. H., Goodin, B. R., Smith, M. T. (2013). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *The journal of pain*, 14(12), 1539-1552. doi:10.1016/j.jpain.2013.08.007
- Foo, H., & Mason, P. (2003). Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Medicine Reviews*, 7(2), 145-154. doi:https://doi.org/10.1053/smr.2002.0224
- Frangakis, C. E., & Baker, S. G. (2001). Compliance Subsampling Designs for Comparative Research: Estimation and Optimal Planning. *Biometrics*, 57(3), 899-908. doi:https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.2001.00899.x
- Garcia-Larrea, L., Frot, M., Valeriani, M. (2003). Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 279-292. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.008

- Gierthmühlen, J., Enax-Krumova, E. K., Attal, N., Bouhassira, D., Cruccu, G., Finnerup, N. B., Maier, C. (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
- Gligorov, N. (2018). Telling the Truth About Pain: Informed Consent and the Role of Expectation in Pain Intensity. *AJOB Neuroscience*, *9*(3), 173-182. doi:10.1080/21507740.2018.1496163
- Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery clinics of North America*, *22*(2), 1-11. doi:10.1016/j.nec.2010.11.001
- Gracely, R. H. (2013). Studies of Pain in Human Subjects. In M. K. I S. B. McMahon, I. Tracey & D. C. Turk (Ed.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (Vol. 6. utg): Elsevier Saunders. 283-300
- Granovsky, Y., Granot, M., Nir, R.-R., Yarnitsky, D. (2008). Objective Correlate of Subjective Pain Perception by Contact Heat-Evoked Potentials. *The Journal of Pain*, *9*(1), 53-63. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.08.010
- Grønli, J., & Ursin, R. (2009). Basale søvnmekanismer. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening - TIDSSKR NORSKE LAEGEFOREN*, *129*, 1758-1761. doi:10.4045/tidsskr.08.0465
- Hadi, M. A., McHugh, G. A., Closs, S. J. (2019). Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *Journal of patient experience*, *6*(2), 133-141. doi:10.1177/2374373518786013
- Hagen, K., Linde, M., Heuch, I., Stovner, L. J., Zwart, J. A. (2011). Increasing prevalence of chronic musculoskeletal complaints. A large 11-year follow-up in the general population (HUNT 2 and 3). *Pain Med*, *12*(11), 1657-1666. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01240.x
- Hagenauer, M. H., Crodelle, J. A., Piltz, S. H., Toporikova, N., Ferguson, P., Booth, V. (2017). The Modulation of Pain by Circadian and Sleep-Dependent Processes: A Review of the Experimental Evidence. *bioRxiv*, 098269. 1-20. doi:10.1101/098269
- Hamilton, N., Catley, D., Karlson, C. (2007). Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychology*, *26*, 288-295. *Health Psychol*, *26*, 288-295. doi:10.1037/0278-6133.26.3.288
- Hari, R., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Huopaniemie, T., Mauno, J. (1983). Neuromagnetic localization of cortical activity evoked by painful dental stimulation in man. *Neuroscience Letters*, *42*(1), 77-82. doi:https://doi.org/10.1016/0304-3940(83)90425-1
- Homan, R. W. (1988). The 10-20 Electrode System and Cerebral Location. *American Journal of EEG Technology*, *28*(4), 269-279. doi:10.1080/00029238.1988.11080272
- Haack, M., & Mullington, J. M. (2005). Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. *PAIN*, *119*(1-3), 56-64. doi:10.1016/j.pain.2005.09.011
- Haack, M., Sanchez, E., & Mullington, J. M. (2007). Elevated Inflammatory Markers in Response to Prolonged Sleep Restriction Are Associated With Increased Pain Experience in Healthy Volunteers. *Sleep*, *30*(9), 1145-1152. doi:10.1093/sleep/30.9.1145
- Haack, M., Simpson, N., Sethna, N., Kaur, S., & Mullington, J. (2020). Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*, *45*(1), 205-216. doi:10.1038/s41386-019-0439-z
- Iannetti, G. D., Hughes, N. P., Lee, M. C., Mouraux, A. (2008). Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency? *Journal of neurophysiology*, *100*(2), 815-828. doi:10.1152/jn.00097.2008

- Jamison, R. N., Gracely, R. H., Raymond, S. A., Levine, J. G., Marino, B., Herrmann, T. J., Katz, N. P. (2002). Comparative study of electronic vs. paper VAS ratings: a randomized, crossover trial using healthy volunteers. *Pain*, 99(1-2), 341-347. doi:10.1016/s0304-3959(02)00178-1
- Jensen, M. P., & Karoly, P. (2011). Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In *Handbook of pain assessment, 3rd ed.* (pp. 19-44). New York, NY, US: The Guilford Press.
- Johnson, D. E. (2010). Crossover experiments. *WIREs Computational Statistics*, 2(5), 620-625. doi:https://doi.org/10.1002/wics.109
- Kahl, C., & Cleland, J. A. (2005). Visual analogue scale, numeric pain rating scale and the McGill pain Questionnaire: an overview of psychometric properties. *Physical Therapy Reviews*, 10(2), 123-128. doi:10.1179/108331905X55776
- 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: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 117, 1574-1581. doi:10.1016/j.clinph.2006.03.011
- Karcioglu, O., Topacoglu, H., Dikme, O., Dikme, O. (2018). A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(4), 707-714. doi:https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.008
- Karos, K., Alleva, J. M., Peters, M. L. (2018). Pain, Please: An Investigation of Sampling Bias in Pain Research. *The journal of pain*, 19(7), 787-796. doi:https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.011
- Kim, T. K. (2015). T test as a parametric statistic. *Korean journal of anesthesiology*, 68(6), 540-546. doi:10.4097/kjae.2015.68.6.540
- Krause, A. J., Prather, A. A., Wager, T. D., Lindquist, M. A., Walker, M. P. (2019). The Pain of Sleep Loss: A Brain Characterization in Humans. *The Journal of Neuroscience*, 39(12), 2291. 1-52. doi:10.1523/JNEUROSCI.2408-18.2018
- Kundermann, B., Sernal, J., Huber, M., Krieg, J., Lautenbacher, S. (2004). Sleep Deprivation Affects Thermal Pain Thresholds but Not Somatosensory Thresholds in Healthy Volunteers. *Psychosomatic medicine*, 66, 932-937. doi:10.1097/01.psy.0000145912.24553.c0
- Lahti, T., Sysi-Aho, J., Haukka, J., Partonen, T. (2011). Work-related accidents and daylight saving time in Finland. *Occup Med (Lond)*, 61(1), 26-28. doi:10.1093/occmed/kq167
- Landmark, T., Romundstad, P., Dale, O., Borchgrevink, P. C., Kaasa, S. (2012). Estimating the prevalence of chronic pain: validation of recall against longitudinal reporting (the HUNT pain study). *Pain*, 153(7), 1368-1373. doi:10.1016/j.pain.2012.02.004
- Lautenbacher, S., Kundermann, B., Krieg, J. C. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev*, 10(5), 357-369. doi:10.1016/j.smr.2005.08.001
- Le Pera, D., Valeriani, M., Niddam, D., Chen, A. C. N., Arendt-Nielsen, L. (2002). Contact Heat Evoked Potentials to Painful and Non-Painful Stimuli: Effect of Attention Towards Stimulus Properties. *Brain Topography*, 15(2), 115-123. doi:10.1023/A:1021472524739
- Lentz, M. J., Landis, C. A., Rothermel, J., Shaver, J. L. (1999). Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *The Journal of rheumatology*, 26(7), 1586-1592. Retrieved from <http://europepmc.org/abstract/MED/10405949>
- Lewandowski, A. S., Palermo, T. M., Motte, S. D. I., Fu, R. (2010). Temporal daily associations between pain and sleep in adolescents with chronic pain versus healthy adolescents. *Pain*, 151(1), 220-225. doi:https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.016



- Lowe, C. J., Safati, A., Hall, P. A. (2017). The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 80, 586-604. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.07.010
- Lærum, E., Brage, S, C, Ihlebæk (2013). Et muskel- og skjelettrengskap (2 ed). *Muskel og skjelett tiåret*. 13. 1-92
- Maich, K., Lachowski, A., Carney, C. (2016). Psychometric Properties of the Consensus Sleep Diary in Those With Insomnia Disorder. *Behavioral Sleep Medicine*, 16, 1-18. doi:10.1080/15402002.2016.1173556
- 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:10.5665/sleep.5058
- McEwen, B. S., & Karatsoreos, I. N. (2015). Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep Medicine Clinics*, 10(1), 1-10. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.007
- McMahon, S. K., M. Tracey, I. Turk, D. (2013). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (6th ed.): Elsevier Saunders. 1-30
- McMahon, S. K., M. Tracey, I. Turk, D. (2013). *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (6th ed.): Elsevier Saunders. 94-110
- Meerlo, P., Sgoifo, A., Suchecki, D. (2008). Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Medicine Reviews*, 12(3), 197-210. doi:https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.07.007
- Meeus, M., Nijs, J., Van de Wauwer, N., Toeback, L., Truijen, S. (2008). Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: An experimental study. *PAIN*, 139(2), 439-448. doi:10.1016/j.pain.2008.05.018
- Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999 Aug;Suppl 6: 121-126. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00145-1. PMID: 10491980.
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150(3699), 971-979. doi:10.1126/science.150.3699.971
- Melzack, R., & Wall, P. D. (1996). Pain mechanisms: A new theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Pain Forum*, 5(1), 3-11. doi:10.1016/S1082-3174(96)80062-6
- Menefee, L. A., Cohen, M. J., Anderson, W. R., Doghramji, K., Frank, E. D., Lee, H. (2000). Sleep disturbance and nonmalignant chronic pain: a comprehensive review of the literature. *Pain Med*, 1(2), 156-172. doi:10.1046/j.1526-4637.2000.00022.x
- Michel, C. M., & Brunet, D. (2019). EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps. *Frontiers in Neurology*, 10(325). 1-18. doi:10.3389/fneur.2019.00325
- Moayedi, M., & Davis, K. D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *109(1)*, 5-12. doi:10.1152/jn.00457.2012
- Johns, MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540. PMID: 1798888.
- Nitter, A. K., Pripp, A. H., Forseth, K. Ø. (2012). Are sleep problems and non-specific health complaints risk factors for chronic pain? A prospective population-based study with 17 year follow-up. *Scandinavian Journal of Pain*, 3(4), 210-217. doi:https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2012.04.001
- Onen, S. H., Alloui, A., Gross, A., Eschallier, A., Dubray, C. (2001). The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *Journal of Sleep Research*, 10, 35-42. doi:10.1046/j.1365-2869.2001.00240.x

- Pallesen, S., Bjorvatn, B., Nordhus, I. H., Sivertsen, B., Hjørnevik, M., Morin, C. M. (2008). A New Scale for Measuring Insomnia: The Bergen Insomnia Scale. *Perceptual and Motor Skills*, 107(3), 691-706. doi:10.2466/pms.107.3.691-706
- 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:10.1016/j.sleep.2013.10.009
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 269-277. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.003
- 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:10.1016/j.pain.2008.07.028
- Quartana, P. J., Wickwire, E. M., Klick, B., Grace, E., Smith, M. T. (2010). Naturalistic changes in insomnia symptoms and pain in temporomandibular joint disorder: A cross-lagged panel analysis. *PAIN®*, 149(2), 325-331. doi:https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.029
- Ree, A., Nilsen, K. B., Knardahl, S., Sand, T., Matre, D. (2020). Sleep restriction does not potentiate placebo-induced changes in pain and cortical potentials. *Eur J Pain*, 24(1), 110-121. doi:10.1002/ejp.1466
- Rhudy, J. L., & Meagher, M. W. (2000). Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *PAIN*, 84(1), 65-75. doi:10.1016/s0304-3959(99)00183-9
- Roberts, K., Papadaki, A., Gonçalves, C., Tighe, M., Atherton, D., Shenoy, R., Anand, P. (2008). Contact heat evoked potentials using simultaneous EEG and fMRI and their correlation with evoked pain. *BMC Anesthesiology*, 8(1), 1-12. doi:10.1186/1471-2253-8-8
- Roehrs, T., Hyde, M., Blaisdell, B., Greenwald, M., Roth, T. (2006). Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep*, 29(2), 145-151. doi:10.1093/sleep/29.2.145
- Sadeh, A., & Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev*, 6(2), 113-124. doi:10.1053/smr.v.2001.0182
- Schlereth, T., Baumgärtner, U., Magerl, W., Stoeter, P., Treede, R. D. (2003). Left-hemisphere dominance in early nociceptive processing in the human parasyllvian cortex. *NeuroImage*, 20(1), 441-454. doi:10.1016/s1053-8119(03)00345-8
- 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
- Schuh-Hofer, S., Baumgärtner, U., Treede, R. D. (2015). Effect of sleep deprivation on the electrophysiological signature of habituation to noxious laser stimuli. *European Journal of Pain*, 19(8), 1197-1209. doi:https://doi.org/10.1002/ejp.698
- Schwarz, J. F. A., Geisler, P., Hajak, G., Zulle, J., Rupperecht, R., Wetter, T. C., Popp, R. F. J. (2016). The effect of partial sleep deprivation on computer-based measures of fitness to drive. *Sleep and Breathing*, 20(1), 285-292. doi:10.1007/s11325-015-1220-0
- Sindhu, B. S., Shechtman, O., Tuckey, L. (2011). Validity, Reliability, and Responsiveness of a Digital Version of the Visual Analog Scale. *Journal of Hand Therapy*, 24(4), 356-364. doi:https://doi.org/10.1016/j.jht.2011.06.003
- Sivertsen, B., Lallukka, T., Salo, P., Pallesen, S., Hysing, M., Krokstad, S., Simon, Ø. (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:10.1111/jsr.12102
- Skarpsno, E. S., Mork, P. J., Nilsen, T. I. L., Nordstoga, A. L. (2020). Influence of sleep problems and co-occurring musculoskeletal pain on long-term prognosis of chronic

- low back pain: the HUNT Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 74(3), 283. doi:10.1136/jech-2019-212734
- Smith, M. T. Edwards, RR. McCann, UD. Haythornthwaite, JA. (2007) The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*. Apr;30(4): 494-505. doi: 10.1093/sleep/30.4.494. PMID: 17520794.
- Spreng, M., & Ichioka, M. (1964). Langsame Rindenpotentiale bei Schmerzreizung am Menschen. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 279(2), 121-132. doi:10.1007/BF00412773
- Sturzbecher, M., & de Araujo, D. (2011). Simultaneous EEG-fMRI: Integrating Spatial and Temporal Resolution. 199-217
- Sur, S. & Sinha, V. K. (2009). Event-related potential: An overview. *Industrial psychiatry journal*, 18(1), 70-73. doi:10.4103/0972-6748.57865
- 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. *Appl Ergon*, 39(5), 597-604. doi:10.1016/j.apergo.2008.01.003
- Tang, N. K., Goodchild, C. E., Sanborn, A. N., Howard, J., Salkovskis, P. M. (2012). Deciphering the temporal link between pain and sleep in a heterogeneous chronic pain patient sample: a multilevel daily process study. *SLEEP*, 35(5), 675-687. doi:10.5665/sleep.1830
- Tiede, W., Magerl, W., Baumgartner, U., Durrer, B., Ehlert, U., Treede, R. D. (2010). Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain*, 148(1), 36-42. doi:10.1016/j.pain.2009.08.029
- 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:10.1016/j.neuron.2007.07.012
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN*, 160(1). Retrieved from [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2019/01000/Chronic\\_pain\\_as\\_a\\_symptom\\_or\\_a\\_disease\\_\\_the\\_IASP.3.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2019/01000/Chronic_pain_as_a_symptom_or_a_disease__the_IASP.3.aspx)
- Treede, R. D. (2018). The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep*, 3(2), e643. doi:10.1097/pr9.0000000000000643
- Tubbs, A. S., Dollish, H. K., Fernandez, F., Grandner, M. A. (2019). The basics of sleep physiology and behavior. In *Sleep and Health*.: Academic Press. 3-10
- Vigil, J. M., Strenth, C., Trujillo, T., Gangestad, S. W. (2014). Fluctuating experimental pain sensitivities across the menstrual cycle are contingent on women's romantic relationship status. *PloS one*, 9(3), e91993. 1-9. doi:10.1371/journal.pone.0091993
- Wilhelmsen-Langeland, A., Saxvig, I., Johnsen, E., Marszalek, M., Andersen, M., Sætre, V., Bjorvatn, B. (2018). Patients with Delayed sleep-wake Phase Disorder show Poorer Executive Functions compared to Good sleepers. *Sleep Medicine*, 54. 244-249. doi:10.1016/j.sleep.2018.10.035
- Yang, F., Xu, S., Chai, Y., Basner, M., Dinges, D., Rao, H. (2018). Sleep Deprivation Enhances Inter-Stimulus Interval Effect on Vigilant Attention Performance. *Sleep*, 41. 1-12. doi:10.1093/sleep/zsy189
- Ødegård, S. S., Omland, P. M., Nilsen, K. B., Stjern, M., Gravidahl, G. B., Sand, T. (2015). The effect of sleep restriction on laser evoked potentials, thermal sensory and pain

thresholds and suprathreshold pain in healthy subjects. *Clinical Neurophysiology*, 126(10), 1979-1987. doi:<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.011>

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

## 8. VEDLEGG

### 8.1 Rekrutteringsoppslag



## 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](mailto: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>	<b>Ja</b>	<b>Nei</b>
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?

:

Hva var klokken da du  
la deg for å sove?

:

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

:

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

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

:

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

:

Hva var klokken da du sto opp  
fra sengen?

:

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!