

# Mekanismer i placebo smertelindring

Et eksperimentelt studium på mennesker

5. årsoppgave i stadium IV – medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Av

Cecilie Bendiksen, kull 97  
Kristine E. Andreassen, kull 97

**Veileder**

Oddmund Johansen  
Førsteamanuensis dr.med. UNN

Tromsø, august 2002



## INNHALDSFORTEGNELSE

	Side
1. Forord	3
2. Resymè	4
3. Innledning	5
4. Metode	9
5. Resultater	13
6. Figurer	15
7. Diskusjon	17
8. Referanser	20
9. Vedlegg	

## 1. FORORD

Vi presenterer her vårt første forskningsprosjekt. Det har vært mye arbeid og en del frustrasjoner. En utfordring har vært å få tak i 60 frivillige unge menn som ville utsette seg selv for smertestimuli. Prosessen har vært lærerik og har gitt oss et godt innblikk i hvordan en forskers hverdag er.

Vi takker vår eminente veileder Oddmund Johansen, som alltid er blid, positiv og tilgjengelig for spørsmål. Takker også Magne Arve Flaten ved institutt for psykologi for hans medvirkning i prosjektet, sykepleierne ved klinisk forskningspost UNN for deres profesjonelle holdning og utholdenhet. Og Jan Brox og Jorunn Eikrem med stab for analysering av blodprøvene. Vi retter også en stor takk til alle våre forsøkspersoner!

## 2. RESYME

I vårt forsøk var målet å få fram en placebo-respons hos smertestimulerte forsøkspersoner og undersøke om betaendorfinnivå målt i perifert blod var høyere hos placebogrupper enn hos øvrige forsøkspersoner. I tillegg ønsket vi å undersøke om induisert smerte/stress påvirket utskillelsen av betaendorfin. Vi hadde 60 friske, frivillige forsøkspersoner som var inndelt tre grupper (placebo, nocebo og kontrollgruppe). Alle gruppene ble påført ischemisk smerte og måtte angi smertenivå på numerisk skala gradert 1-10. Ved smerte lik sju fikk to av gruppene informasjon om injeksjon av smertestillende (placebo) eller smerteøkende (nocebo) substrat. En tredje gruppe fikk ingen informasjon og ingen injeksjon (kontroll-gruppe). Smerterapportering og blodprøvetaking ble gjort hvert 5. minutt etter smerte lik sju til avsluttet forsøk, samt 5 minutter etter avsluttet forsøk.

### Resultat:

Smerten økte i alle grupper, men var signifikant lavere i placebogrupper 15 minutter etter injeksjon av substrat sammenliknet med de to andre gruppene. Cortisol økte signifikant i alle gruppene. 15 minutter etter injeksjon av substrat var cortisolnivået signifikant høyere i nocebogrupper enn i placebo- og kontrollgruppen. Sirkulerende betaendorfin økte i alle gruppene etter smerteinduksjon, uten at det var signifikante forskjeller mellom gruppene.

### Konklusjon:

Vi oppnådde en placeborespons i placebogrupper 15 minutter etter injeksjon. Det var en signifikant økning av betaendorfinnivå i alle gruppene, men ingen signifikant forskjell i sirkulerende betaendorfinnivå mellom gruppene. Dette kan tyde på at perifert sirkulerende betaendorfin ikke

har så stor betydning for placeboresponsen som enkelte tidligere forskere har antatt. Vi kan ut fra dette forsøket ikke si noe om hvor stor betydning sentralt virkende opioider har i placebo analgesi.

### 3. INNLEDNING

En del forskning har tidligere vært gjort innen emnet endogene opiateres rolle i placebo smertelindring. Placebo analgesi vil si at administrasjon av et substrat som er kjent ikke-analgetisk virker smertelindrende når forsøkspersonen får beskjed om at det er et smertestillende substrat (6).

Informasjon om at en substans er smertestillende skaper forventning om reduksjon av smertenivå (9). Dette har vært forklart med frigjøring av endogene opioider, som igjen reduserer smerteopplevelsen. Ut fra dette har man tenkt at forventning medierer endorfin frigjøring, sannsynligvis sammen med en rekke andre faktorer(10,11). Placebo analgesi induert av verbal informasjon kan reverseres fullstendig (12) eller delvis av injeksjon av opioid antagonist naltrexone (2,4).

I tillegg til placeboeffekten som virker smertesenkende kan man også få fram en noceboeffekt som virker smerteøkende. Noceboeffekten oppnår man når administrasjon av et substrat som er kjent ikke-smerteøkende virker smerteøkende når FP får beskjed om at det er et smerteøkende substrat (6).

Vi har opioidreseptorer  $\mu$ ,  $\kappa$  og  $\delta$  distribuert i sentralnervesystemet. For eksempel er  $\mu$  reseptorer tilstede i cortex, amygdala, hippocampus, thalamus, mesencephalon, pons, og medulla.  $\kappa$ -reseptorer er likt distribuert, men finnes også i hypothalamus.  $\delta$ -reseptoren er ikke like utbredt, men finnes i telencephalon og medulla. Alle de tre reseptorene medierer analgesi. Endogene ligander for opioidreseptorer inkluderer enkefalin (for  $\delta$ -reseptorer), dynorfiner ( $\kappa$ -reseptorer), og endorfiner. (7) Opioidreseptorer har også blitt identifisert i

perifert vev og opioider administrert lokalt har vist seg å ha analgetisk effekt. (8)

Bakgrunn for valg av oppgave var at vi ønsket å se litt nærmere på følgende problemstillinger:

- 1) "Vil informasjon om at et administrert legemiddel virker smertelindrende/økende føre til en placebo/nocebo respons hos forsøkspersonene"
- 2) "Vil informasjon om at et administrert legemiddel virker smertelindrende/smerteøkende påvirke utskillelsen av betaendorfiner" og
- 3) "Vil induert smerte påvirke utskillelsen av betaendorfiner".

Vi har tatt utgangspunkt i et forsøk gjort av Benedetti 1996 (4), og brukt en lignende forsøksprotokoll. Benedetti bygde forsøket på teorien om at hvis placebo analgesi medieres av opioider vil opioidresponsen blokkeres av opioidantagonisten naloxone, og forsterkes ved tilførsel av opioidsynergist (proglumide). Han inkluderte 340 frivillige i alderen 19-51 år, 154 menn og 186 kvinner. Forsøkspersonene ble inndelt i 12 grupper. Resultatene i forsøket støttet teorien hans.

Til forskjell fra Benedetti har vi valgt å måle endogent endorfinutslipp direkte, i form av perifert sirkulerende betaendorfin. Vi har også et mer beskjedent utvalg av forsøkspersoner som inndeles i 3 grupper (placebo-, nocebo- og kontrollgruppe), og har valgt å ha bare mannlige forsøkspersoner. Vi forventer å oppnå en placeborespons i placebogruppen og å finne et økt nivå av endorfiner i denne gruppen sammenliknet med nocebo- og kontrollgruppen. I tillegg forventer vi en økning av betaendorfin i alle gruppene pga. stresset ved smertestimuleringen.

Cortisol er en god indikator på stress (13), og har vist seg å øke etter induksjon av ischemisk smerte (14). Sirkulerende betaendorfin frigjøres også under stress. Betaendorfin og cortisol har samme forløpermolekyl, proopiomelanocortin (POMC), som finnes i sentralnervesystemet og i lymfocytter (15).

Som et mål på stressnivå hos forsøkspersonene målte vi derfor også cortisol-nivå i perifert blod.



## 4. METODE

### Forsøkspersonene :

61 frivillige menn mellom 19 og 30 år i god helse , som alle gav sitt skriftlige samtykke til å delta mot et honorar på 200 kr. To av forsøkspersonene måtte avbryte forsøket, tallmaterialet bygger derfor på verdier fra 59 forsøkspersoner.

### Helseundersøkelse/inklusionskriterier:

Obligatorisk helseundersøkelse før inklusjon av forsøkspersonene besto i anamnese, måling av blodtrykk og puls, samt auskultasjon av lunger og hjerte.

Bare normotensive menn (BT<140/90) uten tidligere eller nåværende alvorlig sykdom og som ikke brukte faste medisiner ble inkludert i studien.

Under helseundersøkelsen fikk forsøkspersonene se rommet hvor forsøket skulle foregå, samt at de ble forklart og vist prosedyrer og tekniske hjelpemiddel. Dette ble gjort for å minimalisere stress/engstelse som kan være en betydelig feilkilde.

### Godkjenning av forsøket:

Studien var på forhånd godkjent av Regionale komite for etikk innen medisinsk forskning helseregion V.

### Eksperimentet:

Studiet var dobbelt blind. Hverken sykepleierne som deltok eller forsøkspersonene var informert om studiens hensikt eller type medikament som ble brukt.

Alle forsøkene foregikk mellom klokka 0900 og 1300 for å redusere døgnvariasjon i beta-endorfin- og cortisol-nivå.

Forsøkspersonene spiste en standardisert frokost 2 timer før forsøket (VEDLEGG 1). Utenom dette skulle de ikke drikke noe annet enn vann, eller røyke/snuse de siste 12 timer før forsøket startet. Tidspunkt for testing var 0900, 1000, 1100 og 1200. Rommet hvor forsøkene ble utført var på avdeling for klinisk forskning Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN).

Inndeling av forsøkspersonene i 3 forskjellige grupper ble gjort randomisert. 61 konvolutter inneholdt lapper merket A, B eller C. Konvolutten til hver enkelt forsøksperson ble trukket av sykepleieren som deltok under forsøket.

Under selve forsøket var forsøkspersonen sengeliggende. Blodet ble presset ut av den ikke-dominante underarmen med en gummibandasje, og distalt på overarmen ble en BT-mansjett blåst opp til 200 mmHg. Deretter ble forsøkspersonen bedt om å presse sammen en håndtrener 12 ganger med 2. sek mellomrom i til sammen 24 sekunder. Så startet tidtakingen i selve forsøket, og det ble lagt en venflon på den dominante underarmen.

Hvert femte minutt gav forsøkspersonen muntlig rapport om smerte og ubehag på en numerisk skala (VEDLEGG 2) fra 0-10, der 10 betydde uutholdelig smerte og 0 ingen smerte. Forsøkspersonen rapporterte også smerte lik 7, selv om dette var utenfor 5-minutters-intervallene.

Ved smerte lik 7 ble det tatt blodprøve, og konvolutten som angav forsøkspersonens gruppe ble åpnet.

Gruppe A fikk følgende informasjon: "Du får en injeksjon med et kraftig smertedempende legemiddel som virker innen få minutter."

Gruppe B fikk følgende informasjon: "Du får en injeksjon med et legemiddel som vil øke smerten du føler i armen. Legemiddelet virker innen få minutter."

Gruppe C fikk ingen informasjon og ingen injeksjon.

Preparatet tilhørende forsøkspersonens gruppe ble trukket opp i sprøyten og injisert i venflonen samtidig som forsøkspersonen fikk muntlig informasjon avhengig av gruppetilhørighet (se over).

Hvert 5. minutt rapporterte forsøkspersonen smerte på numerisk skala, og det ble tatt blodprøver.

Da forsøkspersonen rapporterte smerte lik 10, eller det hadde gått 30 minutter siden han rapporterte smerte lik 7 ble det tatt blodprøve, luften ble sluppet ut av blodtrykksmansjetten og bandasjen tatt av.

5 min. etter avsluttet forsøk ble forsøkspersonen bedt om å rapportere smerte og ubehag, og det ble tatt en siste blodprøve. Forsøkspersonen oppholdt seg på forskningsposten 30 minutter etter avsluttet forsøk for observasjon.

Blodprøvene ble analysert for betaendorfin og cortisol.

Behandling av blodprøvene: Etter at de første 2 ml blod ble kastet fra hver prøve, ble det samlet 10 ml blod i gel-frie rør. Serum ble forberedt 30 min etter prøvetaking ved at man sentrifugerte prøverørene på 1500 g i 10 minutter. Serumprøvene ble pippetert av og lagt i fryser ved -200 grader Celsius i 2-ml plastikk-rør inntil analysetidspunkt. Serum for beta-endorfin ble analysert ved et RIA-kit (RIK-8616 beta-endorfin (human), Peninsula Laboratories, Inc.) Kanin antiserum kryss-reaktivitet med menneskelig beta-endorfin var 100%. 50% inhibitory

concentration (IC50) var 3,5 pmol/tube. Uekstrahert plasma ble brukt. Cortisol i serum ble analysert av en heterogen, kompetitiv magnetisk separasjon assay i Technicon Immuno 1 system, ved å bruke monoklonale antistoffer. Absorpsjon ble monitorert ved 405 nm. Sensitiviteten på assay var 0,2 ug/dl, med analytisk range opp til 60,0 ug/dl (5,5-1656.0 nmol/l) Variasjonskoeffisienten på assay var 5%.

Statistiske analyser vedrørende gruppeforskjeller ble evaluert med Newman-Keuls test. Annen statistikk ble analysert vha Pearson product-moment correlation. Signifikansnivå valgt var  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTATER

Gjennomsnittlig tid ( $\pm 1$  SEM) fra blodtrykksmansjetten ble blåst opp til smerte lik 7 var for placebogruppen 16,7 ( $\pm 1,9$ ) minutter, nocebogruppen 14,3 ( $\pm 1,2$ ) minutter og for kontrollgruppen 14,4 ( $\pm 1,1$ ) minutter ( $F < 1$ , n.s.). (Figur 1)

I gjennomsnitt ( $\pm 1$  SEM) var tiden fra angitt smerte lik 7 og til avsluttet forsøk var for placebogruppen 12,1 ( $\pm 1,0$ ) minutter, nocebogruppen 11,5 ( $\pm 1,4$ ) minutter og kontrollgruppen 12,3 ( $\pm 1,7$ ) minutter (Figur 2). Smerten økte i intensitet etter injeksjon av substans både i alle de tre gruppene.

Etter 15 minutter ble smerten ble angitt å være lavere i placebogruppen (9,15 ( $\pm 0,43$ )) sammenlignet med nocebo- og kontrollgruppen (henholdsvis 4,62 ( $\pm 0,15$ ) og 9,7 ( $\pm 0,15$ )) ( $P_s = 0,031$  og  $0,018$ ) (Figur 3).

3 av 59 forsøkspersoner nådde ikke smertenivå 10 i løpet av 30 minutter etter injeksjon (en tilhørte gruppe B og to tilhørte gruppe C) Alle andre forsøkspersoner avsluttet forsøket 21 minutter eller kortere tid etter injeksjonen.

Betaendorfin-nivået (pikogram/ml) var signifikant økt i alle gruppene sammenlignet med verdiene fra prøven tatt før eksperimentet startet ( $p < 0,05$ ) ved 10 og 15 minutter etter angivelse av smerte lik 7 (figur 4), samt fem minutter etter at man fjernet smertestimuli. Det var ingen signifikant forskjell i betaendorfin-nivå mellom gruppene.

Cortisol-nivået var økt i alle gruppene ved smerte lik sju ( $p = 0,0029$ ), samt 5, 10, 15 og 20 min etter angivelse av smerte sju og 5 minutter etter avsluttet smertestimuli ( $p_s = 0,0028$ ,

0,0017, 0,0018, 0,0029, 0,0001), sammenlignet med verdiene før start. Cortisol-nivåene var signifikant økt i nocebogruppen sammenlignet med placebo- og kontrollgruppen 15 minutter ( $p=0,004$ ,  $0,003$ ) etter injeksjon.

Cortisol og betaendorfin-nivå var positivt korrelert i første blodprøve ( $r(58)=0,35$ ,  $p=0,005$ ), i prøven ved smerte lik sju ( $r(58)=0,36$ ,  $p=0,004$ ) og i prøver samlet fem ( $r(58)=0,40$ ,  $p=0,002$ ), ti ( $r(50)=0,45$ ,  $p=0,001$ ), og femten minutter ( $r(27)=0,42$ ,  $p=0,024$ ) etter injeksjonen, samt i prøven tatt fem minutter etter fjerning av cuff ( $r(58)=0,43$ ,  $p=0,001$ ).

## 6. FIGURER

Fig. 1 Gjennomsnittlig tid fra inflasjon av mansjett til angivelse av smerte lik sju.

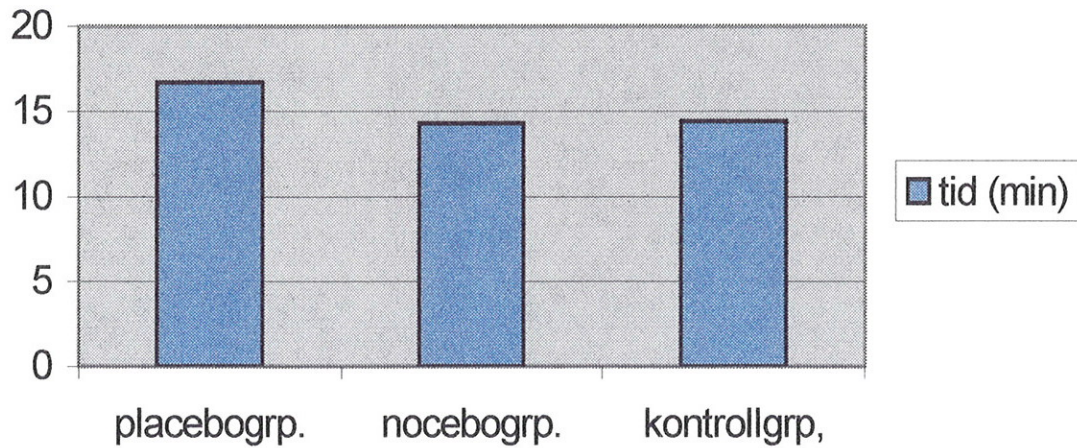


Fig. 2: Tid fra injeksjon ved smerte lik sju til avsluttet eksperiment.

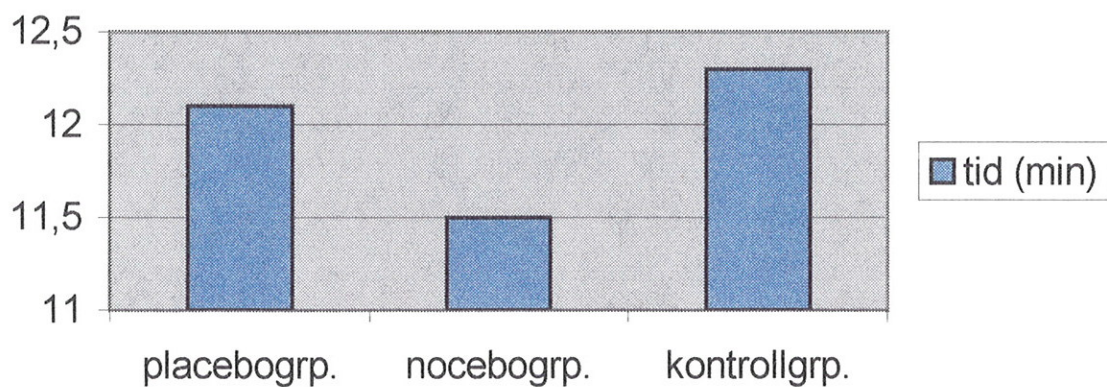


Fig. 3: Smertenivå angitt 15 min. etter injeksjon. Smertenivå i placebogruppen er lavere enn i nocebo- og kontrollgruppen.  $P_s=0,031$  og  $0,018$ .

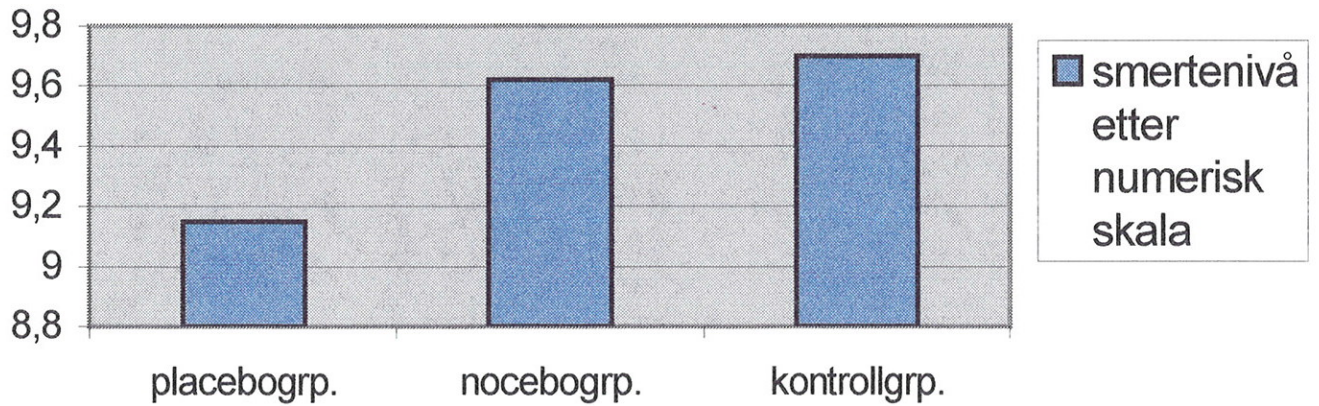
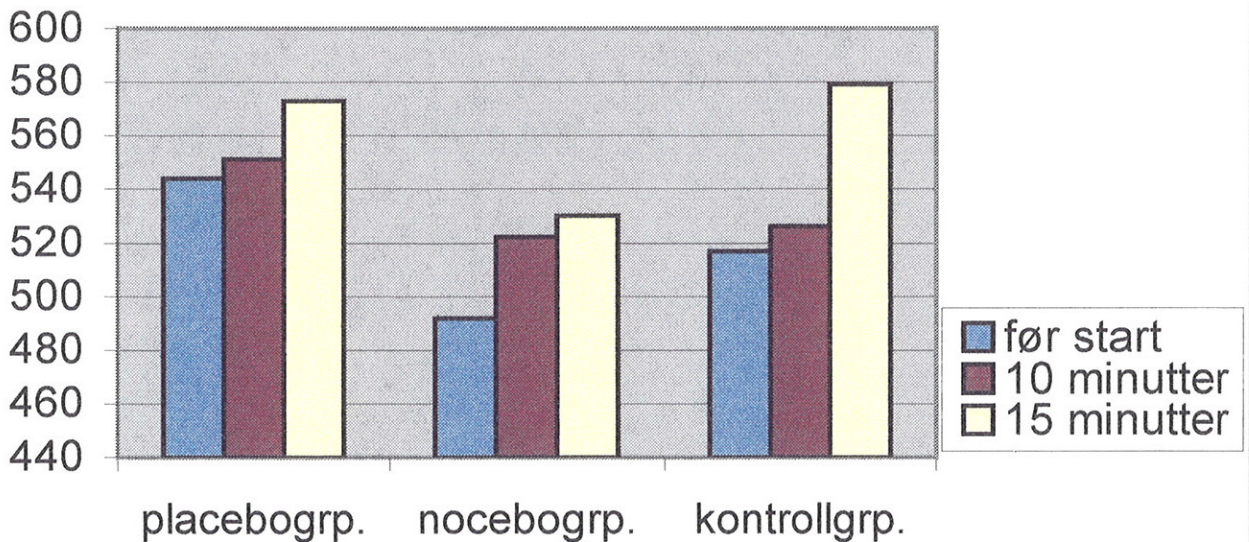


Fig 4: Nivå (pikogram/ml) av perifert sirkulerende betaendorfin målt før start, 10 og 15 min. etter smerte lik sju. Nivået var signifikant økt ved disse tidspunktene i alle gruppene ( $p<0,05$ ) ved tidspkt. 10 og 15 min.





## 7. DISKUSJON

Hovedfunnene i forsøket var som følger: Smertenivået var signifikant redusert i placebogruppen 15 minutter etter injeksjon sammenlignet med nocebo- og kontrollgruppen. Dette er bevis for at det var en placeborespons i gruppen. Cortisol økte signifikant i nocebogruppen sammenlignet med de andre gruppene ved tidspunkt 15 minutter etter smerte lik sju, dette er en indikasjon på at noceborespons medførte økt stressnivå. I tillegg til dette økte cortisol- og betaendorfinnivå i alle gruppene som følge av smertestimuli.

Flere studier (2,17) har vist at injeksjon av opioidantagonisten naloxone kan oppheve placeboresponsen. Ut fra dette har man laget en teori om at placebo analgesi medieres av endogene opioider. Teorien forsterkes av studier (1,3 og 4) som har vist at eksperimentell smerte per se ikke fører til økt utskillelse av opioider. Naloxone-injeksjon førte i disse studiene ikke til økt smerte i kontrollgruppen. Dette ble oppfattet som en sterk indikasjon for at gruppen som ikke fikk placebo heller ikke skilte ut opioider.

I vårt studie var nivå av sirkulerende betaendorfin ikke relatert til placebo analgesi. Dette indikerer at perifert sirkulerende betaendorfiner ikke er essensiell i fenomenet placebo analgesi. Det har også vært vist at placebo analgesi kan induseres lokalt i en del av kroppen mens resten av kroppen ikke responderer(16). Dette indikerer at placebo analgesi medieres via sentralnervøse mekanismer, og ikke alene kan tilskrives perifert sirkulerende endorfiner.

Det finnes mange ulike teorier på placeborespons. Både engstelse (anxiety theory), forventning (kognitiv teori) og læring (conditioning theory) er ment å spille en rolle (6).

Man kan tenke seg at placeboresponsen skyldes en reduksjon i stressnivå hos forsøkspersonene etter informasjon om injeksjon av smertestillende substrat (på grunn av forventning om reduksjon av smerteopplevelse). Imidlertid er placebo analgesi 15 minutter etter injeksjon ikke assosiert med lavere cortisol-nivå i placebogruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Kognitiv teori setter søkelyset på instruksjonens rolle innen placebo smertelindring (6). Det er viktig å være overbevisende i informasjon til forsøkspersonene om at tilført substrat virker smertelindrende. I vårt forsøk kan det ha vært en feilkilde at sykepleierne på forhånd var skeptiske til de etiske aspekter ved å påføre smerte samt å administrere et ukjent medikament til friske forsøkspersoner. Dette kan ha ført til ikke-overbevisende informasjon angående injisert substrat etter hvert som de opplevde at forsøkspersonene ikke hadde effekt av "smertelindrende" substrat.

Også utvalget av forsøkspersoner kan ha vært en feilkilde. De fleste deltakerne var helsefagstudenter som omgikk hverandre daglig. Rykter om forsøket spredte seg, noe som selvfølgelig skapte visse forventninger til eksperimentet. I følge kognitiv teori er forventning en relevant faktor i placeborespons.(6)

Type og varighet av smertestimuli kan spille en rolle innen placeborespons. Smertestimuleringen i studiet vårt består i relativt langvarig ischemi- og trykksmerte. Kanskje kan andre typer smertepåvirkning medføre annen placeborespons? Uansett kan ikke denne faktoren sies å ha betydning i denne studien, da vi bruker samme type smertestimuli som Benedetti (4), bortsett fra at han blåste opp cuffen til 250 mmHg, vi til 200

mmHG. Muligens kan dette ekstra trykket gi en tilleggsstimulering av nociceptive smertereseptorer??

Smerterapportering etter numerisk skala er subjektiv, dette gjør at resultatene blir vanskelig å objektivisere. Det har tidligere vært foreslått å ta i bruk mer objektive mål for smerterapportering, for eksempel evoked responses eller R-III nociceptiv fleksjons-refleks (5). Vi kunne også gjort den numeriske skalaen mer følsom ved å gradere den ytterligere.

## 8. REFERANSER

- 1) Grevert , P and Goldstein, A., Endorphins: naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans. Science 199 (1978) 1093-1095.
- 2) Grevert P, Albert, L.H. and Goldstein A., Partial antagonism og placebo analgesia by naloxone, Pain 16 (1983) 129-143.
- 3) Posner, J. and Burke, C.A., The effects of naloxone on opiate and placebo analgesia in healthy volunteers, Psychopharmacology, 87 (1985) 468-472.
- 4) Benedetti, F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. Pain, 64 (1996) 535-543.
- 5) Ter Riet G, De Craen AJM, De Boer A, Kessels AGH. Is analgesia mediated by endogenous opioids? A systematic review. Pain 1998; 6: 273-275.
- 6) Benedetti, F. and Amanzio M., The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin. Progress in Neurobiology, Vol. 51, (1997) 109-125.
- 7) Pleuvry BJ. Opioid receptors and their ligands: natural and unnatural. Br J Anaesth 1991; 66 : 370-380.
- 8) Stein C, Yassouridis A. Peripheral morphine analgesia. Pain 1997; 71:119-121
- 9) Price DD, Milling LS, Kirsch I, Duff A, Montgomery GH, Nicholls S. An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm. Pain 1999;83:146-156.
- 10) Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modifies the drug response. Psychosom Med 1999;61:250-255.

- 11) Price DD, <fields HL. The contribution of desire and expectation to placebo analgesia: Implications for new research strategies. Harrington A, editor. The placebo Effect, London: Harvard University Press;1997;117-137.
- 12) Amanzio M, and Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. J Neurosci 1999;19:484-494.
- 13) Lovallo WR, Thomas TL. Stress hormones in psykophysiological research. Emotional, behavioural, and cognitive implications. Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG, editors. Handbook of Psychophysiology, second edition, Cambridge: Cambridge University Press;2000:342-367.
- 14) Güllner H-G, Niccholson WE, Wilson MG, Bartter FC, Orth DN. The response of plasma immunoreactive adrenocorticotropin,  $\beta$ -endorphin/ $\beta$ -lipotropin,  $\gamma$ -lipotropin and cortisol to experimentally induced pain in normal human subjects. Clin Sci 1982;63:397-400.
- 15) Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. Peak betaendorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain pasients and increasing during the placebo response. Psychopharmacology. 1990;102:112-116.
- 16) Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. J Neurosci 1999;3639-3648.
- 17) Levine JD, Gordon NC. Influence of the metod of drug administration on analgesic response. Nature 1984;312;755-756.

**INFORMASJON TIL FORSØKSPERSONER:**

Takk for at du har sagt deg villig til å delta i forsøket vårt. Vi vil nå gi deg noen retningslinjer for forsøksdagen som det er viktig at du følger.

Du må innta et standardisert måltid 2 timer før oppmøte på forskningsposten. Dette måltidet må være dagens første, og skal bestå av :

2 skiver brød med valgfritt pålegg.

1 glass drikke (unngå drikke med veldig mye sukker, som f.eks brus.)

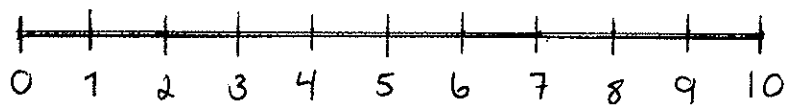
Vann kan drikkes i tillegg til dette.

**NB!!!** Kaffe, te, eller andre nikotininholdige drikker må unngås før forsøket. Det samme gjelder røyk, snus og andre stimulantia.

Dersom du har noen spørsmål, er det bare å kontakte forsøksposten på tlf: 26909 (spør etter Aslaug)  
Eventuelt Cecilie eller Kristine på tlf. 97545442 / 91622530

Vi ser fram til et hyggelig samarbeid på forsøksdagen. Oppmøte til avtalt tidspunkt på forskningsposten plan 9C. Vel møtt!!!!

# NUMERISK SKALA TIL BRUK VED SMERTERAPPORTERING





Førsteamanuensis Oddmund Johansen,  
Ortopedisk avdeling, Institutt for klinisk medisin,  
Det medisinske fakultet, Universitetet i Tromsø.

Deres ref: Søknad 14/98

Vår ref: 9800801/IY/MLP/400.1

Dato: 04/05/98

### PROSJEKT: MEKANISMER I PLACEBO SMERTELINDRING

Prosjektet ble behandlet på møte i Regional komite for medisinsk forskningsetikk, Helseregion V, 21.04.98. I referatet heter det:

Smerte indueres ved at den vertikalt holdte venstre arm skvises tom for venøst blod ved hjelp av en komprimerende bandasje. Deretter stoppes arterielt blod til armen ved hjelp av en blodtrykksmansjett med trykk 200 mmHg. Den komprimerende bandasjen fjernes, armen legges ned og informant presser sammen en håndmanual 2 sekunder, totalt 12 ganger. Smerten som oppleves rapporteres på en skala fra 0 (ingen smerte) til 10 (uutholdelig smerte). Det smertelindrende preparat administreres når smerteopplevelsen er nådd 7. Deretter registreres smerten hvert 5. minutt inntill 30 minutter. Informantene deles i grupper: 1. Ikke behandling. 2. Placebo som informant tror er lindrende. 3. Placebo som informant tror er smerteforverrende. Det tas blodprøver til analyse av endorfiner (egenproduserte smertestillende stoffer). Bivirkninger registreres.

Komiteen har følgende merknader til prosjektet:

- innsendt skjema er mangelfullt utfylt - det forventes likevel ikke innsendt nytt skjema
- komiteen aksepterer at prosjektet ikke kan beskrives nærmere i detalj da dette vil ødelegge forutsetningene for eksperimentet
- det anbefales at første setning i forespørselen endres til: "Eksperimentet undersøker effektene av smertebehandling."
- det må gis en beskrivelse av hvordan smerten oppstår og hvordan den arter seg
- formuleringen "Smerte blir induert ved at venøst blod blir tappa frå venstre arm,.. " kan misforstås og bør endres - f eks ved å bruke formuleringen "avstengning av blodforsyningen"
- ordet induert bør erstattes av et mer alminnelig forståelig ord
- det anbefales at deltakerne, i tillegg til individuell tilbakemelding, får tilbakemelding i form av en kort rapport om resultatene etter at hele prosjektet er avsluttet, og dette bør i så fall omtales i informasjonen

#### DET MEDISINSKE FAKULTET

Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Helseregion V

Universitetet i Tromsø, N-9037 Tromsø

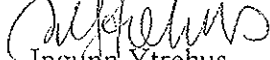
Telefon 77 64 48 76 / 77 64 46 01, Telefax 77 64 53 00, e-mail: ingunny@fagmed.uit.no



Vedtak:

**Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Helseregion V vil ikke ha noen innvendinger mot at prosjektet gjennomføres når det er dokumentert at komiteens merknader er tatt til følge.**

Etter fullmakt



Ingunn Ytrehus

førstekonsulent

## PROSEDYRE FOR EKSPERIMENT OVER PLACEBO SMERTELINDRING

Prosedyren for induksjon av smerte er lik den brukt av Benedetti (1996, *Pain*). Smerte vart induisert vha. "submaximum effort tournique technique" som består i følgande: Forsøkspersonene ligger med venstre underarm løfta vertikalt. Venøst blod blir tappa gjennom ein Esmarch bandasje. Deretter blir eit sphygmomanometer plassert over overarmen og pumpa til 200 mm Hg. Etter dette blir bandasjen fjerna og venstre underarm leggst ned. Eit minutt etter dette byrjar forsøkspersonene å presse saman ein handtrenar (fjor) 12 gonger kvar 2 sekunder, til saman 24 sekunder. Forsøkspersonen rapporterte smerte på ein numerisk skala frå 0-10 (ingen smerte til utholdelig smerte) ved å seie eit tal mellom 0 og 10 som eksperimentator skreiv ned. Eksperimentet starta, dvs. preparat vart administrert, når forsøkspersonen rapporterte smerte = 7. Deretter vart smerte målt kvart 5. minutt i inntil 45 minutt. Cuffen var oppblåst så lenge forsøket varte. Total varighet av forsøket var over ein time for dei fleste forsøkspersonane. 10-15 forsøkspersonar pr gruppe.

Før denne prosedyren vart ei nål stukken inn i ei vene i høgre forarm. Nåla var kopla til ein ledning, og gjennom denne vart ei 5% glukose løysing administrert. Det var mulig å administrere andre substansar frå eit anna rom gjennom ledningen.

Problemstillinga for vårt forsøk er: Er placebo smertelindring assosiert med auka utskilling av endogene opiater? For å undersøke dette må vi indusere ein placebo respons i ei gruppe og måle endogene opiater i denne. Denne gruppa må samanliknast med minst ei kontrollgruppe.

For vårt forsøk trenger vi følgande grupper: Ei gruppe som ikkje får noko behandling (naturlig utvikling gruppe) ei gruppe som trur den får eit smertestillande middel men får placebo (placebo gruppe), ei gruppe som trur den får eit middel som gjer smerte verre men får placebo (negativ placebo gruppe). Placebo responsen kan observerast ved å samanlikne naturlig utvikling gruppa med placebo gruppa. Det antas at mindre smerte og elevert nivå av endorfiner vil observerast i placebo gruppa. Ein negativ placebo respons kan undersøkast ved å samanlikne naturlig utvikling gruppa og negativ placebo gruppa. Det antas at meir smerte vil observerast i negativ placebo gruppa, men kva skjer med endorfin nivået? Smerte målast kvart femte minutt. Blodprøver tas kvart femte minutt. Ettersom ein placeborespons oppstår hos 30-40% av forsøkspersonane bør kvar gruppe ha 20 forsøkspersonar, slik at vi får 6-8 placebo responders i placebo gruppa. Ein placebo responder definerast som ein person i placebo gruppa som rapporterer mindre smerte enn 7 etter administrasjon av placebo.

For å undersøke interaksjonen mellom placebo og morfin respons kan alle gruppene delast i to og halvparten får morfin, halvparten får placebo. Dette kan event. gjerast heilt mot slutten av forsøket.

Eit problem er at den som administrerer preparatet ikkje kan vite at han administrerer placebo. Han må tru han administrerer morfin, eller administrasjonen må skje vha. maskin. Dette problemet kan løysast delvis ved at 1. Forsøksleiar trur han administrerer morfin. 2. Forsøksleiar veit ikkje om han administrerer placebo eller morfin. 3. Maskininfusjon

Benedetti & Amanzio konkluderer med at smerte aleine ikkje utløyser endogene opiater, men at stress også må vere tilstade, slik det ofte er i klinisk smerte. Det merkelige er at informasjon om at eit smertereducerande preparat blir administrert, også fører til smertelindring. I denne situasjonen blir vel stress *reduert*. Endå merkeligare blir det når informasjon om at preparatet virkar *smerteaukande* fører til *auka* smerteopplevelse, i denne situasjonen skal vi ha både stress og smerte, og dermed skulle forholde ligge til rette for utskilling av endogene opiater. Derfor må noko mangle eller vere feil i denne beskrivinga: Ein kan tenke seg at informasjon om at eit preparat virkar *smerteaukande* fokuserer oppmerksomheta på dette, og dermed reagerer personen meir til smerte enn før. Dyrestudier (Siegel) viser betinga hyperalgesi til stimuli som signaliserer morfin, som er

motsett det ein skulle forvente frå menneskestudier.

## Forundersøkelse, smerte forsøk

Dato \_\_\_\_\_

## Deltaker

F. dato: \_\_\_\_\_

Navn \_\_\_\_\_ Tlf. Priv: \_\_\_\_\_

Adresse \_\_\_\_\_ Arb: \_\_\_\_\_

Postnr. \_\_\_\_\_ Poststed \_\_\_\_\_

## Resultat fra legeundersøkelsen:

Funksjon	Merknad	Ekskl.
Sykehistorie		
BT		
Pulsfrekvens/rytme		
Cor/Pulm		

MERKNADER <sup>o</sup>

	Inkluderes	Ekskluderes	Sign.
Deltakeren			

Deltakeren har fått utdelt skriftlig informasjon om forsøket og gitt samtykkeerklæring 

Planlagt oppmøte på Klinisk Forskningspost, Plan 9, Fløy C

\_\_\_\_\_

DATO OG TIDSPUNKT  
FORSØKSPERSON NR.

GRUPPE :

TID	SMERTE	BLODPRØVE NR.
Før eksper.		1
0		2
5		3
10		4
15		5
20		6
25		7
30		8
35		9

TOTAL TID FRA SISTE TRYKK PÅ HÅNDTRENER TIL  
AVSLUTTET FORSØK :

MERKNADER :

Signatur fra eksperimentator : \_\_\_\_\_