Måling av smertehemming i laboratoriet

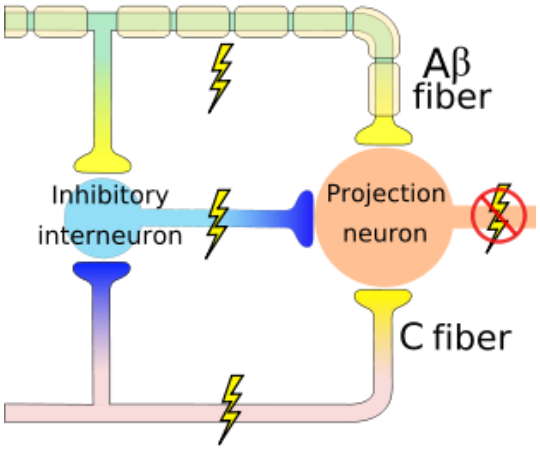
Dagfinn Matre, seniorforsker
Avd. for arbeidspsykologi og –fysiologi
Statens arbeidsmiljøinstitutt

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Smertemodulering

- Hemming og forsterkning på ulike nivåer i sentralnervesystemet
- Smertehemming: Prinsipp lansert av smerteportteorien (Melzack and Wall, 1965)

Smerteportteorien



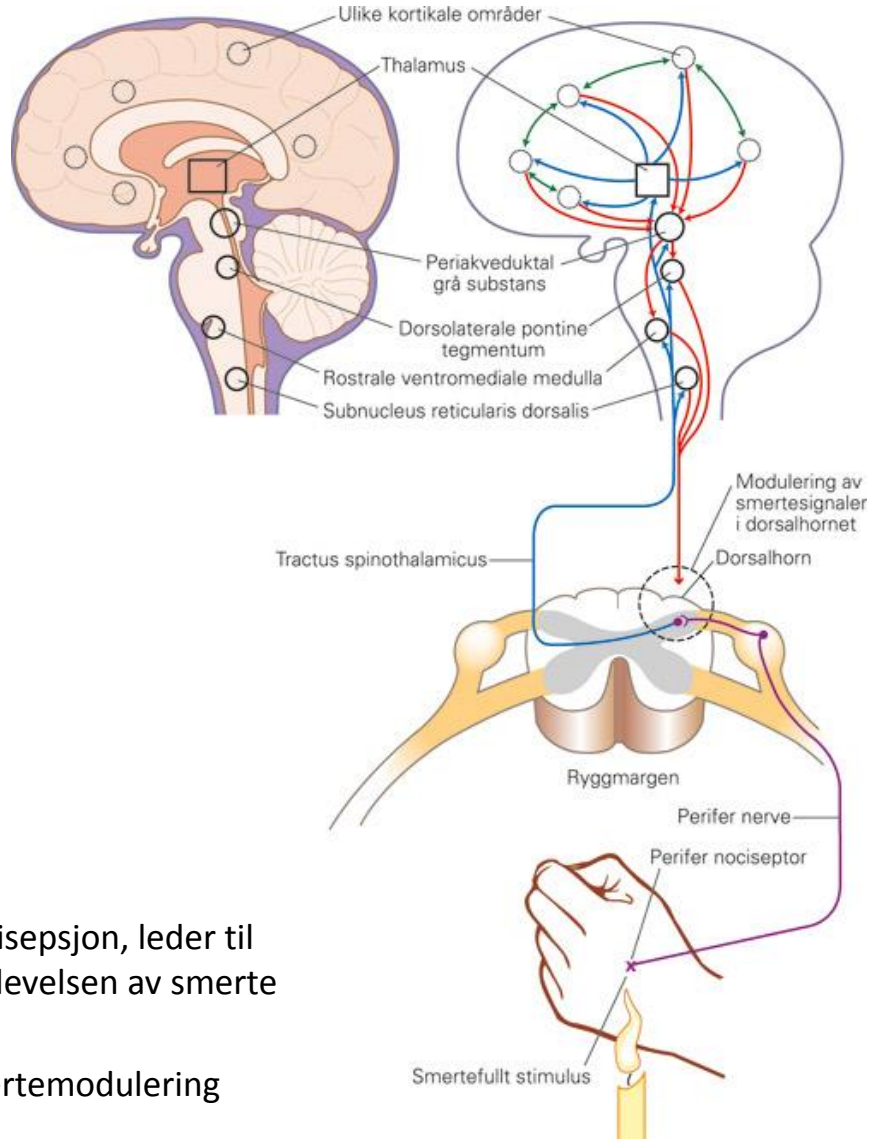
Wikipedia

- Endogene smertehemmende mekanismer aktiveres ved
  - Forventning
  - Distraksjon
  - Smerte (smertefull betinget stimulering)

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Smertesystemet

Descartes smertebaner (1664)



Nocisepsjon, leder til opplevelsen av smerte

Smertemodulering

Nilsen et al, Tidsskr Nor Lægeforen, 2010

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Forventning

Brochet 2001

- N=54
- Hvitvin farget rød

- 0/54 fant ut at den var hvit
- Beskrev smaker og tanniner som for rødvin

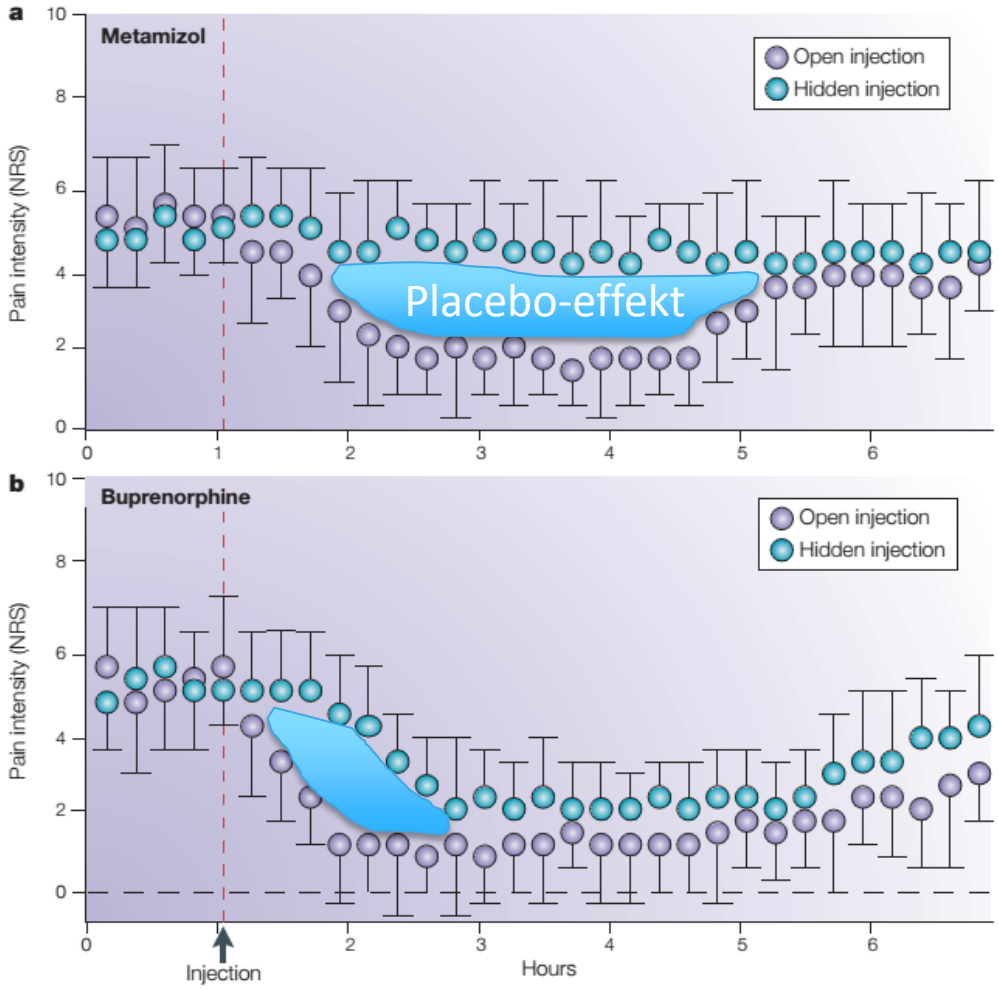
Smertelindring etter operasjon

300-mg dose of metamizol was tested in 10 patients

Ineffektiv behandling, kun forventningseffekt

0.2-mg dose of buprenorphine was tested in 12 patients

Noe effektiv behandling



Colocca and Benedetti, 2005

Er forventningseffekten (placeboeffekten) kun rapporteringsbias?

The New England Journal of Medicine

2001

Special Article

IS THE PLACEBO POWERLESS?

An Analysis of Clinical Trials Comparing Placebo with No Treatment

ASBJØRN HRÓBJARTSSON,

ABSTRACT

Background Placebo treatments have been rep
ed to help patients with many diseases, but the qu
of the evidence supporting this finding has not b
rigorously evaluated.

Methods We conducted a systematic review of
ical trials in which patients were randomly assig
to either placebo or no treatment. A placebo coul
pharmacologic (e.g., a tablet), physical (e.g., a
nipulation), or psychological (e.g., a conversatio

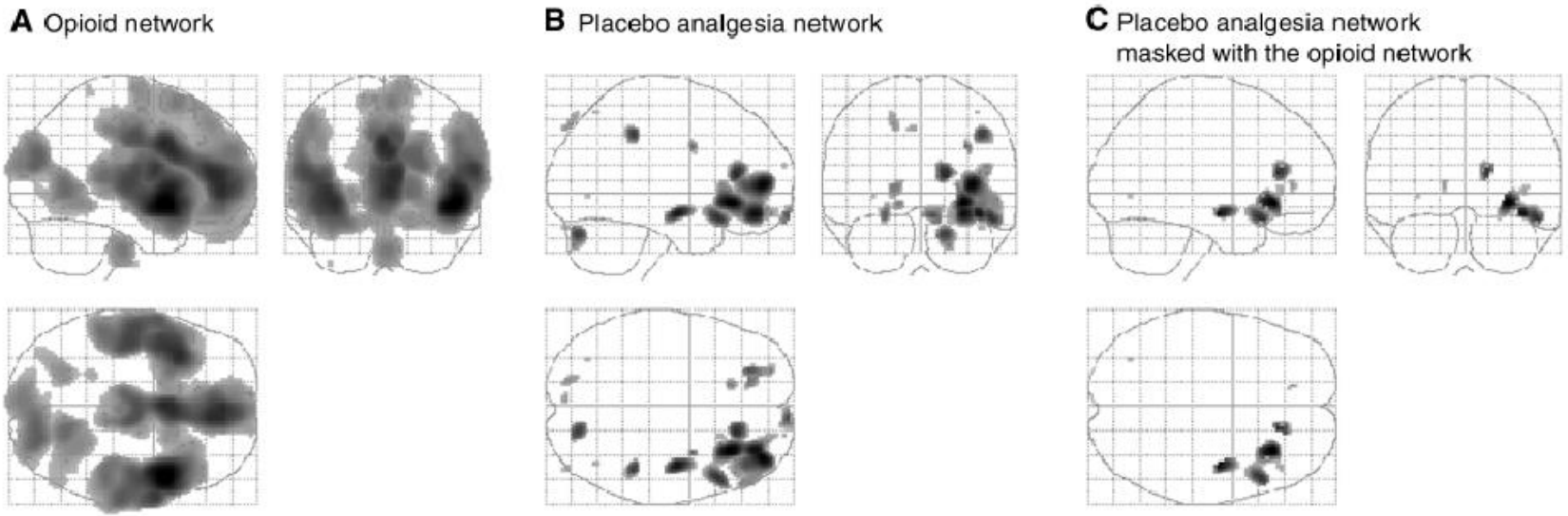
Results We identified 130 trials that met our in
sion criteria. After the exclusion of 16 trials with
relevant data on outcomes, there were 32 with bina
ry outcomes (involving 3795 patients, with a median
of 51 patients per trial) and 82 with continuous out-

ed, and patients in a placebo group would think they had received treatment. It is difficult to distinguish between reporting bias and a true effect of placebo on subjective outcomes, since a patient may tend to try to please the investigator and report improvement when none has occurred. The fact that placebos had no significant effect on objective continuous outcomes suggests that reporting bias may have been a factor in the trials with subjective outcomes.

If patients in the untreated groups sought treat-

ten cited as evidence that a placebo can be an important medical treatment. The vast majority of reports

Forventning (placebo) aktiverer opioidsystemet

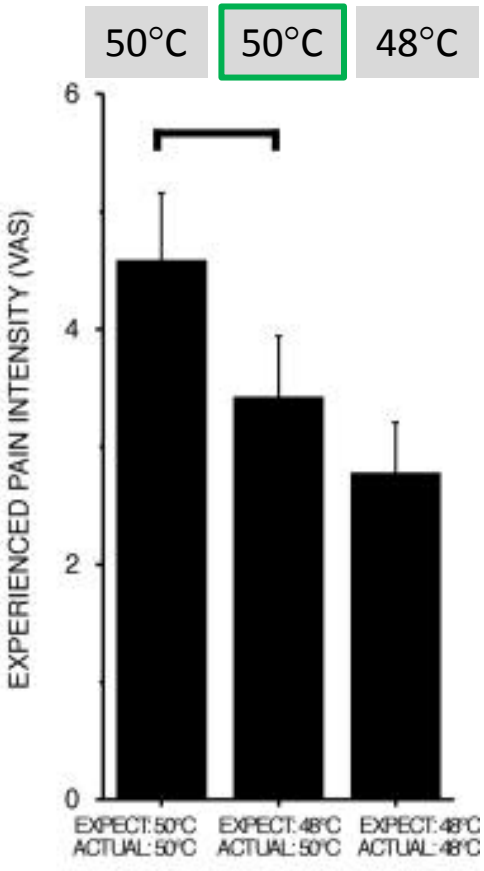


Opioidsystemet er delvis under kognitiv kontroll

(Petrovic et al, Science, 2002)

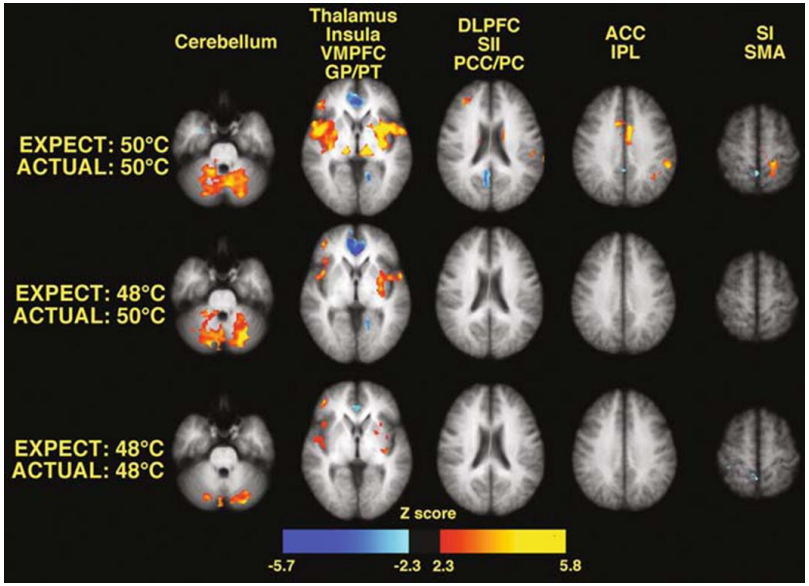
Forventning reduserer også kortikal aktivitet

Smerteopplevelse



(Koyama et al, *PNAS,* 2005)

Kortikal aktivitet i «smerteområder»



Varmesmerte

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

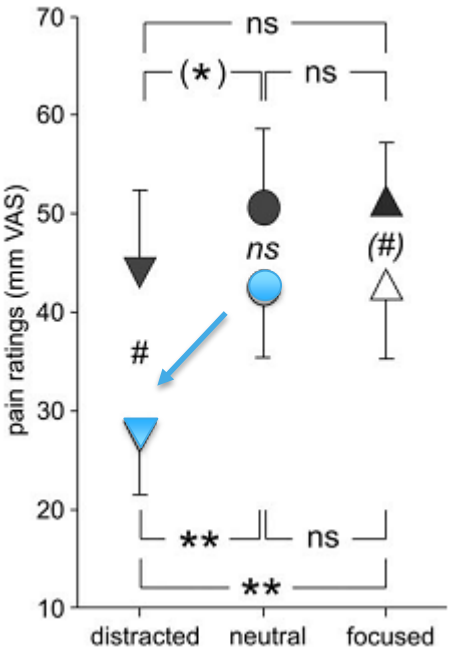
Forventning om smertehemming

- Placeboforventning aktiverer deler av opioidnettverket (Petrovic et al, 2002)
- Resultat
  - Aktiverer strukturer i hjernestammen (PAG) (Wager et al, 2004) som igjen hemmer nociceptiv signalering på spinalt nivå (Matre et al, J Neurophysiol, 2006; Eippert et al, Science, 2009)
  - Reduserer aktiviteten i kortikale strukturer som fortolker smerten (Koyama et al, 2005)
- Forventningseffekten kan ikke forklares som rapporteringsbias alene, men er biologisk

Smerte hemmes ved distraksjon

- Flere studier viser smertehemmende effekt av distraksjon (Bushnell et al, 1999; Dowman 2001; Eccleston 1995)

- Eks:
  - Eksperimentell studie, laser-stimuli, n=10 deltakere
  - Lavere smerteopplevelsen ved gjentatt subtraksjon



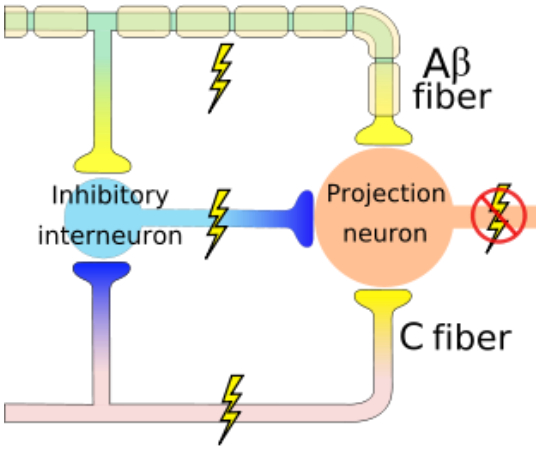
Tiede et al, Pain, 2010

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Smertemodulering

- Hemming og forsterkning på ulike nivåer i sentralnervesystemet
- Prinsipp lansert av smerteportteorien (Melzack and Wall, 1965)

Smerteportteorien

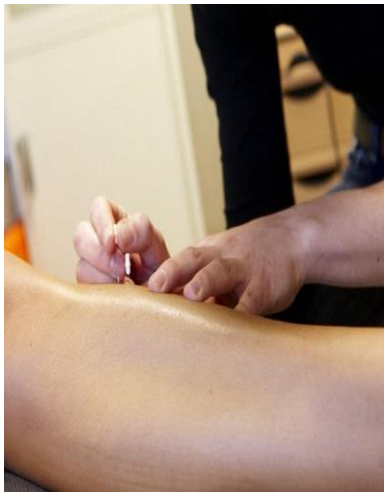
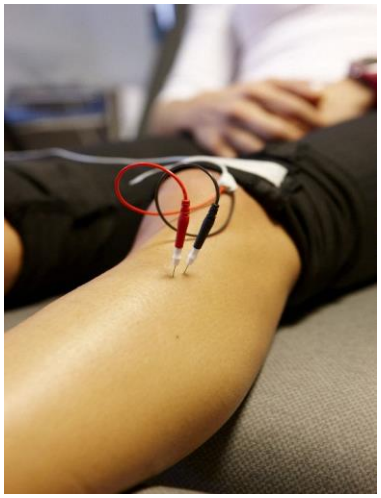
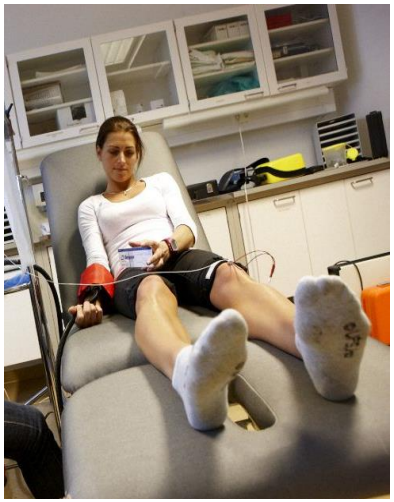


Wikipedia

- Endogene smertehemmende mekanismer aktiveres ved
  - Forventning
  - Distraksjon
  - **Smerte (smertefull betinget stimulering)**

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Smerte hemmer smerte

STAMI
NATIONAL INSTITUTE OF OCCUPATIONAL HEALTH

Terminologi

DNIC: Diffuse noxious inhibitory controls

HNCS: Heterotopic noxious conditioning stimulation

CPM: Conditioned pain modulation

1979	1997	2010
DNIC: Le Bars, Dickenson and Besson	HNCS: Kosek and Hansson	CPM: Yarnitsky, Arendt-Nielsen, Bouhassira, Edwards, Fillingim, Granot, Hansson, Lautenbacher, Marchand, Wilder-Smith

STAMI
NATIONAL INSTITUTE OF OCCUPATIONAL HEALTH

Nocisepsjon fra annet anatomisk område hemmer dorsalhorn-nevroner med 60-100% (DNIC-begrepet introduseres)

Pain. 1979 Jun;6(3):28

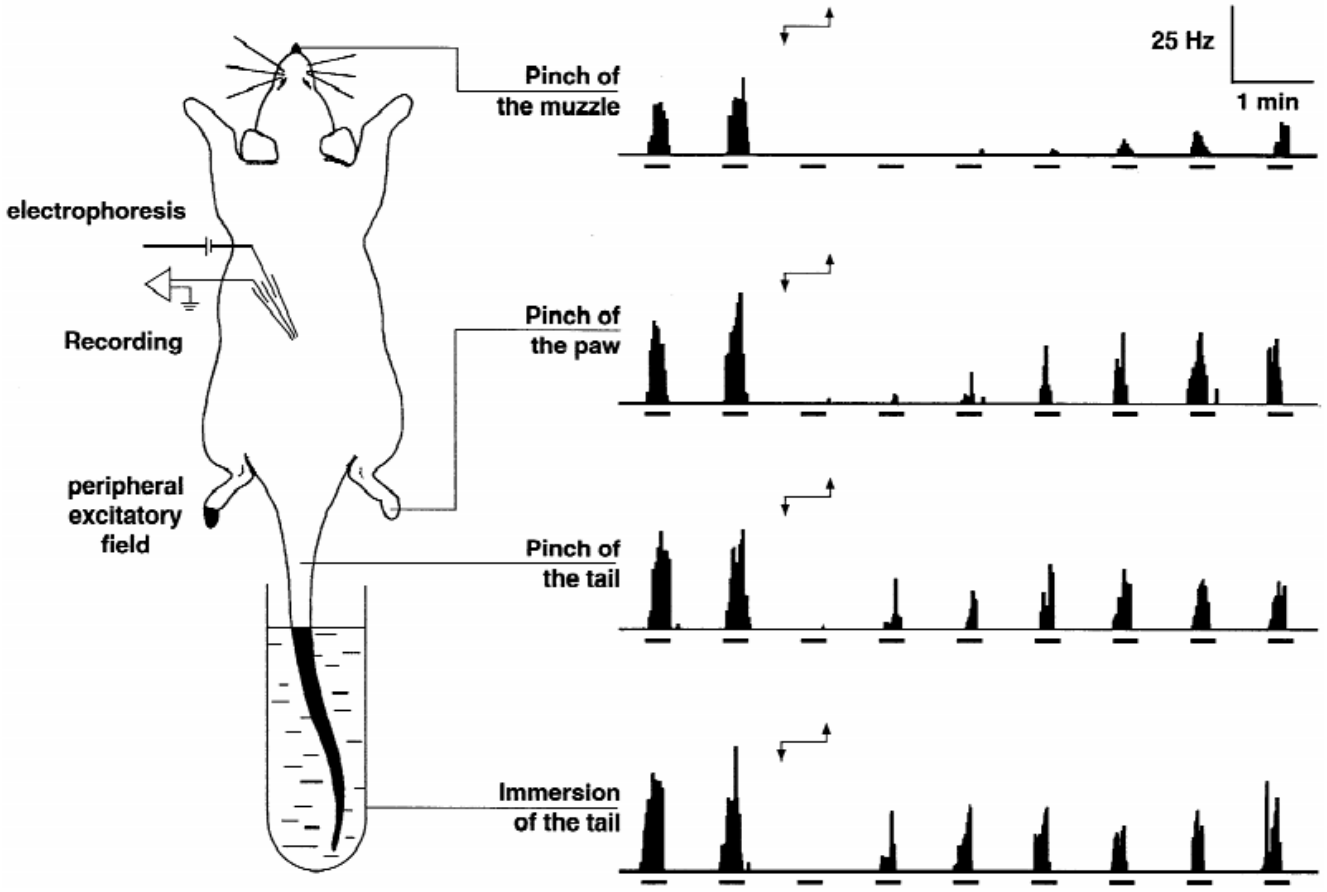
Diffuse noxiou

Le Bars D, Dickenso

Abstract

(1) Sixty-eight conv
alpha and C fibre a
field. (2) The activit
stimuli were ineffec
applied to the tail, t
applied to and trans
bradykinin. (4) DNI
responses to noxio
electrical or natural
conditioning painful

PMID: 460935 [PubMe



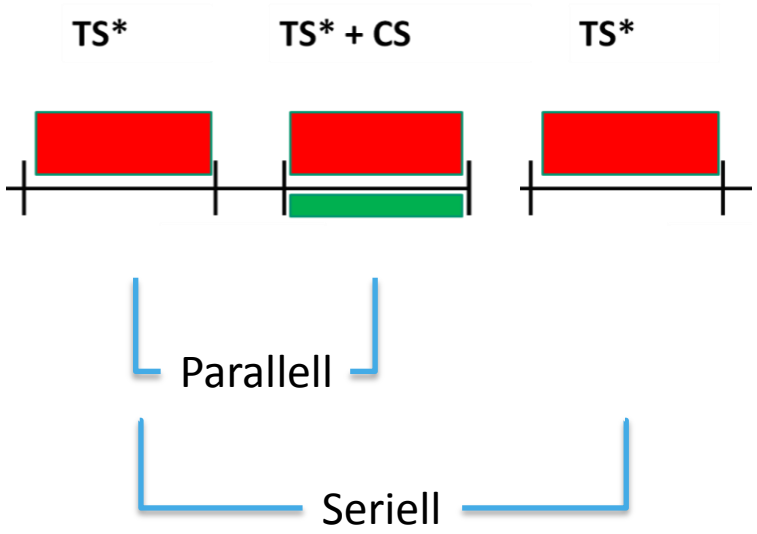
prominent A
receptive
non-noxious
noxious pinch
. Noxious heat
tion of
ulation and the
threshold
e duration of

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

CPM (smertefull betinget stimulering)

CPM-begrepet introduseres i 2010 for å dekke smertehemming i mer generell form

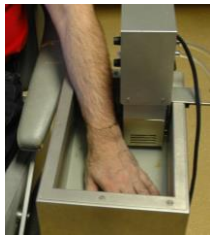
TS: test stimulus
CS: conditioning (betinget) stimulus

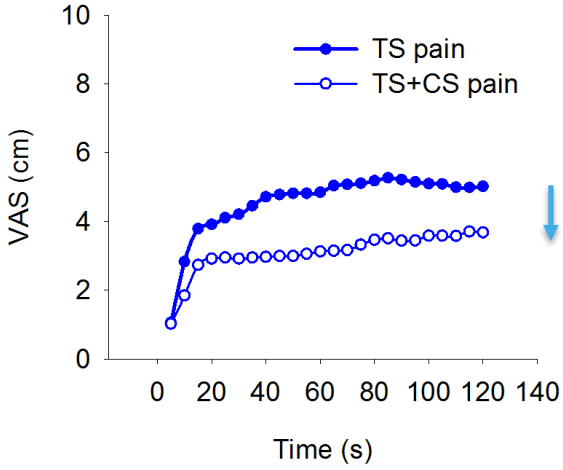


Eksempel

TS

CS





Inhibitorisk CPM-effekt

Psykofysiologisk utfallsmål
Nevrofysiologisk utfallsmål

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Mange faktorer påvirker CPM-effekten

- Noe støtte for økende CPM-effekt med økende CS-intensitet, men CPM-effekt også funnet for ikke-smertefull CS
- Parallell testing gir kraftigere CPM-effekt enn seriell
- Kjønn og alder
  - noe støtte for dårligere CPM-effekt hos kvinner og eldre
- Lokalisasjon
  - TS og CS bør komme fra ulike segmenter
- Varighet og intensitet TS
  - Noe støtte for mer stabil CPM-effekt med økende varighet og TS rundt pain60
- Type TS-smerte og CS-smerte
  - mekanisk, termisk, kjemisk, elektrisk
- *Vanskeliggjør konklusjoner*

Pud et al, 2009

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Stor variasjon i CPM-effekt mellom studier (Pud et al, Pain, 2009)

Table 1
DNIC-like effect in the various experimental paradigms; maximal pain inhibition (%) by modality, b

	Conditioning stimulus										
	Cold (water) Upper body					Heat (contact, water) Upper/Lower* body					Is U
	All	M	F	Thr VAS Neu	*n*	All	M	F	Thr VAS Neu	*n*	A
Test pain											
Heat (contact, water, laser)											
Upper body		46	16	VAS	31 [13]		36	13	VAS	31 [13]	
	37			VAS	83 [34]	10			Thr	20 [18]	
	10			VAS	45 [6]	10			Thr	20 [18]	
	33			Thr	15 [37]		24	0	VAS	33 [32]	
	29			VAS	29 [27]						
Lower body	18			VAS	20 [20]	29			VAS	16 [15]	2
	5			Thr	20 [20]	32			Neu	16 [15]	2
											3
											3
Electrical											
Upper body	100			Thr	15 [37]	15			Neu	11 [7]	
								80	Thr*	20 [17]	
						30			VAS	13 [25]	
						33			Neu	13 [25]	
						43			Thr*	25 [26]	
Lower body	20			Neu	30 [30]	10			Thr	18 [24]	
		15	9	Thr	36 [31]	53			Neu	9 [39]	2
	51			Neu	36 [31]						
Mechanic											
Upper body		21	13	VAS	40 [28]		22	17	VAS	40 [19]	
		23	15	Thr	35 [12]						

STAMI NATIONAL INSTITUTE OF OCCUPATIONAL HEALTH

Systematisk variasjon av CS-smerte

- Oono et al, Scand J Pain, 2011

Table 2
Rank of the CPM effect on PPT, PPTol, VAS1.4 and VAS1.6.

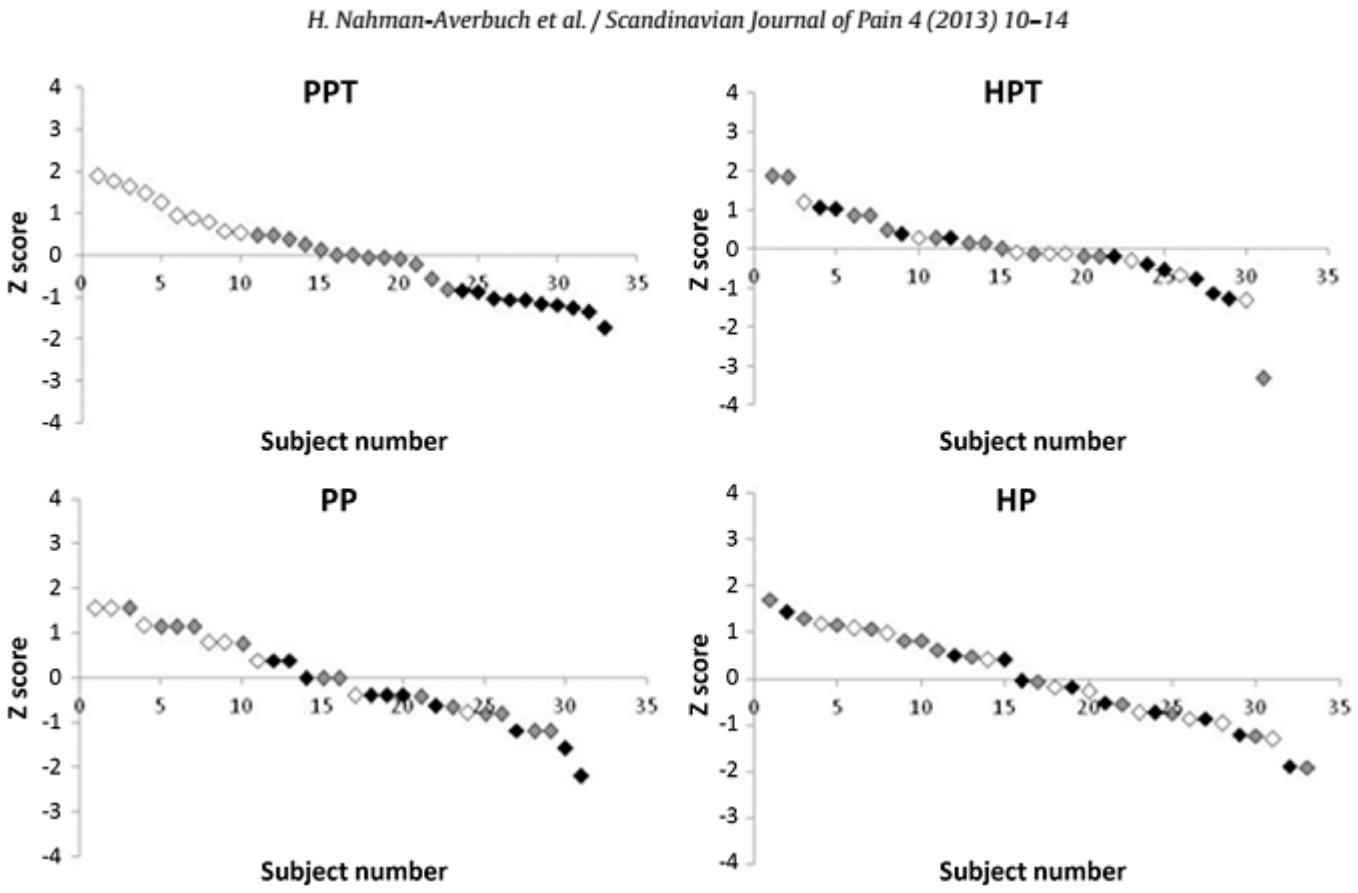
Rank	Conditioning stimulus	Assessment site	CPM effect (%)
PPT			
1	Cold	TA	66.3 ± 10.0*
2	Tourniquet	TA	43.4 ± 5.8*
3	Head band	TA	29.1 ± 5.7*
4	Cold	Masseter	23.3 ± 4.3*
5	Tourniquet	Masseter	20.7 ± 3.4*
6	Cold	Forearm	16.7 ± 2.8*
7	Tourniquet	Forearm	15.1 ± 2.6*
8	Head band	Forearm	13.8 ± 4.7*
9	Head band	Masseter	10.1 ± 2.7*

*$P < 0.01$ compared with baseline

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Dårlig korrelasjon mellom typer TS-smerte

- Nahman-Averbuch et al, Scand J Pain, 2013:



Anbefalinger (Yarnitsky et al, EJP, 2014)

A

- TS
  - Termisk eller mekanisk
  - Stigende intensitet inntil pain40 eller fast pain40
  - Test bør gjennomføres to ganger på to ulike hudområder
- CS
  - Samme type bør brukes for begge TS
  - Intensitet > pain20

eller

B

- En full CPM-protokoll legges til den planlagte
  - TS: To etterfølgede mekaniske trykkstimuli inntil pain40
  - CS: hånden holdes i kuldebad, 1 min
  - Seriell protokoll

Få grupper følger anbefalingene (EFIC, Wien, 2015)

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Hva har CPM-forsøk i laboratoriet vist?

Hypotese: dysfunksjonell endogen smertehemming bidrar til økt risiko for kronisk smerte

Ulike spørsmål:

- Har smertepasienter dårligere smertehemming enn kontroller?
- Kan smertehemming predikere post-operative smerter?
- Sier smertehemming noe om risiko for å utvikle smerter/plager?

Dårligere CPM-effekt hos pasienter

- Fibromyalgi
- Hodepine
- Migrene
- Irritabel tarm

- Er dårligere CPM-effekt en effekt eller en årsak?

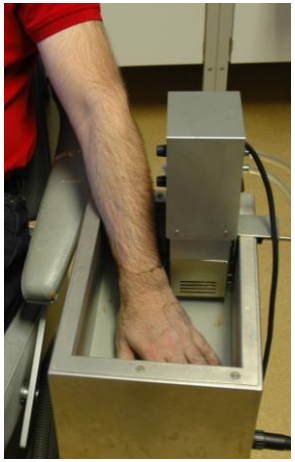
(Kosek and Hansson, Pain, 1997; Pielsticker et al, Pain, 2005; de Tommaso et al, J Headache Pain, 2007; King et al, Pain, 2009)

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

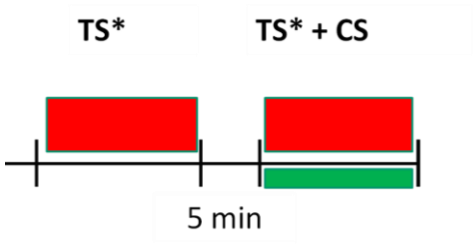
Prediksjon av postoperativ smerte

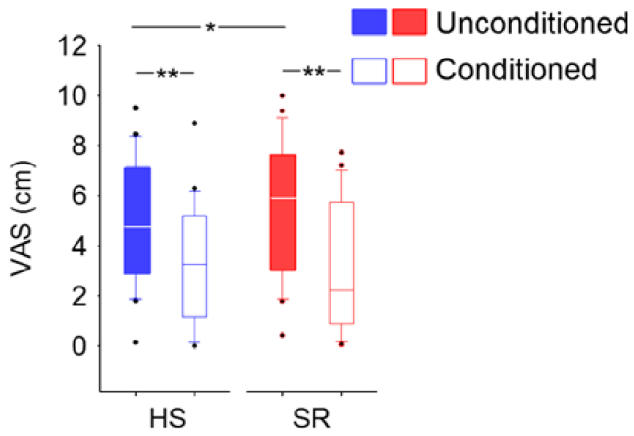
- Pasienter med mer effektiv DNIC (CPM-effekt) før kirurgi rapporterte mindre intense kroniske post-operative smerter (Yarnitsky et al, Pain, 2008)
- Ikke reprodusert, bortsett fra i pilotstudie (Wilder-Smith et al, 2010)

Lite søvn forsterker opplevd varmesmerte



- **Kan det forklares med dårligere smertehemming?**
- Eksperimentell studie (n=21) normalsøvn vs. 2 netter med 50 % søvn, CPM-protokoll med varme (TS) og kulde (CS)
- Subjektiv smerte øker etter søvnrestriksjon (SR), men det gjør også CPM-effekten
- **Dårligere smertehemming ser ikke ut til å forklare økt smerte etter søvnrestriksjon**





Matre et al, EJP, 2015

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Konklusjoner

- Endogene smertehemmende mekanismer (forventning, distraksjon, CPM) kan studeres i laboratoriet
- Placebostudier har bidratt mye til forståelsen av smertehemming og er klinisk relevant
- CPM:
  - Stor variasjon i metodikk og store inviduelle forskjeller, gjør det vanskelig å trekke konklusjoner på tvers av studier
  - Felles metodikk på tvers av lab'er nødvendig
- Noen indikasjoner på sammenheng mellom dysfunksjonell smertehemming og plager/kronisitet, men usikkerhet om kausal rekkefølge

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Takk for inspirasjon og arbeidslyst

STAMI
STATENS ARBEIDSMILJØINSTITUTT

Kristian Bernhard Nilsen
Jorid T. Stuenæs
Stein Knardahl
Morten Wærsted
Jenny Anne S. Lie
Fred Haugen
Rune Madsen
Tiril Schjølberg
Elisabeth Petersen

Ada Ingvaldsen
Monica Wigemyr
Ingri Berild Hjelle
Leif André Viken
Maria Raae Andersen
Daniel Pitz Jacobsen
Tonje Gjulem
Heidi Notø
Anbjørn Ree

Kristian B. Nilsen

Oslo universitetssykehus

Trond Sand

NTNU
Kunnskap for en bedre verden

Mikko Härmä

Finnish Institute of Occupational Health

Li Hu

西南大學
SOUTHWEST UNIVERSITY

Bjørn Bjorvatn

SOVno
Nasjonal kompetansetjeneste for søvnsykdommer