

# Kortikal tykkelse korrelerer med temperatur- og smertesensitivitet

*En studie av individuelle forskjeller i opplevelsen av smerte*

---

**Henriette Michalsen**

*Hovedoppgave ved profesjonsstudiet i psykologi – Mai 2017*

*Veileder: Per M. Aslaksen*



Kortikal tykkelse korrelerer med temperatur- og smertesensitivitet

*Cortical thickness correlates with temperature and pain sensitivity*

Henriette Michalsen, UiT

Hovedveileder: Per M. Aslaksen

Biveileder: Torgil R. Vangberg

*Psy-2901*

*Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.*

*Institutt for psykologi*

*Det helsevitenskapelige fakultet*

*UiT, Norges arktiske universitet*

*Mai 2017*



## Forord

Denne studien undersøkte nevralt korrelater for temperatur- og smertesensitivitet hos friske forsøkspersoner. Vi ønsket å undersøke sammenhengen mellom kortikal tykkelse og opplevd smerte gjennom Quantitative Sensory Testing (QST). Utvalget i denne studien tilhører kontrollgruppen i et større prosjekt som undersøker effekten av behandling for pasienter med Kompleks Regionalt Smertesyndrom (KRS), i regi av Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN Tromsø) og Universitetet i Tromsø (UiT). Veileder for denne oppgaven, Per M. Aslaksen, bidro med utformingen av ideen til prosjektet, mens undertegnede og en viderekommen psykologstudent bidro i innsamling av data. Hjerneskanninger ble utført av radiograf på Radiologisk avdeling ved UNN, mens undertegnede var tilstede. Biveileder Torgil R. Vangberg, førsteamanuensis og MR-fysiker ved Radiologisk avdeling ved UNN, hadde det overordnede ansvaret for denne prosessen. Statistiske analyser av data fra MR og tolkninger av disse dataene ble utelukkende utført av hovedveileder. Andre statistiske analyser som fremgår i oppgaven ble imidlertid utført av undertegnede. Skriftlig utforming av oppgaven ble i sin helhet utført av undertegnede, med unntak av prosedyrer som omhandlet avbildningsteknikken. Dette var det Per M. Aslaksen og Torgil Riise Vangberg som stod for. I tillegg til overnevnte bidrag, har hovedveileder vært behjelpelig med råd til utforming av tekst, bidratt med relevant litteratur og redigering av tekst. Mesteparten av litteratursøket ble imidlertid utført av undertegnede. Jeg ønsker å rette en stor takk til hovedveileder Per M. Aslaksen for all hjelp jeg har mottatt i denne prosessen. Han har vært svært tilgjengelig og behjelpelig under mitt arbeid med denne oppgaven.

## Sammendrag

Tidligere forskning på smerte har kommet en lang vei med å etablere kunnskap om nevralt korrelater for smerte. Derimot har få studier sett nærmere på nevralt korrelater for individuelle forskjeller i opplevelse av smerte. Videre har kun en studie undersøkt sammenhengen mellom smerte og kortikal tykkelse hos friske individer. Det denne studien ønsket å undersøke, var sammenhengen mellom kortikal tykkelse og temperatur- og smertesensitivitet. Det var forventet å finne korrelasjoner mellom kortikal tykkelse og smertesensitivitet, samt korrelasjoner mellom kortikal tykkelse og temperatursensitivitet i hjerneområder som er knyttet til smerte og sensorisk stimuli. For å undersøke dette benyttet vi Quantitative Sensory Testing (QST) og en hjerneavbildningsteknikk (Magnetic Resonance Imaging; MR). Videre var det nødvendig å kontrollere for intelligens i analyse av korteks, og derfor inkluderte undersøkelsen også en test av kognitivt evnenivå (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; WASI). For analyse av korteks benyttet vi programpakken Freesurfer. Utvalget bestod av totalt 26 deltagere i alderen 20-64 år, hvorav 10 var menn og 16 var kvinner. Gjennom analyse i Freesurfer fant vi signifikante kluster i ulike smerterelaterte hjerneområder (entorhinal korteks, orbitofrontal korteks, anterior cingulate korteks og inferior frontal gyrus). Resultater fra denne studien bidrar til en økt forståelse av nevralt korrelater for individuelle forskjeller i smerteopplevelsen, samt kunnskap om sammenhengen mellom kortikal tykkelse og smertesensitivitet.

*Nøkkelord: Kortikal tykkelse, temperatursensitivitet, smertesensitivitet, QST, WASI, MR, Freesurfer*

### Kortikal tykkelse korrelerer med temperatur- og smertesensitivitet

De senere årenes intense forskning på smerte har økt vår innsikt i smerte og smertebehandling, og ført til at vi nå kjenner en del av grunnlaget for smerteopplevelse og fysiske og psykiske reaksjoner på smerte (Brodal, 2013). Det vi derimot ikke har tilstrekkelig kunnskap om hva gjelder smerte, er hva som forårsaker de store variasjonene vi ser i opplevd smerte hos individer. Noe som er smertefullt og uutholdelig for en person, kan være knapt merkbart for en annen. Hvorfor vi har slik variasjon i opplevd smerte mellom individer er per i dag ikke fullstendig kartlagt.

På grunn av individuelle forskjeller i persepsjon og opplevelse av smerte, kan det være en utfordring å tilnærme seg individers smerte i en klinisk setting eller i forskning som er rettet mot effekter av skader eller sykdommer (Nielsen et al., 2005). De underliggende faktorene for individuelle forskjeller i smerteopplevelsen er noe undersøkt i forskning (Coghill, McHaffie, & Yen, 2003; Erpelding et al., 2012; Iannetti et al., 2005), men få har sett nærmere på hvordan variasjoner i tykkelse av grå substans spiller inn i normal variasjon av smerte. I denne studien ønsker vi å undersøke sammenhengen mellom terskel for kulde- og varmesmerte og kortikal tykkelse i områder som antas å inngå i smerteopplevelsen.

Tidligere forskning på normal variasjon i smerteopplevelsen har hatt to primære fokus; undersøkelse av innen-gruppe varians og mellom-gruppe varians, som også kan refereres til som individuelle forskjeller. Innen-gruppe varians er, i en eller annen form, i fokus i de fleste smertestudier (Nielsen et al., 2005). Dette inkluderer behandlingsmetoder, placebo, effekter av fysiologiske og psykologiske tilstander og mekanismer i smerteregulering. Det vil si i hvilken som helst studie som adresserer spørsmål omkring hvordan, hvorfor og på hvilken måte smerte forandrer seg. Derimot er det få studier som har sett nærmere på mellom-gruppe varians. Dette er uheldig, da individuelle forskjeller i smertesensitivitet har viktige implikasjoner for klinisk anvendelse og i forskning på smerte. Individuelle forskjeller i

smertesensitivitet kan eksempelvis forveksles med alvorlighetsgrad av sykdom, komplisere smertebehandling og svekke statistiske effekter i intervensjonsstudier. Økt sensitivitet for smerte kan også være en risikofaktor for utvikling av kronisk smerte og smerterelatert invaliditet (Petzke et al., 2003). Dette støttes av forskning som viser at alvorlige kroniske smertetilstander er assosiert med økt sensitivitet til eksperimentelt induisert smerte (Apkarian, Tomas, Krauss & Szeverenyi, 2001).

I denne studien har det primære fokuset vært å utvide kunnskap om normal variasjon i temperatursensitivitet og smerte. Vi har valgt å undersøke hvordan sammenhengen mellom smerte og tykkelse i korteks er, da det per i dag er kun en studie som har undersøkt dette tidligere. Denne studien av Erpelding, Moayed og Davis (2012) undersøkte forholdet mellom termal smerteterskel og strukturell hjernemorfologi hos 80 friske forsøkspersoner. De benyttet Quantitative Sensory Testing (QST) som smerteinduserende instrument for å undersøke termal terskel og smerteterskel. De sammenlignet smertedata med kortekstykkelse i kortikale områder som tidligere har blitt knyttet til eksperimentelt induisert smerte.

I den aktuelle studien har vi også valgt å benytte QST som metode for mål på smerte. QST er en av mange metoder som brukes både i forskning og i klinisk sammenheng som mål på ulike terskler for temperatur og smerte. Det er en psykofysiologisk undersøkelse av det somatosensoriske nervesystemet som brukes til å kvantifisere somatosensorisk funksjon hos friske individer og pasienter (Dyck et al, 2013). Metoden har fått økende oppmerksomhet, både i klinisk og forskningsrelaterte formål på grunn av sin standardiserte prosedyre i undersøkelse av nevropatisk smerte (Vollert et al., 2015). QST gir tilgang til sensorisk funksjon, både for store umyeliniserte og tynne myeliniserte C og A delta fibre. For å oppnå høyest mulig diagnostisk verdi og sammenligningsgrunnlag mellom brukere av metoden, er det nødvendig med høy standard både på måleinstrumenter og i innsamling av data. Denne

metodikken gir tilgang til 13 parametere, hvorav kulde- og varmesmerte terskel og termal sensorisk terskel er noen av dem.

For å kunne undersøke sammenhengen mellom kortikal tykkelse og temperatur- og smertesensitivitet, er det nødvendig å vite mer om hva tidligere forskning har funnet om hvordan smerteopplevelsen manifesterer seg i hjernen.

### **Smerte og anatomi**

Hva er det nevralt korrelatet i hjernen for smerteopplevelse? Dette spørsmålet har vi bare delvis svar på, men særlig ved hjelp av undersøkelser på mennesker med Positron emission tomography (PET) og funksjonell MR (fMRI) de siste 20 årene har vi kommet nærmere en forståelse (Brodal, 2013, s. 239).

En studie gjort av Wager et al. (2013) undersøkte om det var mulig å danne en nevralt basis for fysisk smerte. Deres studie lyktes i å identifisere en nevrologisk signatur ved varmesmerte, som diskriminerte fysisk smerte fra andre mer affektive komponenter av smerte og som var sensitiv til analgetiske effekter av opioider. Signaturen bestod av forutsigbare og stabile mønstre på tvers av regioner som er kjent for å vise økt aktivitet ved eksperimentelt induisert smerte, hyperalgesiske og allodyniske tilstander hos friske individer. Mønsteret av aktivering inkluderte bl.a. thalamus, posterior og anterior insula, sekundær somatosensorisk korteks (S2), anterior cingulate korteks (ACC) og periakveduktal grå substans (PAG).

I en metaanalyse av Jensen et al. (2016) undersøkte de om det kunne finnes en primær smertekorteks, på samme måte som syn og hørsel har sine tilsvarende områder i hjernen som prosesserer visuelle og auditive stimuli. Deres metaanalyse viste at av 183 uavhengige datasett, var det høyest aktivering i områdene insula, sekundær somatosensorisk korteks (S2) og høyre anterior cingulate korteks. Denne analysen inkluderte både pasienter med kronisk smerte og friske individer. Da de gjorde en komparativ analyse mellom pasienter og friske,

viste analysen at for friske individer var det mer aktivitet i områdene i cingulum, thalamus og insula.

Apkarian, Bushnell, Treede og Zubieta (2005) undersøkte i sin studie aktivering i hjerneregioner knyttet til akutt og kronisk smerte. Framfor å lokalisere et primært smertesenter, ble det identifisert et nettverk av somatosensoriske (S1, S2 og insula), limbiske (insula, ACC) og assosiative (PFC) strukturer som ble aktivert parallelt med input fra nociceptive nervebaner.

Resultatene fra disse smertestudiene viser et aktiveringsmønster ved smerte som inkluderer følgende hjerneområder: insulaområdet, sekundære somatosensorisk korteks (S2) og fremre og midtre del av gyrus cinguli. I tillegg finner de fleste undersøkelser aktivering i somatosensorisk korteks (S1), og i premotoriske områder. Ofte er det også aktivering i deler av prefrontale korteks og i bakre del av parietalkorteks. Av subkortikale nevrongrupper er det thalamus man ser noe aktivering i (Brodal, 2013).

### **Nevrale korrelater for individuelle forskjeller**

Flere hjerneavbildningsstudier har funnet evidens for at subjektiv smerterapportering er relatert til objektive mål på nevralt aktivitet i flere kortikale og subkortikale regioner (Erpelding et al., 2012). I en studie av Coghill et al. (2003) så de at hjerneområder som thalamus, primære somatosensoriske korteks (S1), sekundære somatosensoriske korteks (S2), anterior cingulate (ACC), prefrontal korteks (PFC) og insula var regioner som ble aktivert parallelt med subjektiv smerterapportering. I en annen studie av Coghill & Eisenach (2006) undersøkte de individuelle forskjeller i subjektiv smerterapport og nevralt aktivering og fant aktivering i regionene primær somatosensorisk korteks (S1), anterior cingulate korteks (ACC) og prefrontal korteks (PFC) ved smerte. Aktiveringen i disse regionene var mer frekvent og signifikant når individer rapporterte stimulus som smertefull. Iannetti et al. (2005) fant i en EEG-studie korrelasjoner mellom subjektiv smerteintensitet og amplitude av smertefremkalte



responser i spesifikke regioner av insula og S1. Samlet viser disse studiene at individuelle forskjeller i subjektiv smerterapport faktisk reflekterer objektive forskjeller i smerteopplevelsen.

Smerte og temperatursensitivitet kan også være knyttet til genetiske faktorer.

Diatchenko et al. (2004) identifiserte tre genetiske varianter (haplotyper) av gen som koder for catecholamine-O-metyltransferase (COMT), som kan tenkes å påvirke smertesensitivitet. Videre finnes det også evidens for at variasjon i smerte kan være påvirket av ulike personlighetstrekk (f.eks. katastrofetenkning, angst) (Geisser, Robinson & Pickren, 1992; Seminowicz & Davis, 2006).

Det er videre antatt at frykt for smerte og angst knyttet til smerte innvirker på individuelle forskjeller i smerteopplevelsen. I en studie av Ochsner et al. (2005) undersøkte de nevrale korrelater for individuelle forskjeller i engstelse knyttet til smertefulle sanseopplevelser og frykt for ulike typer fysisk smerte. De ga forsøksdeltagerne smertefull termal stimulering under et fMRI-opptak, og undersøkte aktivering i hjernen ved smerte, som de videre korrelerte med responser på Fear of pain questionnaire (FPQ) og Anxiety sensitivity index (ASI). Funn fra denne studien indikerte en sammenheng mellom aktivering i mediale prefrontale regioner og økt engstelse for smerte. Videre fant de en sammenheng mellom økt aktivering i ventrale laterale frontale regioner og responsregulering, samt aktivering i anterior og posterior cingulate og evaluering av affektive responser. Disse funnene gir en indikasjon om at nevrale korrelater for smerte i frontale regioner kan ha en sammenheng med individuelle forskjeller i affektiv aktivering under smerte. Det er også funnet at aktivering i mediale temporale strukturer kan være knyttet til angst utløst av smerte (Liu et al., 2009).

## **Kortikal tykkelse**

I den aktuelle studien har vi valgt å se nærmere på kortekstykkelse i sammenheng med smerte. Tykkelse i korteks antas å variere ut i fra aktivering i områder som benyttes mye, som da vil ha mye langtidspotensiering (Brodal, 2013). Dette medfører flere nerveforbindelser, som i sin tur trolig vil gi økt tykkelse i korteks. Flere MR-baserte strukturelle analyser av kortikal tykkelse har sett nærmere på hvilken rolle grå substans spiller i identifisering av morfologi, sykdom og kognisjon (Tustison et al., 2014). Studier på kortikal tykkelse har bidratt både i forståelsen av normal utvikling og i undersøkelser av nevrogenerative og psykiatriske lidelser (Fischl & Dale, 2000). I en studie av Manard et al. (2014) ble det funnet at det skjer en endring i kortikal tykkelse ved normal aldring, gjennom at kortikal tykkelse, i tillegg til grå og hvit substans, reduseres parallelt med aldring. Videre har Luders et al. (2006) funnet kjønnsforskjeller i kortikal tykkelse hos friske individer. Forskjellene mellom kjønnene ble identifisert i alle fire lappene, men minst forskjell ble funnet i temporallappene. Gjennom forskning har man også sett forandringer i grå substans i blant annet Alzheimers sykdom, Huntingtons sykdom, kortikobasal degenerering, amyloτροφisk lateral sklerose, multippel sklerose og Schizofreni (Han et al., 2006; Walhovd, Storsve, Westlye, Drevon & Fjell, 2014).

I en metaanalyse av nevrobiologisk basis for individuelle forskjeller i intelligens, fant Deary, Penke & Johnson (2010) studier som viste positive korrelasjoner mellom kortikal tykkelse og intelligens i områdene prefrontal korteks og temporal korteks. I studien til Choi et al. (2008) ble det funnet at komponenter av krystallisert intelligens (gC) var mer korrelert til kortikal tykkelse enn flytende intelligens (gF). Ut i fra funn i denne studien konkluderte de med at nevralt korrelater for intelligens er distribuert over distinkte funksjonelle hjerneområder. De kom også fram til at strukturelle korrelater primært var lokalisert på venstre side, mens funksjonelle korrelater var symmetrisk distribuert. I en annen studie ble det funnet positive korrelasjoner mellom kortikal tykkelse og FSIQ på Wechsler Adult Intelligence

Scale (WAIS), mest i temporale områder i venstre hemisfære. Negative korrelasjoner ble funnet mellom FSIQ og tykkelse i laterale deler av parietal korteks (Narr et al., 2004). På bakgrunn av det som er funnet om kortekstykkelser og generell intelligens, er det nødvendig å kontrollere for dette i en studie av kortekstykkelser og smerte, da dette kan innvirke på resultatene.

I en mellomgruppestudie av Schwedt og Chong (2014) ønsket de å undersøke sammenhengen mellom smertesensitivitet og kortikal tykkelse hos pasienter med migrene. Resultatene fra denne studien viste negative korrelasjoner mellom smerteterskel og kortikal tykkelse i områdene venstre superior temporal/parietal korteks, venstre posterior cingulate korteks, høyre superior temporal korteks, høyre inferior parietal og venstre inferior temporal korteks for kontrollgruppen. For gruppen med migrenepasienter ble det funnet positive korrelasjoner i venstre superior temporal/inferior temporal korteks, høyre precuneus, høyre superior temporal/inferior parietal korteks og venstre inferior parietal korteks. Ifølge Schwedt og Chong illustrerer disse resultatene at kortikal tykkelse har betydning for opplevd smerte hos migrenepasienter. Dette forklarer de med at kortikal tykkelse i områder som typisk er involvert i oppmerksomhet og orientering mot sensorisk stimuli er endret hos migrenepasienter, som videre antas å svekke pasientenes evne til å reorientere fokus vekk fra smertefulle stimuli.

### **Analyse av korteks**

Datateknologisk bildeanalyse av den levende menneskelige hjerne har revolusjonert våre muligheter til å studere hjernens struktur og arbeidsmåte, både under normale betingelser og ved sykdom. Metoden magnettomografi (MR) baserer seg på registrering av signaler, ved at man sender radiobølger inn i et magnetfelt for å måle ekkot fra hjernevev, det vil si svingningene til protonene i kjernen av atomer (Smith et al., 2004). Fordi konsentrasjonen av protoner varierer mellom vekstkomponentene, kan man få frem bilder med kontraster, for

eksempel mellom grå og hvit substans (Brodal, 2013). Med denne teknikken kan hjernen fremstilles i snitt med en oppløsning som nærmer seg et virkelig snitt av den levende hjernen. Normale kjerner og til dels baner kan lokaliseres, og hvilke som er rammet ved skader eller neurogenerative sykdommer kan identifiseres (Brodal, 2013). Ved analyse av kortikal tykkelse, er segmentering av T1-vektede bilder i tredimensjonal fremstilling en nyttig metode for å identifisere kortikale strukturer hos friske forsøkspersoner (Smith et al., 2004). MR-bilder med T1 kontrast gir et godt anatomisk bilde av hjernen og gjør at ulike hjernestrukturer som grå og hvit substans, basale ganglier og ventrikler er lett gjenkjennelige (Wong, 2005). Segmentering er en prosess hvor man deler et anatomisk bilde opp i flere biter ved å merke de ulike bitene med merkelapper. Biter med samme merkelapp oppfattes å tilhøre samme struktur (Wong, 2005). I den aktuelle studien ble segmentering av T1-vektede bilder brukt som metode i tidlig analyse av MR-data.

Den kortikale overflate består av foldede lag av nevroner, med en gjennomsnittlig tykkelse på 2,5 mm og med store regionale variasjoner. Estimert tykkelse varierer fra 1,5 mm i oksipitale regioner til 5,5 mm i dorsomediale frontale korteks (Sowell et al., 2004). På grunn av hjernebarkens foldede struktur, er det ofte utfordrende å analysere data fra hjerneavbildning. Det har derfor blitt utviklet flere programvarer som gjør prosessen med å identifisere ulike sulco-gyrale strukturer enklere. Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferWiki>) er et slikt verktøy for analyse av nevreradiologiske data. Denne programvaren er en av flere som er utviklet for dette formål og som benytter en rekke algoritmer for å kvantifisere funksjonelle, konnektive og strukturelle egenskaper ved den menneskelige hjerne. Metoden ble utviklet ut i fra prosjekt som var ment for å generere overflaterrepresentasjoner av cerebral korteks, men har blitt videreutviklet til å generere modeller av makroskopiske visuelle strukturer i menneskehjernen ved hvilket som

helst T1-vektet bilde i 3D format (Fischl, 2012). I den aktuelle studien ble Freesurfer versjon 6.0 benyttet for analyse av cerebralt volum og tykkelse.

### **Sammenheng mellom kortikal tykkelse og smerte?**

Kun én studie har tidligere undersøkt sammenhengen mellom kortikal tykkelse og temperatur- og smertesensitivitet hos friske forsøkspersoner (Erpelding et al., 2012). Resultatet fra denne studien viste signifikante cluster i ulike smerte- og temperatursensitive områder i korteks. Disse områdene inkluderte somatosensorisk korteks (S1), sekundær somatosensorisk korteks (S2), insular korteks (IC), anterior cingulate korteks (ACC), midcingulate korteks (MCC) og prefrontal korteks (PFC). Funn fra denne studien viste positive korrelasjoner mellom kortikal tykkelse og temperatur- og smertesensitivitet. Dette vil si at individer med høy terskel for termal deteksjon og smerte hadde tykkere korteks i områder som er involvert i sensorisk prosessering, smerte og smertemodulering, samt affektiv og kognitiv kontroll.

I denne studien forventer vi å finne resultater som samsvarer med funn fra Erpelding et al. (2012). Vi forventer å finne korrelasjoner mellom smertesensitivitet og kortikal tykkelse i hjerneområder som er assosiert med smerte, samt finne korrelasjoner mellom temperatursensitivitet og kortikal tykkelse i sensoriske områder. Som en utvidelse av Erpelding et al., (2012) vil vi også kontrollere for IQ og alder i analysene.

## **Metode**

### **Deltagere**

Totalt 27 deltagere gjennomførte en 35 minutter lang MRI undersøkelse, et kort nevropsykologisk testbatteri og en QST-undersøkelse. Deltagerne ble rekruttert via sosiale medier (Facebook), samt via email. Av de 27 deltagerne ble en deltager ekskludert fra studien på bakgrunn av funn på MR. De resterende 26 deltagerne fullførte studien. Utvalget bestod av



10 menn og 16 kvinner. De hadde en gjennomsnittsalder på 34,6 år (range 20-64 år) og en gjennomsnittlig utdanning på 15,9 år (range 12-21 års utdanning). Ingen av de 26 deltagerne oppgav at de ved tidspunktet for undersøkelsen, eller tidligere, var eller hadde vært rammet av hjerneskader, alvorlige psykiske lidelser, sykdommer i hjernen eller sentralnervesystemet, eller annen alvorlig sykdom. Videre deltok ingen personer med metall-implantater i kroppen, implantert Cardioverter Defibrilator (ICD) eller pacemaker. Det ble innhentet informert samtykke fra alle deltagerne (se appendiks A) og de mottok et gavekort på 600 NOK for deltakelse på forsøket. Studien var godkjent av Regional Etisk Komitee (REK) 2014/1671 og samtlige deltagere var underlagt en særskilt forsikring.

### **Design**

Deltagerne i den aktuelle studien tilhører kontrollgruppen i et annet forskningsprosjekt som omhandler behandling for Komplekst Regionalt Smertesyndrom (KRS). Denne studien har et mellomgruppedesign med to grupper, en pasientgruppe og en kontrollgruppe. Studien har tilsvarende metodikk som i den aktuelle studien. Den aktuelle studien har et innengruppedesign.

### **Prosedyre**

Undersøkelsen bestod av tre hoveddeler: del én som var en 35 minutter lang MRI undersøkelse, del to som var et kort nevropsykologisk testbatteri og del tre som var QST undersøkelse. Oversikt over prosedyren finnes i tabell 1.

### **Del 1: MR undersøkelse**

MR-undersøkelsen ble gjort i en Siemens Skyra 3T MR på Radiologisk Avdeling ved UNN, Tromsø. Anatomiske bilder ble tatt opp med en magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sekvens, med 128 snitt på 1,33 mm tykkelse og en oppløsning på 1 mm. Resting-state (RS) fMRI data ble også tatt opp under MR-undersøkelsen, men ettersom RS-fMRI data ikke ble benyttet i denne delen av studien vil ikke dette omtales ytterligere.

**Del 2: Nevropsykologisk testbatteri**

Alle deltagerne ble testet ved universitetet i Tromsø av undertegnede og en viderekommen psykologistudent. Testingen ble gjennomført på ett av universitetets testrom, i et rolig miljø uten distraksjoner. I hovedsak ble testingen gjennomført på dagtid, mellom kl 09.00 og 17.00. Deltagerne ble vurdert som våkne og opplagte og alle testopptakene ble vurdert som valide. Ulike tester fra testbatteriene WASI-IV, D-KEFS og WMS-III ble administrert, se oversikt over testene i tabell 1. I den aktuelle studien ble kun deltestene Ordforståelse og Matriser inkludert, derfor vil de resterende testene ikke bli beskrevet nærmere.

Tabell 1

*Avbildningsteknikk, nevropsykologisk testbatteri og QST. Gjennomført i rekkefølge fra øverst til nederst*

---

**Del 1:**

Resting-state functional Magnetic Resonance Imaging

**Del 2:**

WMS-III Historie I

WASI Matriser

WASI Ordforståelse

WMS-III Tallspenn

D-KEFS Trail Making test (betingelse 2,3 og 4)

D-KEFS Color Word Interference (betingelse 1, 2 og 3)

WMS-III Historie II

**Del 3:**QST

---

**Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI).** WASI (Wechsler, 1999) er en komprimert utgave av Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) og benyttes i kartlegging av

kognitivt evnenivå for aldersgruppen 6-89 år. WASI-batteriet består av kun fire deltester, som gir mål på verbal IQ, nonverbal-IQ og fullskala IQ (Bosnes, 2003). Dette gjør WASI godt egnet for å gi et mål på kognitiv funksjon i situasjoner der det er mangel på tid eller der testpersonen/pasienten ikke er motivert for langvarig testing. De fire deltestene som inngår i WASI er Matriser (MA), Terningmønster (TM), Ordforståelse (OM) og Likheter (LI). WASI tilbyr fleksible administreringsmuligheter, ved at man kan gjennomføre hele batteriet eller to deltester (matriser og ordforståelse) og likevel få et estimat på generelle kognitive evner. I den aktuelle studien valgte vi å administrere to deltester for å få et mål på generell kognitiv evne hos forsøksdeltagerne.

### **Del 3: QST**

Kuldedeteksjon (KD), varmedeteksjon (VD), kuldesmerte (KS) og varmesmerte (VS) terskler ble målt med en 30x30mm Peltier termode som ga stimuli til høyre og venstre volare forarm. Terskel ble bestemt ved at forsøksdeltageren trykket på en responsknapp. For hver modalitet var baseline temperaturen på 32°C, med nedkjølingshastighet for detekesjonsbetingelsen (KD og VD) på 1°C/s og 10°C/s for smertebetingelsen (KS og VS). I detekesjonsbetingelsen ble forsøksdeltagerne presentert for fem etterfølgende stimulus trials. I smertebetingelsen ble deltagerne presentert for tre etterfølgende stimulus trials. Intervallene mellom hver stimulus trial var på fem sekunder. Intervallet på KS ble noe lengre enn for VS, da termoden brukte lengre tid på å oppnå baseline temperatur mellom hver stimulering. Rekkefølgen på stimuleringene var; KD, VD, KS og VS. Deltagerne ble gitt standardiserte instruksjoner for QST i forkant av stimuleringene. For å bestemme KD terskel, ble deltagerne instruert til å trykke på responsknappen så snart de kjente kulde på huden. For VD terskel ble deltagerne instruert til å trykke på knappen så snart de kjente varme på huden. I KS betingelsen ble deltagerne instruert til å trykke på responsknappen når kuldestimuleringen

endret seg fra kulde eller ubehagelig kulde, til de opplevde kulde som smertefullt. De samme instruksjonene ble gitt for VS.

### **Statistiske analyser**

**MR-data.** For å analysere korrelasjoner mellom grå substans og QST-data, ble det gjennomført en analyse av kortikal tykkelse basert på overflaterrepresentasjoner gjennom Freesurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). I korte trekk består Freesurferanalysen av følgende steg: Preprosessering av T-1 vektete MRI bilder der intensitetsnormalisering, fjerning av hodeskalle fra bildene, Talairach transformasjon, hemisfærisk separasjon og segmentering av kortikalt vev ble gjennomført. Deretter ble grensen mellom hvit substans/grå substans, og grensen mellom grå substans/cerebrospinalvæske identifisert og transformert til overflater. Videre ble hver deltakers korteks anatomisk parsellert og hver sulcus og gyrus merket og linket til Freesurfers gjennomsnittlige overflatekart i tråd med kortikale foldingsmønstre og glattet ut via en 5 mm full-width half-maximum Gaussian spatial smoothing kernel (FWHM).

De statistiske analysene inkluderte hele korteks og ble gjort i programtillegget Qdec i Freesurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/GroupAnalysis>). Den statistiske modellen som benyttes er en generell lineær modell med «different onset- different slope», der hver deltaker antas å ha unik varians, og man kan ta høyde for interaksjoner og kovariater. Gjennomsnittet av venstre og høyre arm ble benyttet i analysene av QST i Qdec, dette for å redusere effekten av lateralisering og for å redusere antall statistiske sammenligninger. Alder og IQ ble satt inn som kovariater, og alle resultater er justert for effekten av alder og IQ. Bildene ble framstilt som inflaterte kortikale overflater, og er behandlet i billedprosesseringsprogrammet Freeview som er integrert i Freesurfer. I analysen av korteks ble lineære korrelasjoner mellom kortekstykkelse og QST-variabler utført med signifikansnivå  $P < .05$ , korrigeret for multiple sammenligninger basert på one-tailed Monte

Carlo permutasjoner med 5000 iterasjoner i AlphaSim

(<https://afni.nimh.nih.gov/afni/doc/manual/>).

**SPSS.** Data fra QST ble lagt inn i SPSS Statistics 24. (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Deskriptive analyser ble brukt for å undersøke demografiske karakteristikk i gruppen. Det ble gjennomført en t-test for uavhengige grupper for å undersøke forskjeller mellom kjønnene. Det ble benyttet et signifikansnivå på  $P < .05$  for alle analyser.

## **Resultater**

### **Deskriptive data QST**

Tabell 2 illustrerer utvalgets gjennomsnitt og standardavvik på kulde- og varmedeteksjon, samt kulde- og varmesmerte. Terskel for kulde og varme, både på deteksjon og smerte, varierte mellom de 26 deltagerne, med en range for kuldeterskel (KD) på 24,5°C - 31,4°C, varmeterskel (VD) på 32,2°C - 35,5°C, kuldesmerte (KS) på -0,1°C - 4,5°C, og varmesmerte (VS) på 40,6°C - 47,7°C. Deteksjonsbetingelsen for kulde varierte mer enn smertebetingelsen, med en range på omtrent 6-7°C. På varme derimot, varierte smertebetingelsen mer enn deteksjonsbetingelsen, med en range på omtrent 7°C, sammenlignet med ca. 3°C på deteksjonsbetingelsen.

Det ble gjennomført en analyse på undergruppen Kjønn for å vurdere om det eksisterte kjønnsforskjeller for termale terskler og smerteterskler. Gjennomsnitt for terskel i gruppen på 10 menn var: 28,8°C ± 1,9°C (KD), 35,2°C ± 1,9°C (VD), 2,8°C ± 6,2°C (KS) og 47,5°C ± 2,7°C (VS). For gruppen på 16 kvinner var gjennomsnitt for terskel følgende: 28,9°C ± 1,5°C (KD), 35,8°C ± 1,6°C (VD), 6,2°C ± 8,2°C (KS) og 47,8°C ± 2,5°C (VS). Det var ingen signifikante forskjeller mellom kjønnene ( $P < .05$ ), med unntak av signifikant forskjell for varmeterskel, venstre hånd ( $P < .05$ ).



Tabell 2

*Termal deteksjonsterskel og smerteterskel*

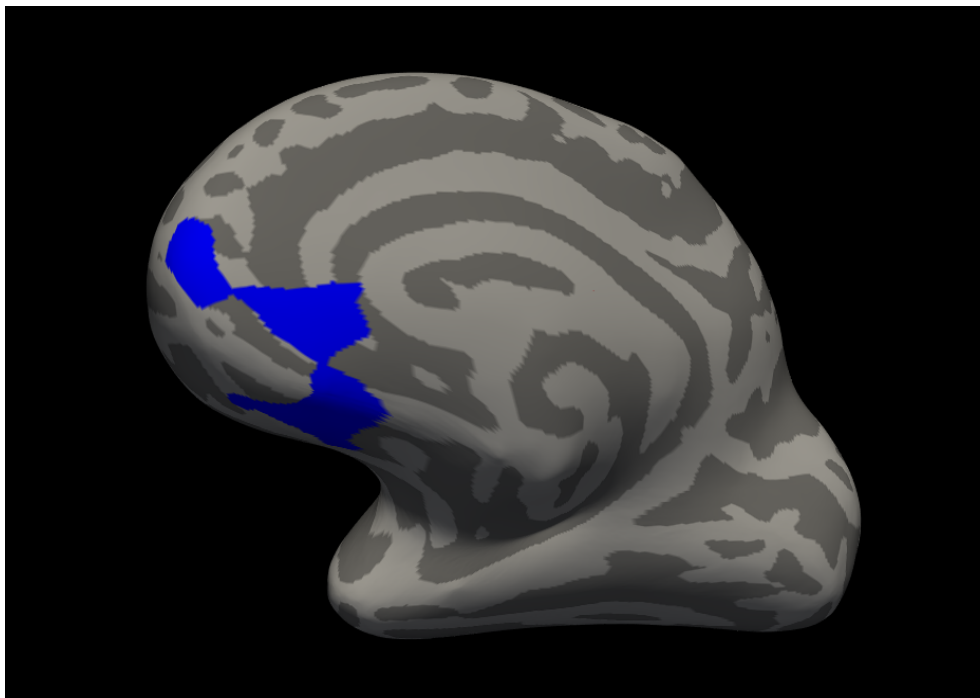
|                | Gj.snitt høyre | SD høyre | Gj.snitt venstre | SD venstre |
|----------------|----------------|----------|------------------|------------|
| Kuldedeteksjon | 29,3           | 1,8      | 28,4             | 2,3        |
| Varmedeteksjon | 35,6           | 2,3      | 35,3             | 1,4        |
| Kuldesmerte    | 3,7            | 6,3      | 4,5              | 7,8        |
| Varmesmerte    | 47,5           | 2,7      | 47,8             | 2,4        |

**Kortikal tykkelse og QST**

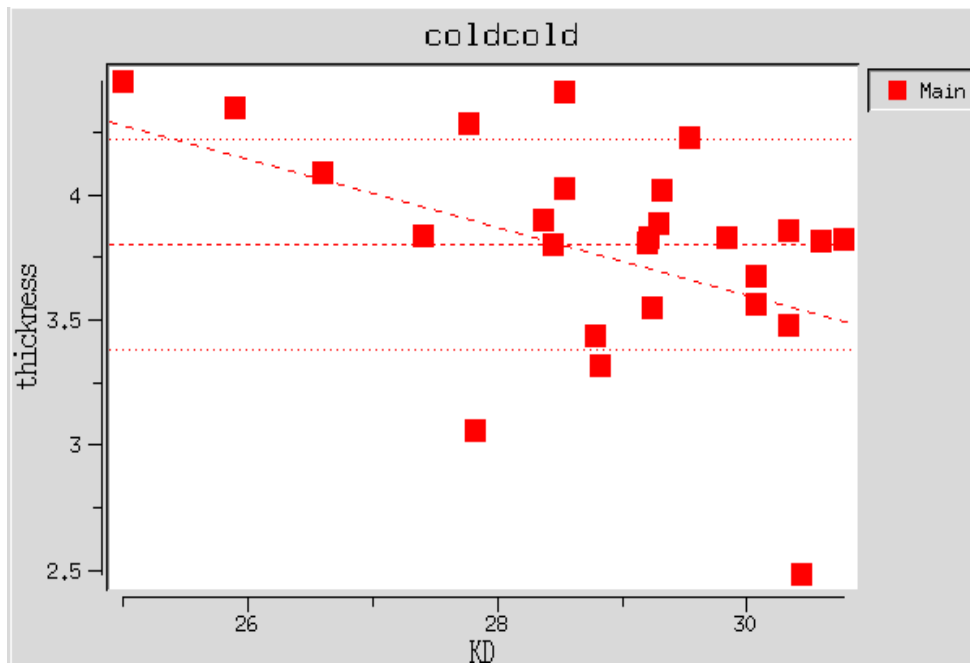
Signifikante funn fra analysene er oppsummert i tabell 3. Analysene i Qdec viste signifikante cluster i venstre hemisfære for kuldedeteksjon, i området entorhinal korteks ( $T = -2,635$ ,  $n = 25$ ,  $p < .05$ ), med størrelse på  $1100.35\text{mm}^2$  og maks signal i temporal pol. I tillegg ble det funnet signifikante cluster i rostral anterior cingulate korteks ( $T = -2.622$ ,  $n = 25$ ,  $p < .05$ ) med størrelse på  $1122.50\text{mm}^2$ . Analysen viste en negativ korrelasjon mellom regionene og kuldedeteksjon, for høyre og venstre hånd. Det vil si at individer som var mer sensitiv for kulde (tidlig deteksjon), hadde tynnere korteks i områdene entorhinal korteks og rostral anterior cingulate korteks i venstre hemisfære. For kuldedeteksjon viste analysen signifikante cluster i høyre hemisfære i område medial orbitofrontal korteks ( $T = -3.148$ ,  $n = 25$ ,  $p < .05$ ), med størrelse på  $1093,7\text{mm}^2$ , og maks signal i lateral orbitofrontal korteks. Her var det også en negativ korrelasjon mellom kuldedeteksjon og kortikal tykkelse, som vil si at jo tidligere deteksjon av kulde, jo tynnere var korteks i området medial orbitofrontal korteks.



*Figur 1.* Signifikante clusterer for kuldedeteksjon i venstre hemisfære i entorhinal korteks og rostral anterior cingulate (rACC).



*Figur 2.* Signifikante clusterer for kuldedeteksjon i venstre hemisfære i rostral anterior cingulate (rACC).

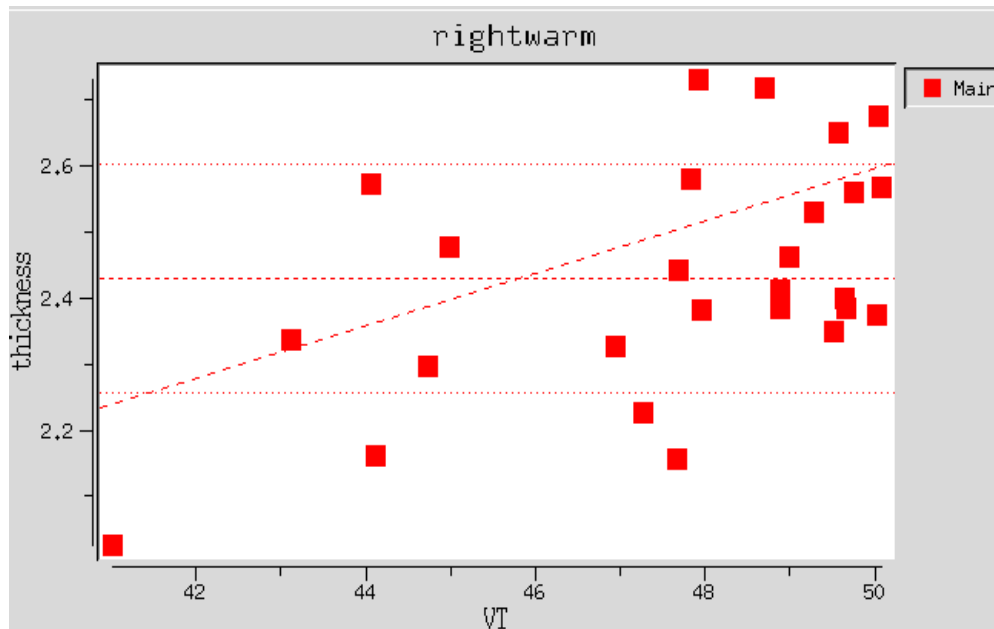


Figur 3. Signifikant negativ korrelasjon mellom kortikal tykkelse og kuldedeteksjon for rostral anterior cingulate (rACC).

Det ble også funnet signifikante cluster i høyre hemisfære for varmesmerte, i områdene pars orbitalis ( $t = 2.991$ ,  $n = 25$ ,  $p < .05$ ), med størrelse på  $83949\text{mm}^2$  og maks signal i pars operkularis og pars triangularis ( $T = 4.121$ ,  $n = 25$ ,  $p < .05$ ), med størrelse på  $29856\text{mm}^2$  og maks signal i rostral middle frontal korteks. Denne analysen viste en positiv korrelasjon mellom hjerneområdene og varmesmerte for høyre og venstre hånd. Dette vil si at de som hadde høyere terskel for varmesmerte (nærmere  $50^\circ\text{C}$ ), hadde tykkere korteks i områdene pars orbitalis og pars triangularis.



*Figur 3.* Signifikante clusterer for varmesmerte i høyre hemisfære. Gult er pars orbitalis og rødt er pars triangularis.



*Figur 4.* Signifikant positiv korrelasjon mellom tykkelse og varmesmerte i pars triangularis.

Tabell 3

*Kortikale regioner som er signifikant korrelert med termal deteksjon og smerteterskel*

| Region                                      | Talairach koordinater |       |       | Areal<br>(mm <sup>2</sup> ) | <i>t</i> | <i>p</i> |
|---|-----------------------|-------|-------|-----------------------------|----------|----------|
|   | x                     | y     | z     |                             |          |          |
| <i>Kuldedeteksjon</i>                       |                       |       |       |                             |          |          |
| Venstre Entorhinal korteks                  | -24,7                 | -15,3 | -26,4 | 1100,35                     | -2,635   | 0,019    |
| Venstre Rostrale anterior cingulate korteks | -2,7                  | 31,9  | 2,5   | 1022,5                      | -2,622   | 0,0282   |
| Høyre Mediale orbitofrontal korteks         | 10,2                  | 31,2  | -10,2 | 1093,07                     | -3,148   | 0,0186   |
| <i>Varmesmerte</i>                          |                       |       |       |                             |          |          |
| Høyre Pars Orbitalis                        | 48,2                  | 31,4  | -10,5 | 1470,26                     | 2,911    | 0,0022   |
| Høyre Pars Triangularis                     | 44,7                  | 33,6  | 4,2   | 1111,8                      | 4,121    | 0,0166   |

Det ble ikke funnet noen signifikante cluster for varmedeteksjon i høyre eller venstre hemisfære, eller for kuldesmerte, høyre eller venstre hemisfære. Det ble heller ikke funnet noen forskjell mellom menn og kvinner i analysen av korteks.

### Diskusjon

I denne studien forventet vi å finne korrelasjoner mellom smertesensitivitet og kortikal tykkelse. Vi forventet også å finne korrelasjoner mellom temperatursensitivitet og kortikal tykkelse i sensoriske områder.

Denne studien er foreløpig den andre studien som undersøker korrelater for grå substans i temperatur- og smertesensitivitet. Våre funn viste en relasjon mellom smerte, temperatursensitivitet og kortikal tykkelse i hjerneområder som er involvert i flere



temperatur- og smerterelaterte funksjoner. Resultatene våre viste både positive og negative korrelasjoner i ulike områder.

### **Hjerneområdene**

Resultatene viste signifikante negative korrelasjoner mellom clustere i entorhinal korteks og kuldedeteksjon målt ved QST. Entorhinal korteks er en del av den mediale temporale loben, som også består av områdene hippocampus, perirhinal korteks og parahippocampal korteks. Den mediale temporale loben er lokalisert under den laterale fissur, og aktivering i dette området er knyttet til flere funksjoner av hukommelse (eks. deklarativ hukommelse, semantisk hukommelse og episodiske minner) (Bear, Connors & Paradiso, 2016). Området entorhinal korteks er assosiert med lukt og lokalisasjon gjennom sin forbindelse til hippocampus, samt sosial og emosjonell prosessering via forbindelsene til amygdala (Brodal, 2013).

Rollen mediale temporale strukturer spiller i fryktbetinging har gitt forskere en antagelse om at nevroner i disse strukturene kan respondere på smertefulle stimuli. I en studie av Liu et al. (2009) ble det funnet at selektiv stimulering av kutane nociceptorer via smertefull laserstimulering førte til aktivering av mediale temporale strukturer. Ut i fra denne studien antok de at disse strukturene kunne være involvert i assosiativ læring som produserer angst knyttet til smerte.

Videre fant vi negative korrelasjoner mellom kuldedeteksjon og kortikal tykkelse i rostral anterior cingulate korteks. Denne strukturen er en del av området gyrus cinguli, som regnes med til det limbiske system og er et område som er viktig for organisering og igangsetting av ulike typer målrettet atferd (Devinski, Morell & Vogt, 1995). Gyrus cinguli ser ut til å bestå av flere understrukturer som har ulike funksjonelle egenskaper (Vogt, 2005). Man kan ofte skille mellom en rostral substruktur av ACC som har mest med affekt å gjøre, og en kaudal del som er assosiert med kognitiv prosessering, men disse forskjellene er ikke

absolutte. I delen av ACC som er mest knyttet til affekt inngår Brodmanns område 25, 33 og den rostrale delen, 24, som har tette forbindelser med amaygdala og periakveduktal grå substans (PAG), samt til motoriske områder i hjernebarken. Denne delen av ACC er assosiert med regulering av autonome og endokrine funksjoner og er involvert i blant annet betinget emosjonell læring og motivasjon (Kwan, Crawley, Mikulis, & Davis, 2000). Den kognitive delen inkluderer kaudalt område 24 og 32, og er involvert i motoriske prosesser og nociceptive responser (Devinsky et al., 1995). Det er antatt at ACC er involvert i smerte, ved at den affektive delen modulerer autonom aktivitet og indre emosjonelle responser, mens den kognitive delen er involvert i motorisk aktivitet og responser til smertefulle stimuli (Devinsky et al., 1995). Den dorsale delen av ACC har vist seg å være involvert i smerteaffekt hos normale forsøkspersoner (Apkarian et al., 2001). I dette området har man også sett redusert aktivering ved kroniske smertetilstander (Apkarian et al., 2004). Da vi i denne studien fant negative korrelasjoner mellom kuldedeteksjon og tykkelse i dette området, kan våre funn indikere at individer med høy temperatursensitivitet har tynnere korteks i rostrale deler av ACC.

I høyre hemisfære ble det funnet signifikante clusterer for kuldedeteksjon i mediale orbitofrontale korteks. Den primære orbitofrontale korteks dekker den ventrale overflate av prefrontale deler av hjernen. Informasjon som behandles i orbitofrontal korteks kan, ifølge forskning, betegnes som stimulus-forsterket assosiativ læring, som er en type læring som typisk er involvert i emosjoner (Kringelbach & Rolls, 2004). Flere deler av prefrontal korteks viser aktivering i relasjon til emosjoner, og ved skader ser man ofte emosjonelle forstyrrelser (Rolls, 2004). Dette særlig i den orbitale delen og de tilgrensede ventromediale områdene. Disse områdene har også tette forbindelser med amygdala, et område kjent for å spille en viktig rolle i fryktbetinging (LeDoux, 2003).

Orbitofrontale områder er også blitt knyttet til lukt og sekundær visuell prosessering. I forhold til smerte ser mediale deler av prefrontal korteks (mPFC) og OFC ut til å være involvert i smerterelatert frykt og angst (Ochsner et al., 2006). mPFC har vært knyttet til angst i forbindelse med forventning av smerte (Simpson et al., 2001), mens aktivering i OFC har blitt funnet i forbindelse med frykt for smerte. I tillegg har man sett reduserte fryktreaksjoner hos pasienter med lesjoner i OFC (Beer et al., 2003). Nyere studier har også vist at prefrontal korteks er involvert i kronisk smerte (Apkarian et al., 2004), ved at man ser atrofi i disse områdene hos pasienter med kroniske smertetilstander. Det foreligger en antagelse om at atrofi som er observert i dorsolateral prefrontal korteks i kroniske smertetilstander forstyrrer signaler til orbitofrontal korteks som er involvert i negativ affekt i forbindelse med smerte (Apkarian et al., 2004).

For betingelsen varmesmerte fant vi i denne studien signifikante clusterer i høyre hemisfære i områdene pars orbitalis og pars triangularis. Disse områdene inngår i inferior frontal gyrus, som ligger i den laterale overflate av frontallappen. Denne strukturen antas å være involvert i inhibering og eksekutiv kontroll (Hampshire et al., 2003). Pars triangularis er også en struktur som inngår i Brocas område, et område i hjernen som er assosiert med språkproduksjon (Foundas et al., 1998). Til nå er det ingen studier som har funnet en sammenheng mellom inferior frontal gyrus og smerte. Etersom dette området er knyttet til eksekutive funksjoner, kan det være at de signifikante clusterne vi finner i dette området kan ha sammenheng med beslutningstaking, heller enn selve opplevelsen eller prosesseringen av smerte. Forsøksdeltagerne skulle trykke på en knapp dersom de opplevde varme som smertefullt, og det kan være at denne beslutningen om å trykke/ikke trykke bidrar til signifikante funn i dette området. Da korrelasjonen mellom rapportert smerte og tykkelse i disse områdene er sterk, er det derimot mer rimelig å anta at de signifikante clusterne er knyttet til smerte.

Resultat fra Erpelding et al. (2012) sin studie viste signifikante positive korrelasjoner mellom kuldedeteksjon og kortikal tykkelse i venstre somatosensorisk korteks (S1) og høyre paracental lobule (PCL). Videre viste resultatene negative korrelasjoner mellom deteksjonsterskel for kulde og kortekstykkelse i Brodmanns område 1, i S1, og positive korrelasjoner mellom deteksjonsterskel og tykkelse i anterior midcingulate korteks. For kuldesmerte ble det funnet positive korrelasjoner i høyre ventrolaterale S1. Det ble også funnet signifikante negative korrelasjoner mellom varmesmerte og kortekstykkelse i venstre S1, posterior midcingulate korteks og høyre orbitofrontal korteks.

Sammenlignet med funn fra vår studie fant Erpelding et al. (2012) ulike signifikante cluster i korteks knyttet til deteksjon og smerte. Våre resultater indikerer derimot, på samme måte som Erpelding et al. (2012), at lav terskel både for deteksjon og smerte er knyttet til tynnere korteks i ulike temperatur- og smerterelaterte hjerneområder. Videre var analysene i studien til Erpelding et al. (2012) begrenset til å dekke primære smerteområder, som S1, S2, paracentral lobule, ACC, insula og PFC, mens våre analyser undersøkte hele korteks. Ved å definere områder for analyse av korteks på forhånd, kan det være at funn fra Erpelding et al. kan ha type-I feil. Dette fordi man får færre sammenligninger på mindre data, og sannsynlighet for falsk positiv øker. Ved å analysere hele korteks, reduseres sannsynligheten for type-I feil.

### **Aktivering og funksjon**

Andre studier har funnet aktiveringsmønstre i korteks som til dels samsvarer med vår studie av kortikal tykkelse. I en studie av Coghill et al. (2003) undersøkte de korrelater for den bevisste opplevelse av smerte og fant mer frekvente mønstre av aktivering i ACC, S1 og PFC hos individer som var mer sensitiv til smerte. Ifølge denne studien var interindividuell aktivering i S1 knyttet til tidlig prosessering av lokalisering av smerte, mens individuelle forskjeller i aktivering i den kaudale delen av ACC var knyttet til motivasjon og målrettet

atferd. I fremre del av ACC ble aktivering knyttet til de mer affektive komponentene av smerte, da tidligere studier har vist at aktivering i anteriore deler av ACC er assosiert med negativ emosjonell valens i smerteopplevelsen (Vogt, 2005). Individuelle forskjeller i aktivering av PFC ble funnet i laterale deler av frontallappen, og områder i denne regionen har tidligere blitt satt i sammenheng med opplevd smerteintensitet. Videre er aktivering i denne regionen assosiert med å spille en viktig rolle i arbeidsminne, affekt og oppmerksomhet (Coghill, Gilron & Iadarola, 2001). Knyttet til funn fra den aktuelle studien, oppnår vi lignende resultater, men da knyttet til tykkelse i korteks og ikke aktivering av ulike nettverk i ACC og PFC. Vi finner signifikante korrelasjoner mellom deteksjon/smerte og rACC, samt i prefrontale områder som mOFC, pars orbitalis og pars triangularis.

Jensen et al. (2015) ønsket å undersøke nevralt korrelater for individuelle forskjeller i smerte hos friske individer og personer med kronisk smerte. Gjennom en meta-analyse av 183 individuelle smertestudier kom de fram til at aktivering i regionene insula og ACC var sentrale for persepsjon av smerte og smerteprosessering hos friske og pasienter med kroniske smerter.

Apkarian et al. (2005) undersøkte aktivering i hjerneregioner knyttet til akutt og kronisk smerte og fant lignende resultater som Jensen et al. (2015). Funnene indikerte at opplevd smerte gir tidlig aktivering i S2 og insula, regioner som spiller en viktig rolle i diskriminering av sensorisk informasjon om smerte. Det ble også vist aktivering i cingulate gyros, noe som knyttes til affektive og emosjonelle responser på smerte.

I alle disse studiene ble det funnet aktivering i områdene S1, insula, ACC og PFC, noe som også er funnet i andre studier på nevralt korrelater for smerte (Wager et al., 2013; Treede, Kenshalo, Gracely & Jones, 1999). I vår studie fant vi korrelasjoner mellom tykkelse i ACC (rACC) og i prefrontale områder (mOFC, inferior frontal gyros) og deteksjon/smerte, men ingen signifikant korrelasjon mellom deteksjon/smerte og tykkelse i insula og S1.



Hvorfor vi ikke finner noen signifikante korrelasjoner mellom deteksjon/smerter og disse områdene er uvisst, men det kan tenkes at vårt utvalg er for lite til å finne noen signifikante clusterer i de primære sensoriske smerteområdene. Med lite utvalg er det færre sammenligninger mellom smerterapport og tykkelse, noe som gir et svakere analysegrunnlag for vurdering av signifikante clusterer. Vi har også benyttet Monte Carlo-metoden i de statistiske analysene, noe som kan medføre at vi overser signifikante funn i områder der det er signifikante clusterer (type II-feil).

I en studie av Ochsner et al. (2005) undersøkte de nevralt korrelater for individuelle forskjeller i engstelse knyttet til smertefulle sanseopplevelser og frykt for ulike typer fysisk smerte. Funn fra denne studien indikerte signifikant sammenheng mellom skårer på Fear of Pain Questionnaire (FPQ) og aktivering i områdene anterior og posterior cingulate korteks. Anterior cingulate korteks assosieres i denne studien med smerte og smerteaffekt, mens posteriore deler av cingulate korteks knyttes til evaluering av valens i eksterne og potensielt truende stimuli. Videre fant de aktivering i orbitofrontal korteks knyttet til evaluering og/eller regulering av mulige smertefulle responser hos individer med høy skåre på FPQ. Funn Ochsner et al (2005) sin studie viser aktivering i noen av de samme regionene som vi finner signifikante clusterer i. Dette kan gi indikasjon på at de signifikante clusterne vi finner i frontale områder og cingulate korteks kan være knyttet til mer affektive responser i smerteopplevelsen.

### **Kortekstykkelser og smerte**

Fra et funksjonelt perspektiv kan man si at tykkere kortikal grå substans kan være relatert til deteksjon, prosessering og modulering av termale stimuli, både under og over smerteterskel. Per dags dato er det biologiske grunnlaget for variabilitet i grå substans i hjernen uvisst, men studier har vist at denne variabiliteten kan skyldes forskjeller i cellevolum, synaptisk densitet eller blodgjennomstrømning (Erpelding et al., 2012; May,

2008). I tillegg er det funnet evidens for at pasienter med kronisk smerte har strukturelle forandringer i smertereioner (Apkarian et al., 2004).

Andre studier har funnet sammenheng mellom tilstedeværelse av smertetilstander og atypisk kortikal tykkelse (Schwedt & Chong, 2014). Det er en mulighet for at atypisk kortikal tykkelse i smertesensoriske og smertemodulerende områder bestemmer sensitiviteten individer har til somatosensorisk stimuli og dermed predisponerer individers smerteperspsjon i form av smerteterskel, smerteintensitet og/eller smerteubehag. Alternativt kan det være at langvarig eller økt eksponering for smerte fører til forandringer i kortikal tykkelse. En studie som støtter denne påstanden, er en longitudinell studie gjort av Teutsch, Herken, Bingel, Schoell & May (2008) som viste at repeterte smertestimuleringer over åtte dager førte til reversible forandringer i volum av grå substans i somatosensorisk korteks, middle cingulate korteks og parietallappen. Andre studier har demonstrert at atypisk volum av grå substans hos smertepasienter normaliseres etter behandling (Gwilym et al., 2010). I en studie av May (2008) ble det illustrert en sammenheng mellom kroniske smertetilstander og strukturelle endringer i grå substans i cingulate cortex, orbitofrontal korteks, insula, og dorsale deler av pons. Spørsmålet er om disse endringene er en konsekvens av eller årsak til smertetilstanden. Det kan tenkes at de strukturelle endringene kommer sekundært for smertetilstanden, da enkelte studier har observert en korrelasjon mellom varighet av smerte og reduksjon i grå substans (May, 2008). Det er likevel mye forskning som gjenstår for å svar på slike spørsmål, men ved å kartlegge normale variasjoner i grå substans, vil man kunne komme nærmere en forståelse av individuell variasjon i kortikal tykkelse både i normalpopulasjonen og i kroniske smertetilstander.

### **Begrensninger**

Denne studien har flere begrensninger. Først og fremst er utvalget lite, noe som svekker den statistiske styrken og har konsekvenser for generaliserbarheten av funnene.

Videre har vi benyttet QST som metode for smertestimulering, som kun baserer seg på varme- og kuldestimuleringer fra en termode. Vi har dermed ikke undersøkt andre former for smerte knyttet opp mot kortikal tykkelse. Eksempelvis kan man benytte Cold Pressor Test (CPT), noe som er et verktøy for smertestimulering som ofte har blitt brukt i klinisk sammenheng og i forskning (Chen, Dworkin, Haug & Gehrig, 1989). I studien til Erpelding et al. (2012) ble områder for analyse av korteks predefinert til områder som tidligere har blitt knyttet til sensorisk prosessering, smerte og smertemodulering, samt affektiv og kognitiv kontroll. Da denne studien undersøker det samme som studien til Erpelding et al. (2012), ville det vært relevant å gjennomføre de samme analysene for å undersøke om vi oppnår lignende resultater.

### **Konklusjon**

I denne studien fant vi signifikante korrelasjoner mellom termal kuldeterskel og kortikal tykkelse i den mediale temporallappen, rostrale deler av anterior cingulate korteks og medial orbitofrontal korteks. Vi fant også signifikante korrelasjoner mellom smerteterskel for varme og tykkelse i frontale områder (inferior frontal gyrus). Funn fra denne studien bidrar til økt forståelse av den nevralt basis for smerte i kortikale regioner. Grunnforskning på nevralt korrelater for smerte er viktig fordi det kan bidra til bredere forståelse av smertetilstander og nevralt aktiveringsmønstre hos smertepasienter. Eksempelvis kan identifikasjon av den nevralt basis for smerte være nyttig i situasjoner der pasienter selv ikke er i stand til å kommunisere smerte eller i situasjoner der selvrappotering av smerte kan være suspekt. Det kan også bidra til å identifisere nevrologiske forstyrrelser som ligger til grunn for predisposisjoner til kroniske smerter.

Utover dette er bruk av QST som metode for smertestimulering viktig i forskning fordi det bidrar til bedre metodisk forståelse av prosedyren og gir muligheter for mer konsekvent bruk av metoden i klinisk sammenheng.

Da denne studien har et lite utvalg, bør videre forskning fokusere på å inkludere et større utvalg for å oppnå mer reliable og valide resultater. Bruk av QST i videre forskning på kortikal tykkelse og smertesensitivitet vil også være nyttig, da denne metodikken brukes mer og mer i klinisk sammenheng og vil derfor kunne øke grunnforskningens relevans for klinisk anvendelse. I forhold til forskning på kortikal tykkelse/grå substans vil økt forståelse av normal variasjon kunne gi et bedre grunnlag for å forstå mekanismer i kroniske smertetilstander. Fordi det ikke er et en til én forhold mellom kortikal tykkelse og funksjon, kan det være en utfordring å si noe om hva som ligger til grunn for patologi og hva som er normal variasjon. Økt kunnskap om sammenheng mellom kortikal tykkelse og smertesensitivitet vil derfor være ett skritt i riktig retning for å få svar på slike spørsmål.

## Referanser

- Apkarian, A. V., Thomas, P. S., Krauss, B. R., & Szeverenyi, N. M. (2001). Prefrontal cortical hyperactivity in patients with sympathetically mediated chronic pain. *Neuroscience letters*, *311*(3), 193-197.
- 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. *European journal of pain*, *9*(4), 463-463.
- Apkarian, A. V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2004). Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience*, *24*(46), 10410-10415.
- Beer, J. S., Heerey, E. A., Keltner, D., Scabini, D., & Knight, R. T. (2003). The regulatory function of self-conscious emotion: insights from patients with orbitofrontal damage. *Journal of personality and social psychology*, *85*(4), 594.
- Bosnes, O. (2003). Tidsskrift for Norsk psykologforening - Norsk versjon av Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence: Hvor godt er samsvaret mellom WASI og norsk versjon av Wechsler Adult Intelligence Scale-III? Retrieved April 18, 2017, from [http://www.psykologtidsskriftet.no/index.php?seks\\_id=81681&a=2](http://www.psykologtidsskriftet.no/index.php?seks_id=81681&a=2)
- Brodal, P. (2013). *Sentralnervesystemet*. Universitetsforlaget.
- Chen, A. C., Dworkin, S. F., Haug, J., & Gehrig, J. (1989). Topographic brain measures of human pain and pain responsivity. *Pain*, *37*(2), 129-141.
- Coghill, R. C., Gilron, I., & Iadarola, M. J. (2001). Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *Journal of Neurophysiology*, *85*(6), 2602-2612.

- Coghill, R. C., & Eisenach, J. (2003). Individual differences in pain sensitivity: implications for treatment decisions. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, *98*(6), 1312–1314.
- Coghill, R. C., McHaffie, J. G., & Yen, Y.-F. (2003). Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(14), 8538–8542.
- Choi, Y. Y., Shamosh, N. A., Cho, S. H., DeYoung, C. G., Lee, M. J., Lee, J. M., ... & Lee, K. H. (2008). Multiple bases of human intelligence revealed by cortical thickness and neural activation. *Journal of Neuroscience*, *28*(41), 10323-10329.
- Deary, I. J., Penke, L., & Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(3), 201–211.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan executive function system: Technical manual*. Psychological Corporation.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118*(1), 279–306.
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., ... Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, *14*(1), 135–143.  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013>
- Dyck, P. J., Edwards, R. R., Freeman, R., Gracely, R., Haanpaa, M. H., Hansson, P., ... others. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*, *154*, 1807–1819.
- Erpelding, N., Moayed, M., & Davis, K. D. (2012). Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *PAIN®*, *153*(8), 1602–1609.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, *62*(2), 774–781.

- Foundas, A. L., Eure, K. F., Luevano, L. F., & Weinberger, D. R. (1998). MRI asymmetries of Broca's area: the pars triangularis and pars opercularis. *Brain and Language*, *64*(3), 282–296.
- Geisser, M. E., Robinson, M. E., & Pickren, W. E. (1993). Differences in cognitive coping strategies among pain-sensitive and pain-tolerant individuals on the cold-pressor test. *Behavior Therapy*, *23*(1), 31–41.
- Green, B. G., & Akirav, C. (2007). Individual differences in temperature perception: evidence of common processing of sensation intensity of warmth and cold. *Somatosensory & Motor Research*, *24*(1–2), 71–84.
- Gwilym, S. E., Filippini, N., Douaud, G., Carr, A. J., & Tracey, I. (2010). Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: A longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis & Rheumatism*, *62*(10), 2930–2940.
- Hampshire, A., Chamberlain, S. R., Monti, M. M., Duncan, J., & Owen, A. M. (2010). The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control. *Neuroimage*, *50*(3), 1313–1319.
- Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., ... others. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*, *32*(1), 180–194.
- Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, *131*(1), 199–208.
- Jensen, K. B., Regenbogen, C., Ohse, M. C., Frasnelli, J., Freiherr, J., & Lundström, J. N. (2016). Brain activations during pain: a neuroimaging meta-analysis of patients with pain and healthy controls. *Pain*, *157*(6), 1279–1286.

- Khan, H. S., & Stroman, P. W. (2015). Inter-individual differences in pain processing investigated by functional magnetic resonance imaging of the brainstem and spinal cord. *Neuroscience*, *307*, 231–241.
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, *72*(5), 341–372.
- Kwan, C. L., Crawley, A. P., Mikulis, D. J., & Davis, K. D. (2000). An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*, *85*(3), 359–374.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and molecular neurobiology*, *23*(4-5), 727-738.
- Liu, C. C., Ohara, S., Franaszczuk, P., Zagzoog, N., Gallagher, M., & Lenz, F. A. (2010). Painful stimuli evoke potentials recorded from the medial temporal lobe in humans. *Neuroscience*, *165*(4), 1402-1411.
- Luders, E., Narr, K. L., Thompson, P. M., Rex, D. E., Woods, R. P., DeLuca, H., ... Toga, A. W. (2006). Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Human Brain Mapping*, *27*(4), 314–324.
- Manard, M., François, S., Salmon, E., Collette, F., & Bahri, M. A. (2014). Executive function and grey matter atrophy in healthy aging: A voxel-based morphometry analysis. *Front Hum Neurosci*.
- May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *PAIN®*, *137*(1), 7–15.
- Narr, K. L., Woods, R. P., Thompson, P. M., Szeszko, P., Robinson, D., Dimtcheva, T., ... & Bilder, R. M. (2007). Relationships between IQ and regional cortical gray matter thickness in healthy adults. *Cerebral cortex*, *17*(9), 2163-2171.



- Nielsen, C. S., Price, D. D., Vassend, O., Stubhaug, A., & Harris, J. R. (2005). Characterizing individual differences in heat-pain sensitivity. *Pain, 119*(1), 65–74.
- Ochsner, K. N., Ludlow, D. H., Knierim, K., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G. C., & Mackey, S. C. (2006). Neural correlates of individual differences in pain-related fear and anxiety. *Pain, 120*(1), 69–77.
- Petzke, F., Clauw, D. J., Ambrose, K., Khine, A., & Gracely, R. H. (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain, 105*(3), 403–413.
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition, 55*(1), 11–29.
- Schwedt, T. J., & Chong, C. D. (2014). Correlations between brain cortical thickness and cutaneous pain thresholds are atypical in adults with migraine. *PloS One, 9*(6), e99791.
- Seminowicz, D. A., & Davis, K. D. (2006). Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain, 120*(3), 297–306.
- Simpson, J. R., Drevets, W. C., Snyder, A. Z., Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 98*(2), 688-693.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., ... & Niazy, R. K. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage, 23*, S208-S219.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *Journal of Neuroscience, 24*(38), 8223-8231.
- Teutsch, S., Herken, W., Bingel, U., Schoell, E., & May, A. (2008). Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage, 42*(2), 845-849.

- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, *79*(2), 105-111.
- Tustison, N. J., Cook, P. A., Klein, A., Song, G., Das, S. R., Duda, J. T., ... others. (2014). Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage*, *99*, 166–179.
- Vogt, B. A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(7), 533–544.
- Vollert, J., Mainka, T., Baron, R., Enax-Krumova, E. K., Hüllemann, P., Maier, C., ... Treede, R.-D. (2015). Quality assurance for Quantitative Sensory Testing laboratories: development and validation of an automated evaluation tool for the analysis of declared healthy samples. *Pain*, *156*(12), 2423–2430.
- Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C.-W., & Kross, E. (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *New England Journal of Medicine*, *368*(15), 1388–1397.
- Walhovd, K. B., Storsve, A. B., Westlye, L. T., Drevon, C. A., & Fjell, A. M. (2014). Blood markers of fatty acids and vitamin D, cardiovascular measures, body mass index, and physical activity relate to longitudinal cortical thinning in normal aging. *Neurobiology of Aging*, *35*(5), 1055–1064.
- Wechsler, D. (1999). *Manual for the Wechsler Abbreviated Intelligence Scale (WASI)*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Wong, K.-P. (2005). Medical Image Segmentation: Methods and Applications in Functional Imaging. In J. S. Suri, D. L. Wilson, & S. Laxminarayan (Eds.), *Handbook of Biomedical Image Analysis* (pp. 111–182). Springer US. [https://doi.org/10.1007/0-306-48606-7\\_3](https://doi.org/10.1007/0-306-48606-7_3)

## Appendiks A



## FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET

**EFFEKTER AV NYERE BEHANDLING VED KOMPLEKST REGIONALT SMERTESYNDROM**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en kontrollgruppe for et forskningsprosjekt som undersøker ulike effekter av en behandling for en kronisk smertetilstand kalt Komplekst Regionalt Smertesyndrom (KRS). I dette prosjektet vil vi undersøke forskjellene mellom friske og pasienter med KRS i hvordan hjernen bearbeider smerte, og hvordan kognitive funksjoner påvirkes av å ha kroniske smerter.

**HVA INNEBÆRER PROSJEKTET?**

Om du samtykker i å delta, vil du bli bedt om å gjennomgå en sanseundersøkelse av huden, hukommelses- og konsentrasjonstest og en MR undersøkelse av hjernen.

Sanseundersøkelsen innebærer at du skal rapportere når du kjenner forskjell på varmefølelse og når denne følelsen går over til å bli smertefull. Dette er ikke forbundet med risiko for hudskader, men

Hukommelses- og konsentrasjonstestene gjennomføres ved å gjøre skrivebordsoppgaver med penn og papir, samt muntlige tester.

For å kunne avdekke langtidseffekter av behandlingen vil vi etter 6 måneder igjen foreta sanseundersøkelse, hukommelses- og konsentrasjonstest test og MR undersøkelse av hjernen. Du vil bli kontaktet av prosjektmedarbeiderne for nærmere avtale om tidspunkt. Resultatene fra MR undersøkelsen vil kun bli benyttet til forskning. Bildene egner seg ikke for diagnostikk, men bildene blir vurdert av nevroradiolog.

Samlet sett varer undersøkelsene i ca. 2 timer. Tidsbruk og utgifter i forbindelse med deltakelse kompenseres med Gavekort på 600,-.

**EKSKLUDERING**

Dersom du oppfyller noen av de følgende kriteriene, har du ikke mulighet til å delta i kontrollgruppen for dette eksperimentet; Har ICD/pacemaker, metallimplantater, store tatoveringer, er gravid, har tidligere hatt alvorlig fysisk eller psykisk sykdom eller vært operert for hodeskade.

#### MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Det foreligger ingen kjent risiko med MR-undersøkelsen, men det kan oppleves ubehagelig å ligge stille på ryggen i 30 minutter. Hukommelses- og konsentrasjonstester kan av enkelte oppleves som slitsomme.

#### FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE SITT SAMTYKKE

Det er frivillig å bli med i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Dersom du ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte professor Gunnvald Kvarstein, Smerteavdelingen UNN, telefon 07766 eller via e post: [Gunnvald.Kvarstein@unn.no](mailto:Gunnvald.Kvarstein@unn.no) eller overlege Lena Danielsson Smerteavdelingen UNN, telefon 07766 eller via e post: [Lena.Danielsson@unn.no](mailto:Lena.Danielsson@unn.no). I forbindelse med praktiske spørsmål vedrørende oppmøte og timeavtaler, ta kontakt med psykologstudent Henriette Michalsen, epost : [hmichalsen@gmail.com](mailto:hmichalsen@gmail.com).

#### HVA SKJER MED INFORMASJONEN OM DEG?

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert.

Prosjektleder har ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet og at opplysninger om deg blir behandlet på en sikker måte. Opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger, og kun en tallkode knytter navnet ditt til helseopplysningene.

Informasjon om deg vil bli anonymisert eller slettet senest fem år etter prosjektslutt.

FORSIKRING

Du vil være forsikret gjennom vanlig pasientskadeerstatning.

OPPFØLGINGSPROSJEKT

Vi ber også om samtykke til å kontakte deg i en eventuell oppfølgingsstudie innen 31.12.2025.

GODKJENNING

Prosjektet er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, saksnummer 2014/1671.

SAMTYKKE TIL DELTAKELSE I PROSJEKTET

JEG ER VILLIG TIL Å DELTA I PROSJEKTET

---

Sted og dato

Deltakers signatur

---

Deltakers navn med trykte bokstaver

---