



**Transkraniel likestrømstimulering (tDCS)
som behandling for smerter hos
fibromyalgipasienter: en placebokontrollert
randomisert dobbeltblind studie.**

Psy 2901

*Maria Svartsund Tjeldnes
Andrea Ekeland*

*Hovedoppgave i psykologi
Det helsevitenskapelige fakultetet, Institutt for psykologi
Universitetet i Tromsø
Vår 2013*

Forord

Vi har valgt tema med utgangspunkt i vår interesse for nevropsykologi og kroniske smertetilstander. Studiens design og tema er utarbeidet av vår veileder Per M. Aslaksen. Vår studie er basert på data som også inngår i Asbjørn J. Fagerlunds doktorgradsprosjekt om tDCS-behandling av smerter hos fibromyalgipasienter og mekanismene bak behandlingen (fMRI-studie).

Datainnsamlingen begynte i november 2011 og er planlagt ferdig juni 2013. Vårt arbeid med data og skriveprosessen har pågått fra august 2012. All data er samlet inn av Asbjørn J. Fagerlund og vitenskapelig assistent ved Institutt for psykologi. Vi har gjort forarbeid av rådata, litteratursøk og skriveprosess selv. Vi har selv utarbeidet hypotesene. Veileder har hjulpet oss med statistiske analyser og bidratt med litteraturforslag og korrekturlesing. Asbjørn J. Fagerlund har gitt oss praktisk bistand og kommet med gode innspill, spesielt i utforming av metodedelen.

Vi ønsker å takke vår (alltid tilgjengelige) veileder for en lærerik prosess og mange nyttige bidrag til oppgaven. Vi ønsker også å takke Asbjørn J. Fagerlund for god hjelp.

Andrea Ekeland
Stud.psychol.

Maria Svartsund Tjeldnes
Stud.psychol.

Per M. Aslaksen
Førsteamanuensis

Sammendrag

Fibromyalgi er et kronisk smertesyndrom kjennetegnet av vedvarende smerter og er sett på som en stor helsemessig utfordring. Verken behandlingsmetoder eller patofysiologi er fullstendig kartlagt, men nyere forskning indikerer at sentralnervøse dysfunksjoner kan være en av årsakene til lidelsen. Transkraniell likestrømstimulering (tDCS) er en ikke-invasiv hjernestimuleringsteknikk som har vist seg lovende som behandling for kroniske smerter. Denne studien har som mål å undersøke behandlingseffekten av tDCS hos et utvalg fibromyalgipasienter. Den foreliggende studien er en randomisert dobbelblind placebokontrollert studie. Det ble brukt et mellomgruppedesign der en gruppe fikk aktiv tDCS-behandling og en gruppe mottok placebostimulering. 39 deltakere rapporterte smerte, ubehag, uro og nervøsitet på en VAS-skala 14 dager før behandling. Deretter mottok de behandling eller placebo i de 5 påfølgende dagene mens de rapporterte grad av smerte, ubehag, uro og nervøsitet på samme måte som i pretestperioden. Ved oppstart av pretestperioden fylte deltakerne ut baselinemålinger av psykiske symptomer og helse relatert livskvalitet. Våre resultater viste at gruppen som mottok aktiv tDCS-behandling hadde en signifikant smertereduksjon sammenliknet med placebogruppen. Vi fant derimot ingen nedgang i ubehag, uro og nervøsitet i behandlingsuken, og fant heller ingen sammenheng mellom baselinemål av psykiske symptomer og behandlingseffekt. Våre resultater er i tråd med tidligere studier og underbygger dermed teori som støtter tDCS som behandlingsmetode for fibromyalgismarter.

Nøkkelord: tDCS, Fibromyalgi, smerter

Kroniske smertetilstander er en omfattende helseutfordring i vestlige samfunn (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen, & Gallacher, 2006). I følge Folkehelseinstituttet angir 30 prosent av den norske befolkning å ha moderate til sterke smerter med en varighet på seks måneder eller mer (Nasjonalt folkehelseinstituttet, fhi.no). Kronisk smerte er trolig den vanligste årsaken til at folk oppsøker helsetjenesten, og dette utgjør en stor kostnad både for individet og samfunnet i form av uførhet, sykemeldinger og behandling (Folkehelseinstituttet, fhi.no; Breivik et al., 2006). Det er et behov for økt forståelse av kronisk smerte (Breivik et al., 2006).

Fibromyalgi er et kronisk smertesyndrom der verken årsaker eller behandlingsmetoder per i dag er tilstrekkelig kartlagt. Smerteopplevelsen kommuniseres gjennom det perifere og sentrale nervesystemet, og nyere forskning viser at fibromyalgi kan assosieres med maladaptiv funksjon i sentralnervesystemet (Staud, 2002). Det er på bakgrunn av dette hensiktsmessig å undersøke behandlingsmetoder som påvirker sentralnervesystemet direkte. Transkraniell likestrømstimulering (tDCS) er en ikke-invasiv nevromodulasjonsteknikk som har vist seg effektiv i behandling av smerter hos fibromyalgipasienter (Antal et al., 2010; Valle et al, 2009; Roizenblatt et al., 2007; Fregni et al., 2006a).

Studier har vist at stimulering med tDCS av motorisk korteks kan fungere smertelindrende på pasienter med fibromyalgi (Antal et al., 2010; Valle et al, 2009; Roizenblatt et al., 2007; Fregni et al., 2006a). Den foreliggende studien er en del av et større prosjekt som har som hensikt å undersøke om det kan påvises endringer i cerebrale nettverk involvert i smerteprosessering som følge av tDCS-behandling. Vår studie har som mål å undersøke behandlingseffekten av tDCS for fibromyalgismerter. Angst, depresjon og helserelatert livskvalitet påvirker grad av smerte hos fibromyalgipasienter (Kurtze, Gundersen & Svebak, 1998), og vi ønsker derfor å undersøke om disse variablene påvirker behandlingseffekten av tDCS. Vi vil i det følgende gjennomgå relevant litteratur på fibromyalgiens patofysiologi og behandlingsformer og tDCS for å underbygge våre hypoteser.

Hovedsymptomet på fibromyalgi er generelt utbredte smerter i muskler og skjelett (Kurtze, 2004). Smertene beskrives som dyp, verkende, brennende og intens. Denne type smerte er sekundær smerte, som overføres gjennom umyeliniserte C-fibre (Staud, 2002). I tillegg kan pasientene angi symptomer som stivhet, hodepine, nummenhet og mage/tarm-

plager (Wigers, 2002). Mange pasienter opplever tretthet og utmattelse (American College of Rheumatology 2013). Søvnforstyrrelser er et hyppig forekommende symptom (Roizenblatt et al., 2007).

Symptomnivået er relativt konstant, men anstrengende fysisk aktivitet og psykisk stress er forbundet med forverring av smerter (Wigers, 2002). Ved værskifte har også tilstanden blitt rapportert forverret (Hegglund, Deuser, Buckelew, Hewett & Kay, 1994). I tillegg til fysiske ubehag er kognitive vansker, som redusert konsentrasjon, glemsomhet, depresjon og angst, forbundet med fibromyalgi (American College of Rheumatology 2013). 90% av personer med fibromyalgi er kvinner (Wigers, 2002). Lidelsen har en prevalens på omtrent 3% i Norge (Wigers, 2002).

For å få forståelse av det individuelle sykdomsbildet må grad av smerte, funksjonsnivå og psykososiale forhold undersøkes (Carville, Arendt-Nielsen et al. 2008). Tilstanden kan være utfordrende å identifisere da det ikke foreligger kjent organisk skade hos pasienten som kan forklare smertene (Wigers, 2002). Lidelsen oppstår ofte i 30-40-årene (Staud, 2002). Utløsende årsak har vært satt i sammenheng med belastende stressorer som fysisk eller psykisk traume (Staud, 2002), muligens i kombinasjon med genetisk sårbarhet hos den enkelte (Short, Borckhardt, George, Beam & Reeves, 2009).

Diagnosen settes på bakgrunn av personens sykehistorie og utelukking av andre lidelser. Diagnostisering er basert på American College of Rheumatology (Wolfe et al., 1990) sine diagnosekriterier for fibromyalgi: Pasienten har hatt utbredt smerte som har vart i over 3 måneder og angir trykkømheter på elleve av atten anatomisk definerte ømme punkter (ni punkter på hver side av kroppen) (Wigers, 2002, Wolfe et al., 1990.)

Fibromyaliens patofysiologi er fremdeles ikke fullstendig kartlagt, men nyere forskning indikerer at lidelsen innebærer dysfunksjoner i sentralnervesystemet (Staud, 2002; Staud, 2004; Bennett, 2004). Smerteopplevelsen hos friske personer tar utgangspunkt i nosiseptive signaler fra perifere afferente fibre. Informasjon sendes videre fra det dorsale hornet i ryggmargen til smerteprosesserende sentre i hjernen via thalamus (Purves et al., 2008). For den sensoriske-diskriminative opplevelsen av smerte er lateral thalamus, primær- og sekundær somatosensoriske regioner og insular korteks sentrale strukturer. Aktivering av posterior parietal og prefrontal korteks, anterior cingulate cortex og amygdala er involvert i den affektive, kognitive og autonome responsen til smerte (Williams & Gracely, 2006).

Strukturer som er involvert i hjernens smertehemmende mekanismer er blant annet periakvaduktal grå substans (PEG) og områder i retikulærsubstansen. Fibre fra PEG har synaptiske forbindelser med kjerner i pons, som ved aktivering vil redusere aktivitet i ryggmargens smerteproducerende nevroner. Serotonin er et av flere transmittorsubstanser som er delaktig i smertehemmende prosesser (Nilsen, Flaten, Hage, Matre & Sand, 2010). Smerter hos personer med fibromyalgi kan blant annet forklares som følge av komplekse plastiske endringer i det perifere- og sentrale nervesystemet, som fører til avvikende smerteopplevelse (Staud & Smitherman, 2002).

Fibromyalgipasienter rapporterer økt smertefølelse (hyperalgesi) for ulike nosiseptive stimuli, for eksempel varme, kulde og trykk (Staud & Smitherman, 2002; Staud, 2002). Allodyni er også forbundet med tilstanden: allodyni er når ikke-smertefulle stimuli, for eksempel lett berøring, oppfattes som smertefulle (Arnold, 2006; Staud & Smitherman, 2002)). Hyperalgesi hos fibromyalgipasienter kan ikke sees i sammenheng med vevsskade, noe som kan indikere at smerten skyldes sentral dysfunksjon (Staud, 2002; Arnold, 2006).

En sentral dysfunksjon som fører til endret smerteopfatning kalles sensitisering. Studier viser at smerten i fibromyalgi kan forstås ut i fra sentral sensitisering (Desmaules et al., 2003; Staud, 2002; Staud, 2004; Bennett 2004). Sensitisering er når varig og/eller intens smerte fører til at ryggmargsnevroner krever mindre stimulering for å bli aktivert (Purves et al., 2008). Dyrestudier har vist at sensitisering forekommer oftere som følge av nosiseptiv stimuli fra muskelfibre enn for eksempel fra huden (Wall & Wolf, 1984; Staud & Smitherman, 2002).

Flere nevralt forhold bidrar til sensitisering hos fibromyalgipasienter. I den "friske" smerteresponsen aktiveres N-Methyl-D-aspartate-reseptorer (NMDA-reseptorer) i det dorsale hornet i ryggmargen som følge av nosiseptive stimuli. Dette fører til at blant annet Substans P (SP) blir skilt ut. SP er en nevrotransmittor som er delaktig i å senke terskelen for fyring i nevroner, og har vist å bidra til sensitisering (Russel et al. 1994). Det har blitt påvist økt forekomst av SP i cerebrospinal væske hos fibromyalgipasienter, noe som kan bidra til å forklare sensitisering hos denne pasientgruppen (Russel et al., 1994).

Økt frekvens av afferent nosiseptiv stimuli fører til temporal summering (wind-up) av sekundær smerte. Temporal summering er en smerteforsterkende mekanisme som gjennom rekke prosesser øker eksitabilitet i NMDA-reseptorer og bidrar til sensitisering (Bennett, 2005; Finnerup et al., 2007). En studie fant at pasienter med fibromyalgi har økt temporal

summering for sekundær smerte sammenliknet med friske kontroller (Staud, Vierck, Cannon, Mauderli & Price, 2001), hvilket ytterligere belyser hvorfor økt sensitisering forekommer hos denne pasientgruppen.

Fibromyalgi er også forbundet med endringer i cerebral blodgjennomstrømming. En studie (Kwiatk et al., 2000) fant at kvinner med fibromyalgi hadde redusert blodgjennomstrømming i (høyre) thalamus sammenliknet med friske kvinner, målt med single photon emission computed tomography (SPECT). Dette er i samsvar med tidligere studier av kronisk smerte som også har vist redusert kortikal blodgjennomstrømming i thalamus (Kwiatk et al., 2000). Thalamus er en sentral struktur i smerteprosessering (Purves et al., 2008). Til sammenlikning har det blitt påvist økt blodgjennomstrømming i thalamus i studier av akutt smerte i den normale smerteresponsen (Staud, 2002). Det har også blitt funnet strukturelle endringer (i form av redusert mengde grå substans) i cingulo-frontal korteks og amygdala hos fibromyalgipasienter (Burgmer et al., 2009).

Serotonin og Noradrenalin er involvert i overføringen av smertehemmende signaler i de nedgående smertebanene i hjernen og ryggmargen (Millan, 2002). Dysfunksjon i disse neurotransmitterne kan bidra til sentral sensitivisering og hypereksitabilitet både i hjernen og de perifere smertemodulerende banene. En slik dysfunksjon er foreslått som en av mekanismene bak opplevelsen av smerte hos fibromyalgipasienter (Arnold, 2006). Serotonin er med på å hemme utskillelsen av blant annet Substans P (Russell, 1994), og er et sentralt signalstoff i ryggmargens nedgående smertebaner (Wigers, 2002) og kroppens smertehemmende mekanismer (Nilsen, Flaten, Hagen, Matre, Sand, 2010). Det er dokumentert at fibromyalgipasienter har lavere nivå av Serotonin (Wolfe, Russell, Vipraio, Ross & Anderson, 1997; Russel, Varoy, Javors & Nyberg, 1992), Dopamin og Noradrenalin (Russel, Varoy, Javors & Nyberg, 1992).

Det finnes per i dag ingen kurativ medikamentell behandling for fibromyalgi (Bennett et al. 2005), og heller ingen behandlingsform eller preparater som behandler alle symptomer. Behandling må derfor skreddersys ut fra hvilke symptomer pasienter opplever (Carville et al., 2008). Den vanligste behandlingen av fibromyalgi er smertestillende midler, selv om disse har begrenset langvarig effekt (Wigers, 2002). En rekke studier har utført ulike medikamentelle intervensjoner for å redusere smerteopplevelsen hos fibromyalgipasienter (O'Malley et al., 2000 ; Arnold et al., 2000). De vanligste medikamentelle behandlingene som gis i Norge i dag er Analgetikum/Antipyretikum, Non-steroidal Anti-Inflammatory

Drugs (NSAIDer), Antidepressiva, Opioider, Antiepileptika og Reseptorantagonister (Forseth & Gran, 2006).

Antidepressiva er det medikamentet som har vist seg å ha mest gunstig effekt på smerte hos fibromyalgipasienter (Arnold, 2000). Antidepressiva er medikamenter som øker konsentrasjonene av serotonin og noradrenalin i sentralnervesystemet, vanligvis ved å blokke reopptaket slik at konsentrasjonen av transmittorsubstansene øker i synapsen (Forseth & Gran, 2006). En metaanalyse (O'Malley et al., 2000) viste at fibromyalgipasienter som ble behandlet med antidepressiva hadde fire ganger større sannsynlighet for å vise bedring enn de som ikke brukte denne type medikamenter. Effekten var størst på søvn, generelt velvære og smerteintensitet (O'Malley et al., 2000). Antiepileptika har også vist å ha en signifikant effekt på smerte, søvn og tretthet hos fibromyalgipasienter. Hovedvirkestoffene hemmer frisettingen av glutamat, substans-P og noradrenalin (Crofford et al., 2005).

Opioider brukes i behandling, men med dårlig effekt (Forseth & Gran, 2006). De er i tillegg ikke å anbefale på grunn av tilvenningsfaren (Nisell & Kosek, 2008). Den svake opioiden Tramadol er et unntak. En studie fant at helse relatert livskvalitet (målt med Short Form 36 Health Survey og Fibromyalgia Impact Questionnaire) ble betydelig forbedret hos fibromyalgipasienter som ble behandlet med Tramadol sammenliknet med placebo (Bennett et al., 2005). Det er tenkt at effekten av akkurat denne opioiden skyldes dens inhiberende effekt på reopptaket av serotonin og noradrenalin (Forseth & Gran, 2006).

Av ikke-medikamentelle behandlingsformer har lavdosert fysisk aktivitet vist seg å kunne redusere antall ømme punkter og bedre fysisk funksjon og livskvalitet (Wigers, 2002). Den subjektive smerteopplevelsen hos fibromyalgipasienter endres imidlertid ikke (Wigers, 2002). Kognitiv atferdsterapi har også vist seg å fungere fordelaktig, mens andre terapiformer som avslapping, fysioterapi og psykologisk støtte kan ha effekt gitt den enkelte pasients behov (Carville, Arendt-Nielsen et al. 2008). Full uføretrygd har vist å føre til forverring av smerte og trykkømheter, sammenliknet med 50%- eller ingen uføretrygd (Wigers, 1996).

Pasienter med fibromyalgi har betydelig lavere helse relatert livskvalitet sammenliknet med den generelle befolkning. De angir også dårligere livskvalitet enn pasienter med andre kroniske lidelser, for eksempel reumatoid artritt, KOLS og framtrenden kreft (Bennett et al., 2005). Grad av smerte synes derfor å korrelere med livskvalitet; alvorligere smerte er assosiert med dårligere livskvalitet (Bennett et al., 2005).

Angst og depresjon er ofte komorbide tilstander hos pasienter med kroniske smerter (Wigers, 2002), men forholdet mellom disse er ikke fullstendig kartlagt (Gormsen, Rosenberg, Bach & Jensen, 2010). Utbredt smerte kan tenkes å føre til økt nedstemthet og depressive symptomer, men på den andre siden er det mulig at deprimerte mennesker har økte forutsetninger for å utvikle kroniske smerter. En kombinasjon av disse mulighetene kan også ligge bak komorbiditeten (Short et al., 2009). Kurtze, Gundersen og Svebak (1998) fant at angst og depresjon påvirker smerte hos fibromyalgipasienter uavhengig av hverandre og at høyere grad av fibromyalgisymptomer henger sammen med høy grad av angst og depresjon. Samme studie fant også at fibromyalgipasienter som hadde lave skårer på angst og depresjon likevel opplevde utbredte smerter og høyt symptomtrykk (Kurtze, Gundersen & Svebak, 1998).

En mulig forklaringsmodell på forekomsten av angst og depresjon hos fibromyalgipasienter er abnormaliteter i moduleringsystemene for stemningsleie og smerte. Monoaminene Serotonin og Noradrenalin påvirker både stemning- og smerteprosessering i hjernen og ryggmargen, hvilket kan være med på å forklare hvorfor tilstandene er komorbide (Gormsen, Rosenberg, Bach og Jensen, 2010; Short et al., 2009).

En nylig studie (Gormsen, Rosenberg, Bach og Jensen, 2010) fant at fibromyalgipasienter hadde en signifikant korrelasjon mellom smerteintensitet (målt med Numerisk ratingskala 11- punktts likertskala) og mentale helseproblemer (målt med SCL-90, Hamilton Depression Scale, Hamilton Anxiety Scale, Major Depression Inventory, Major Anxiety Inventory og SF-36) sammenliknet med pasienter med nevropati. Denne korrelasjonen ble kun funnet hos fibromyalgipasientene. Dette kan indikere at de patofysiologiske mekanismene bak smerte og psykiske symptomer er forskjellige hos pasienter med fibromyalgi og personer med andre kroniske smertelidelser. Funnet blir blant annet forklart med at fibromyalgi kan karakteriseres som en "top down"-lidelse, der sensitivitet for smerte skyldes forstyrrelser i sentralnervesystemet. Dette i motsetning til nevropati hvor sensitisering kan forklares som følge av forstyrrelser i den perifere smertepersepsjonen. Hos fibromyalgipasienter kan det antas at overføringsforstyrrelser av serotonin og noradrenalin fører til hypersensitivitet. Disse forstyrrelsene påvirker nedgående smertebaner fra hjernestammen til ryggmargen (Gormsen, Rosenberg, Bach og Jensen, 2010).

Som det framkommer av ovennevnte studier er det ingen medikamentell behandling eller andre behandlingsmetoder som per i dag gir tilfredsstillende symptomlette for alle

symptomer i den sammensatte tilstanden fibromyalgi. Verken årsakene bak lidelsen eller effektive behandlingsmetoder er fullstendig kartlagt. Smerter kan i mange tilfeller føre til forverret livskvalitet og angst- og depressive tilstander. Dette understreker behovet for nye behandlingsmetoder av smertene i fibromyalgi. På bakgrunn av overnevnte studier som indikerer sentralnervøs dysfunksjon i fibromyalgi, vil det være hensiktsmessig å undersøke behandlingsmetoder som påvirker sentralnervesystemet direkte.

Transcranial direct current stimulation, eller transkranial likestrømstimulering (Bystad, Fagerlund & Aslaksen, 2013, heretter tDCS) er en ikke-invasiv hjernestimuleringsteknikk som har vist å ha signifikant smertelindrende effekt på kroniske smertetilstander (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al., 2007; Fregni et al., 2006a). Behandlingen innebærer påføring av svak (1-2 mA) elektrisk strøm gjennom (som oftest) to elektroder på hodets overflate. Gjennom en rekke prosesser induserer denne stimuleringen plastiske forandringer som fører til blant annet smertelindring (Nitsche & Paulus, 2011).

Til sammenligning med andre hjernestimuleringsteknikker, som for eksempel transkranial magnetisk stimulering (TMS), induserer ikke tDCS aksjonspotensialer, men har sin effekt ved å modulere nervecellens evne til å respondere på stimuli (Nitsche et al., 2008). Den er altså modulerende. tDCS-apparatet er til sammenlikning med TMS enklere i bruk (Brunoni et al., 2012), og kan potensielt brukes hjemme av pasienten selv (Nitsche & Paulus, 2011). Behandlingen er kostandseffektiv (Nitsche & Paulus, 2011), og er i tillegg anvendelig både klinisk og i forskning (Gandiga, Hummel & Cohen, 2006; Nitsche & Paulus, 2011). Behandlingen kan potensielt også tilpasses den enkeltes patofysiologi i kombinasjon med moderne hjerneavbildningsteknikker (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

Hjernestimulering har lenge vært en kjent behandlingsmetode, men tDCS har relativt nylig blitt aktuell grunnet utvikling av mer effektive metoder for å objektivt måle hjerneaktivitet (for eksempel magnetresonanstomografi (MR) og positron emission tomography (PET) (Nitsche et al., 2008). tDCS må ikke forveksles med elektrokonvulsiv terapi (ECT), fordi tDCS-behandlingen påvirker et mindre område og med svakere strøm som i liten grad er fysisk merkbar (Bystad, Fagerlund & Aslaksen, 2013).

Mekanismene i tDCS likner prinsippene bak nevral langtidspotensiering og langtiddepresjon (Andersen, Blackstad, & Lömo, 1966): sannsynligheten for at en synapse skal fyre endres. tDCS-stimulering endrer hvilemembranpotensialet til nevronene i områdene

som blir stimulert. Anodal stimulering virker eksitatorisk ved at den øker sannsynligheten for at nevronet skal fyre. Katodal stimulering minsker sjansen for at nevronet fyrer (Priori, Berardelli, Rona, Accornero & Manfredi, 1998; Nitsche & Paulus, 2000). Strømmen som påføres hodebunnen vil påvirke de underliggende kortikale områdene (Garcia-Larrea et al. 1999). Effekten av tDCS påvirkes av strømtetthet (kvotienten av strømstyrke og elektrodestørrelse) og varighet av stimuleringen (Nitsche & Paulus, 2011). I tillegg blir det elektriske feltets orientering påvirket av elektrodens stilling, størrelse, og polaritet (anodal eller katodal) (Nitsche et al., 2008). Metodologiske studier viser at repetert stimulering over gjentatte intervaller gir mer langvarig effekt (Nitsche & Paulus, 2011). For eksempel fant Valle et al. (2009) at tDCS over 10 dager ga mer langvarig behandlingseffekt enn behandling over 5 dager (Valle et al., 2009).

Det har ikke vært rapportert noen alvorlige bivirkninger som følge av tDCS-behandling. Noen personer opplever kløe og stikking i hodebunnen, rødhet i huden under elektroden og lett hodepine (egen erfaring, Nitsche & Paulus, 2011, Nitsche et al., 2008). Det er utarbeidet retningslinjer og veiledninger for bruk av tDCS basert på teori og erfaring (Nitsche et al., 2008), og det er ingen studier som indikerer at dagens protokoller for stimulering er skadelige med tanke på alvorlige bivirkninger (Nitsche & Paulus, 2011).

tDCS har vist seg effektiv på flere områder. For eksempel har anodal tDCS-stimulering av bl.a dorsolateral prefrontal cortex gitt en signifikant reduksjon i depresjonsskåre hos personer med depresjon sammenliknet med placebo-stimulering (Fregni, Boggio, Nitsche et al. 2006b, Nitsche et al., 2008). Det har også blitt vist at anodal stimulering av M1 gir bedring av motorisk funksjon hos Parkinsons-pasienter (Fregni et al., 2006c, Nitsche et al., 2008). tDCS kan også ha funksjonelle effekter på friske personer, som for eksempel bedring av visuo-motorisk koordinering som følge av katodal stimulering av V5 (Antal et al., 2004). Det er i flere studier blitt demonstrert at stimulering av motorisk korteks har en smertelindrende effekt hos fibromyalgipasienter (Antal, Terney, Kuhn og Paulus, 2010; Valle et al, 2009; Roizenblatt et al., 2007; Fregni et al., 2006a).

Både invasiv og ikke-invasiv hjernestimulering av M1 har vist seg å ha en smertelindrende effekt (Roizenblatt et al., 2007). Fregni et al. (2006a) fant at anodal tDCS-behandling av motorisk korteks i 20 minutter i 5 dager reduserte smerte sammenliknet med placebostimulering hos fibromyalgipasienter. Roizenblatt et al. (2007) fant også en smertelindrende effekt av tDCS-behandling, hele 59% reduksjon i VAS smerterapporteringer

etter stimulering av M1. Sistnevnte studie fant også at søvnkvalitet ble betydelig bedre som følge av stimulering av M1 hos samme utvalg (Roizenblatt et al., 2007).

Videre fant en randomisert placebokontrollert longitudinell studie at tDCS-stimulering av både M1 og dorsolateral prefrontal cortex fører til reduksjon i VAS-smerteskåre hos fibromyalgipasienter (Valle et al., 2009). I denne studien var det kun M1-stimulering som gav langvarig smertereduserende effekt (60 dager etter). Behandlingseffekten hadde lengre varighet dersom behandling ble gitt i 10 dager i stedet for 5 (Valle et al., 2009). Antal et al. (2010) fant også at tDCS-behandling av M1 reduserte smerteskårer hos pasienter med kronisk smerte, inkludert fibromyalgi. Sistnevnte studie fant også at pasienter med kroniske smerter i større grad rapporterte bivirkninger etter behandlingen sammenliknet med friske personer. En nylig studie (Riberto et al., 2011) demonstrerte at pasienter som fikk tDCS-behandling av motorisk cortex og i tillegg deltok i rehabiliteringsprogram (med edukasjon, ergoterapi og fysisk aktivitet) ikke viste signifikant reduksjon i VAS smerteskåre. Det ble kun funnet reduksjon i smertemål på spørreskjema som vedrører helserelatert livskvalitet (Short Form-36). Sistnevnte studie gav stimuleringer en gang i uken i 10 påfølgende uker (Riberto et al., 2011).

Basert på tidligere studier antar man at tDCS reduserer smerte gjennom å påvirke en rekke nevralt komponenter involvert i smerteperspeksjon. Spesifikt tenker man at gjennom å oppregulere aktivitet i motorisk cortex påvirkes smertenettverk gjennom indirekte affeksjon av thalamus og subthalamiske kjerner (Lang et al., 2005; Fregni & Pascual-Leone, 2007b). Disse områdene modulerer smertehemmende baner, og det skapes mer adaptive plastiske endringer (Wood & Holman, 2009; Kuo et al., 2007; Nitsche et al., 2009; Valle et al., 2009).

En Cochrane-review understreker at selv om effekten av tDCS for smerte peker i samme lovende retning er det enda for få studier til å konkludere med behandlingens effekt (O'Connell, Wand, Marston, Spencer & DeSouza, 2011). Det er altså behov for å kartlegge behandlingseffekten før tDCS kan tas i bruk som anbefalt behandlingsmetode for fibromyalgi.

Målet med denne studien er å undersøke behandlingseffekten, altså smertereduksjon, av tDCS i et utvalg fibromyalgipasienter. I tråd med tidligere studier (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al., 2007; Fregni et al. 2006a) er vår hypotese at tDCS-behandling av M1 gir en smertereduserende effekt sammenliknet med placebo. Tidligere studier viser at psykisk helse og livskvalitet samvarierer med smerte i fibromyalgi (Bennett et al., 2005;

Kurtze, Gundersen & Svebak 1998) og vi vil derfor undersøke om vi finner en reduksjon av rapportert ubehag, uro og nervøsitet i behandlingsuka parallelt med smertereduksjon.

Etttersom fibromyalgi er en symptommessig sammensatt tilstand, er det fordelaktig med en behandlingsmetode som kan bedre smerte uavhengig av øvrig symptombelastning. Det er dermed interessant å undersøke om en eventuell smertedempende effekt av tDCS er tilstede uavhengig av psykisk helse og livskvalitet ved baseline.

I vår studie vil to grupper pasienter (aktiv og placebo) rapportere nivå av smerte, ubehag, uro og nervøsitet i forkant av behandling med tDCS/placebo og mens behandlingen pågår. For å måle mentale tilstander og livskvalitet vil pasientene ved starten av pretestperioden fylle ut Hospital Anxiety and Depression Scale, Symptom Checklist- 90 R, Fibromyalgia Impact Questionnaire og Short form-36. Andre deler av prosjektet undersøker langvarige effekter og underliggende mekanismer bak tDCS-behandlingen, og vi har dermed ikke hatt som mål å kartlegge disse i vår studie.

Hypotesene er

1. Subjektiv smerterapportering vil være lavere fra pretestperioden til behandlingsslutt hos fibromyalgipasienter som mottar tDCS-behandling, sammenliknet med pasienter som får placebo tDCS.
2. Det vil oppstå en reduksjon i subjektiv målt ubehag, uro og nervøsitet i takt med at smerten reduseres.
3. tDCS-behandling vil gi en smertelindrende effekt uavhengig av nivå av psykisk belastning og bruk av andre behandlingsformer målt ved baseline.

Metode

Deltakere

Studien hadde 39 deltakere (3 menn), med en gjennomsnittalder på 48.4 år (SD=9.9). Baselinekarakteristikker av deskriptive data, smerteskårer, psykisk helse og livskvalitet for deltakerne er beskrevet i tabell 1.

Tabell 1.

Baselinekarakteristikker for utvalget.

	n	Min	Max	m ± SD
Alder	35	30	73	48.4 ± 9.9
Kjønn	35			33 kvinner, 2 menn
Smerteskår (VAS) preperiode	33**	2.18	7.95	5.26 ± 1.65
Smerteskår (VAS) SUM behandlingsuken	33**	4.64	5.38	4.99 ± 0.29
Antall år syk	27*	9	50	19.59 ± 9.32
HADS angst	33**	0	16	5.88 ± 3.76
HADS depresjon	33**	0	11	5.24 ± 3.01
HADS total	33**	1	26	11.12 ± 5.96
SCL-90, GSI	33**	.19	1.77	0.79 ± .4
FIQ	33**	11.49	81.42	53.34 ± 15.43
SF-36, fysisk helse	32**	21.8	43.3	32.58 ± 6.38
SF-36, mental helse	32**	15.3	47.8	37.44 ± 7.28

Verdier er gjennomsnitt ± standardavvik. VAS= Visual Analogue Scale, HADS= Hospital Anxiety and Depression scale, SCL-90= Symptom Checklist 90-Revised, GSI= Symptom Checklist 90, global symptom index. FIQ= Fibromyalgia Impact Questionnaire, SF-36= Short form 36. * Gjennomsnittet av antall år syk er basert på informasjon fra 27 deltakere grunnet manglende innrapportering. **Gjennomsnittet er beregnet basert på informasjon fra 33 og 32 pasienter grunnet manglende innrapportering.

Personene ble rekrutterte på ulike måter. Fem personer ble rekruttert gjennom sykehusets journalsystem, tre personer ble veiledet fra behandleren på smerteavdelingen på Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), og to ble rekruttert gjennom medpasienter som

deltok i studien. 23 personer ble rekruttert gjennom lokallaget til Fibromyalgiforeningen i Tromsø og de resterende (seks personer) ble rekruttert gjennom avisannonse i Bladet Tromsø.

Alle deltakerne gjennomgikk en diagnostisk undersøkelse hos fysioterapeutspecialist ved smerteklinikken på UNN i forkant av behandlingen. Alle som ble inkludert i studien måtte oppfylle de diagnostiske kriteriene som er angitt av American College of Rheumatology, som er trykksmerte ved minimum 11 av 18 anatomisk definerte punkter (Wolfe et al., 1990) og ha diagnosen Fibromyalgi (M79.7, ICD-10). Alle deltakerne ble i forkant av studien undersøkt av psykolog med standardiserte psykologiske tester, samt screenet av nevrolog for nevrologiske tilsander. Eksklusjonskriterier var andre kjente sentralnervøse lidelser eller skader, alder under 18 år, alvorlig psykiske lidelser (Schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depresjon) og utviklingsforstyrrelser.

Personer som mottok medikamentell behandling ble ikke ekskludert fra studien, da det ville vært etiske problemstillinger knyttet til å avslutte allerede etablert behandling. For å være med i studien var det imidlertid påkrevd at doseringen av medikamentene var stabil i tre måneder i forkant av behandling og en måned i etterkant.

Studiedesign

Studien er en del av et større prosjekt som har to hovedmål, 1) å undersøke behandlingseffekten av tDCS i et utvalg av fibromyalgipasienter, og 2) undersøke de cerebrale mekanismene bak den smertedepende effekten av tDCS (fMRI-studie). Oppstart av datainnsamlingen startet i November 2011 og forventes avsluttet Juni 2013. Prosjektet er registrert i ClinicalTrials.org, nummer NCT01598181.

Denne studien ble gjennomført som en placebokontrollert, randomisert, dobbelblind mellomgruppe-design, som følger CONSORT-anbefalinger for gjennomføring av prosedyren (Shulz, Altman & Moher 2010). Deltakere ble randomisert til to grupper: Aktiv tDCS behandling (n=22) og placebo (n=17). Begge gruppene gjennomførte pretestperiode på minimum 14 og maksimum 30 dager hvor baselinemålinger ble gjort for smerte, ubehag, uro og nervøsitet. Disse ble målt med Visuelle analoge skalaer (VAS) (Price, McGrath, Rafii, & Buckingham, 1983). I forkant av pretestperioden fylte alle deltakerne ut spørreskjemaene SCL-90R, HADS, FIQ, og SF-36 (se beskrivelse under "materialer"). I behandlingsuken (mandag til fredag) fikk deltakerne enten aktiv tDCS-behandling eller placebo.

Studien gjennomføres dobbelblindt, noe som innebærer at verken behandler eller pasienter vet om de mottar aktiv behandling eller ikke. Randomiseringen var utført på forhånd i software av prosjektleder, som ikke gjennomførte behandling eller var i kontakt med pasienter. Koder ble randomisert på www.random.org. Studien er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)-avdeling Nord-Norge. Prosjektnummer: 2010/2256.

Materialer

Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).

Apparat for behandlingen var tDCS-stimulator fra NeuroConn tDCS system (Tyskland, www.neuroconn.com). Denne har en justerbar output på 0-5mA som er CE godkjent (CE0118), den har digital styring av strømstyrke og kontinuerlig monitorering av impedans. Stimulatoren har en innebygd modul for randomisering av placebo og aktiv stimulering. Elektrodene som ble benyttet var standard 3 cm tykke og 35cm²OBS gummielektroder med svampovertrekk. Svampovertrekkene ble satt inn med 10 ml sterilt vann (5 ml pr side av svampen). Ten20 Conductive paste ble satt på gummielektrodene og svampovertrekket plassert over. Det ble også påført paste i pasientens hodebunn for å sikre bedre impedans.

Elektrodene ble festet med gummistropper. Plasseringen av elektrodene ble gjort etter 10-20 systemet for elektroencefalografi (EEG), og anoden (for anodal stimulering) ble plassert over det området som tilsvare C3 i 10-20 systemet. Dette er venstre primærmotorisk korteks (M1). Referansekatoden ble plassert over kontralaterale supraorbitale område. Bakgrunnen for valget av dette området for behandlingen er at omfattende litteratur om stimulering av M1, enten via tDCS, rTMS eller epidural stimulering, er assosiert med redusert smerte hos pasienter med ulike kroniske smertelidelser (Fregni & Pascual-Leone, 2007). tDCS-stimulering av dette området har også vist å modulerer eksitabiliteten i M1 (Nitsche & Paulus, 2000).

For den aktive tDCS betingelsen ble en konstant strøm på 2mA påført i 20 minutter. tDCS påført på et nivå av 2mA har vært vist å være trygt med tanke på alvorlige bivirkninger både for friske frivillige og pasienter med ulike nevrologiske forstyrrelser (Valle et al., 2009). For placebostimuleringen ble elektrodene plassert på de samme områdene som ved anodal

M1 stimulering, men stimulatoren skrudde seg av etter 30 sekunder med stimulering. Denne måten å påføre placebo på er tidligere beskrevet som en reliabel metode for blinding (Grandiga et al., 2006). Behandling ble gjennomført ved Smerteklinikken ved UNN, og det var til enhver tid medisinsk beredskap tilgjengelig.

Smertemålinger.

Smerte ble målt med Visuelle analoge skalaer (VAS) (Price et al., 1983) som er et velvalidert og mye brukt mål på sensorisk og affektiv smerteopplevelse. VAS er et subjektivt mål, der 0 er fravær av smerte, og 10 er verst tenkelige smerte (Price, McGrath, Rafii & Buckingham, 1983). Grad av ubehag, uro og nervøsitet ble målt på samme måte. Daglige VAS-målinger av disse fire tilstandene ble gjort via SMS i hele pretestperioden, altså 14 dager, i forkant av tDCS-behandlingen. Pasientene fikk SMS 3 ganger daglig (kl 9:00, 15:00 og 21:00) der de bedømte grad av smerte, ubehag, uro og nervøsitet. Pasientene fikk også de samme SMSene under behandlingsuken (mandag-fredag). Data fra SMS-målingene ble lagret på server hos Checkware AS (Checkware.com) i Trondheim.

Spørresskjemaer.

Symptom Check List-90 R (SCL-90R). SCL-90R er et velbrukt selvrapporteringskjema med 90 testledd som måler et bredt spekter av psykologiske problemer og symptomer på psykopatologi. Testen måler 9 dimensjoner av primære symptomer på ulike psykosomatiske, psykologisk og psykiatrisk problematikk, deriblant: Somatisering, tvangssymptomer, interpersonlig sensitivitet, depresjon, angst, fiendtlighet, fobisk angst, paranoid tankegang og psykotisisme. Global Severity Index (GSI) er målet på den generelle symptombelastningen hos pasientene, basert på gjennomsnittet av skårer på alle testens utsagn (Schmitz et al., 2000). Skjemaets validitet og reliabilitet har blitt demonstrert i flere studier (bl.a. Schmitz et al., 2000).

Hospital Anxiety and Depression Scale. Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond og Snaith, 1983, forkortet HADS) er et selvrapporteringskjema brukt for å identifisere angst og depresjon. Skjemaet er velbrukt både klinisk og i forskning, og dets validitet og reliabilitet har blitt underbygget av flere studier (se Herrmann, 1997 for review; Crawford, Henry, Crombie og Taylor, 2001). HADS består av 14 utsagn der 7 er relatert til

angst og 7 til depresjon, der pasienten kan gi skåre på 0-3 på en likertskala for hvert utsagn. Max skåre er 21. Skårer på 8-10 indikerer mild angst/depresjon, 11-15 moderat, mens skårer på 16 og over indikerer alvorlige tilfeller. Totalskåren kan brukes som et mål på total psykologisk belastning (Crawford, Henry, Crombie og Taylor, 2001).

Short Form 36. Short Form 36 (SF-36) er et selvrapporteringskjema for kartlegging av helserelatert livskvalitet og består av 36 spørsmål. Disse spørsmålene er del opp i 8 underkategorier og 2 hovedkategorier (fysisk og psykisk helse). Det finnes to versjoner av dette skjema, en akutt versjon (om helserelaterte livskvalitet for den siste uken. og en kronisk versjon (for den siste måneden). Spørreskjemaet er designet for bruk både i klinisk praksis og forskning (Ware & Sharebourne, 1992). SF-36 er blitt oversatt og normert på norsk og ble funnet reliabel og valid som mål på helserelatert livskvalitet i en norsk populasjon med leddgiktpasienter (Loge, Kaasa, Hjermstad & Kvien, 1998). Skårene fra 0-100 indikerer grad av helserelatert livskvalitet der 100 er best og 0 verst. Unormert gjennomsnitt på for eksempel fysisk fungering i den generelle populasjonen ligger på 80-90 (Ware, 2000). En skåre på under 50 er regnet som under gjennomsnittlig helserelatert livskvalitet (Ware, 2000).

Fibromyalgia Impact Questionnaire. Fibromyalgi Impact Questionnaire (FIQ) er et selv-administrert spørreskjema som består av 10 spørsmål designet for å undersøke livskvalitet og lidelsens innvirkning på livet til personer med fibromyalgi (Bennett, 2005a; Valle et al., 2009). Spørreskjemaet er velbrukt både klinisk og i forskning, og en norsk versjon finnes (Wigers & Finseth, 2007). Spørsmålene undersøker fysisk fungering, hverdagsfungering, hvordan fibromyalgi påvirker personens dagligliv og 7 VAS-skalaer for symptomnivå (for eksempel smerte, depresjon og angst). Skårene går fra 0 til 100, høyere skåre indikerer større belastning (Burckhardt, Clark & Bennett, 1991; Bennett, 2005a). Spørreskjemaet er et valid og reliabelt mål på livskvalitet hos fibromyalgipasienter, og har også vist seg å være sensitivt for terapeutisk endring (Bennett 2005a).

Prosedyre

Rekruttering.

Rekruttering ble gjort ved at deltakerne som viste interesse for være med sendte inn navn og adresse. Disse mottok så informert samtykke og skjema for samtykke om deltatakelse i posten, som de kunne returnere til forskningsgruppen i ferdig frankert konvolutt. Pasientene ble deretter innkalt til informasjonssamtale over telefon i kronologisk

rekkefølge i forhold til når deres samtykkeerklæring ble mottatt. Under informasjonssamtalen fikk de muntlig informasjon om studiet, og fikk anledning til å stille eventuelle spørsmål rundt egen deltakelse. Pasientene fikk også et brukernavn og passord for innlogging på Checkware.com. På denne nettsiden fylte de ut SCL-90R, HADS, SF-36 og FIQ. Videre blir det gjort praktiske avtaler, spesielt i forhold til behandlingsuken. Se figur 1 for oversikt over studiens design.

Pretestperiode.

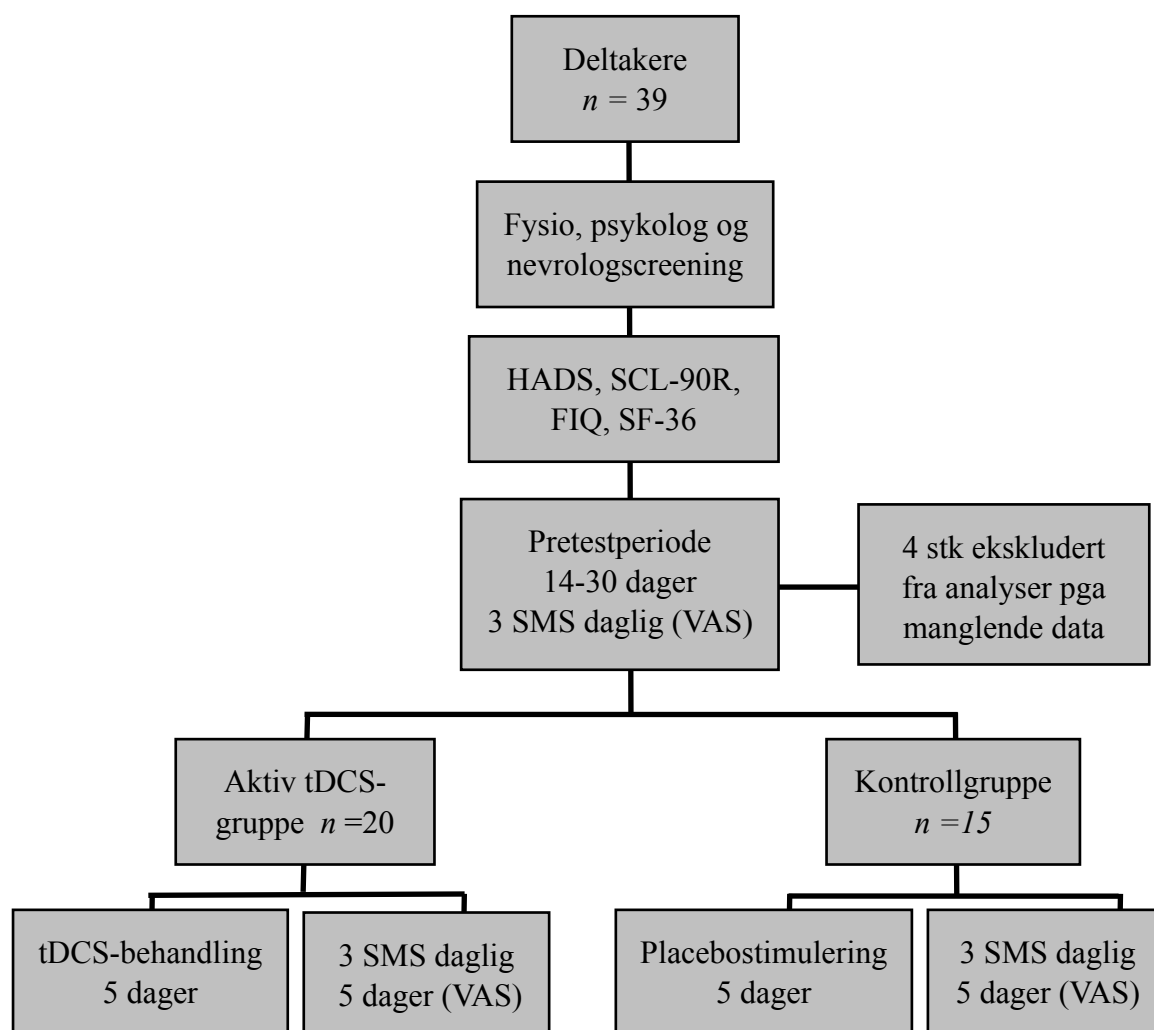
Deltakeren besvarte SMS tre ganger daglig (kl 9:00, 15:00 og 21:00) i enten 14 eller 30 dager i forkant av behandlingsuken. For noen av deltakerne hadde vi pretestmålinger 30 dager før behandling, mens andre hadde 14 dager før behandling. Det vil si at alle deltakerne hadde besvart pretestmålinger på SMS minst 14 dager før behandling. På bakgrunn av dette valgte vi å bruke de siste 14 dagene i forkant av behandlingsuka som pretestdata, slik at beregningsgrunnlaget for baseline var likt for alle deltakerne.

Behandling.

Under behandlingsuken møtte pasientene til samme tidspunkt hver dag for behandling ved smerteklinikken ved UNN. Hver dag etter behandlingen fylte pasientene ut et skjema over mulige bivirkninger som kan assosieres med tDCS behandlingen. Pasientene graderte selv de ulike bivirkningene fra en (fraværende) til fire (kraftig), for så vurdere hvor sannsynlig at disse var relatert til tDCS behandlingen (fra en :ikke relatert til 5: definitivt relatert). Dette skjemaet er utviklet av Brunoni et al. (2011) og er oversatt til norsk av psykolog ved smerteklinikken på UNN. På siste behandlingsdag fikk pasientene et gavekort på kr 300,- for å kompensere for SMS-utgiftene.

Etter behandling.

Etter behandlingsuken fulgte en 30 dagers posttestperiode der pasientene svarte på SMS på samme måte som i pretest perioden. Denne perioden avsluttes med utfylling av SCL-90R, HADS, SF-36 og FIQ på Checkware.com. I vår studie har vi på grunn av prosjektets status ikke med informasjon om postdata fra deltakerne da postperioden ikke er ferdig i skrivende stund. Denne forventes ferdig i løpet av vår 2013.



Figur 1. Oversikt over studiens design. VAS= Visual Analogue Scale, HADS= Hospital Anxiety and Depression scale, SCL-90= Symptom Checklist 90-Revised, GSI= Symptom Checklist 90, global symptom index. FIQ= Fibromyalgia Impact Questionnaire, SF-36= Short form 36, SMS= Tekstmelding, tDCS= Transkraniell likestrømstimulering.

Statistisk Analyse

Klargjøring av data.

Klargjøring av data for analyser ble gjort i Apple Numbers '09, versjon 2,3. Vi regnet gjennomsnitt av smerte-, uro-, ubehag- og nervøsitetsnivå for preperioden (14 dager) og hver av behandlingsdagene (5 dager) for å ha informasjon om baseline for deltakerne. Beregning av gjennomsnitt fra alle datapunktene for preperioden og behandlingsuka ble gjort av to personer og sammenliknet for å unngå feil. På enkelte datoer manglet SMS-rapporteringer på grunn av serverfeil hos Checkwear. Dette gjaldt seks forsøkspersoner, og ingen av dem manglet mer enn to dager med rapporteringsdata.

I pretestperioden beregnet vi gjennomsnitt av smerte på grunnlag av antall rapporteringer av smerte og ikke smerte per dag. Derfor har vi valgt å la de manglende dagene inngå i den 14 dager lange pretestperioden. I behandlingsuken manglet det ikke rapporteringer fra hele dager, men enkelte dager hadde noen deltakere unnlatt å rapportere inn data på SMS av ukjent årsak. Altså kunne det for enkelte mangle data fra ett eller to av i alt tre innrapporteringstidspunkt. Hvis det manglet data fra rapporteringer i behandlingsuken, ble gjennomsnittlig smerte pr dag beregnet på grunnlag av de rapporteringene som kom inn den aktuelle dagen. Vi ønsket å ha oversikt over gjennomsnittet for hver av behandlingsdagene for å avdekke ev eventuell kumulativ effekt av behandlingen.

Analyser.

Statistiske analyser ble utført i IBM SPSS Statistics, versjon 19 (IBM SPSS; Chigaco, ILL, USA). For å undersøke endringer i smerte, ubehag, uro og nervøsitet brukte vi repeterte målinger innenfor rammen av en generell lineær modell (GLM). Vi hadde to grupper (aktiv tDCS og placebo) og seks nivåer av innengruppefaktoren (behandlingsdag): pretest og fem behandlingsdager. Alle signifikante funn ble fulgt opp med Fisher LSD post-hoc-tester.

For å undersøke om det var korrelasjon mellom behandlingseffekt av tDCS og baselinemålinger (SCL-90, HADS, FIQ, SF-36) og mellom behandlingseffekt og type medikamentell behandling tDCS benyttet vi Pearson's korrelasjonskoeffisient. På alle analysene ble det benyttet et signifikansnivå på $p < 0.05$.

Resultater

Deskriptiv statistikk pasienter

20 pasienter ble randomisert til å motta aktiv tDCS-behandling og 15 ble randomisert til gruppen som fikk placebo med samme prosedyre. Gruppene var ikke signifikant forskjellig fra hverandre i pretestmålinger av smerte, ubehag, uro og nervøsitet ($p > 0,05$). De var heller ikke signifikant forskjellig i demografiske og kliniske målinger (SCL-90-R, HADS, SF-36, og FIQ) ($p > 0,05$). Deskriptiv statistikk vises i tabell 2. Ingen pasienter trakk seg fra studien. De vanligste rapporterte bivirkningene var rødhet i huden i området under elektroden, prikking, søvnighet og en brennende fornemmelse.

Tabell 2.

Baselinekarakteristikker for aktiv tDCS- og placebogrunder.

	Aktiv tDCS	Placebo
n	20	15
Alder	46.6 ± 9.35	50.9 ± 10.37
Kjønn	18 kvinner, 2 menn	15 kvinner, 0 menn
Smerteskåre (VAS) Preperiode	5.11 ± 1.59	5.46 ± 1.75
Smerteskåre (VAS) SUM behandlingsuke	4.71 ± 0.36	5.46 ± 0.2
Smerteskåre (VAS) siste behandlingsdag	4.19 ± 1.84	5.23 ± 1.99
Antall år syk	17.94 ± 7.51*	22.4 ± 11.68*
HADS angst	5.72 ± 4.36**	6.07 ± 3.03
HADS depresjon	5.17 ± 2.81**	5.33 ± 3.33
HADS totalskåre	10.89 ± 6.67**	11.4 ± 5.21
SCL-90, GSI	0.82 ± 0.47	0.76 ± 0.31
FIQ	50.74 ± 16.37, min 11.49, max 75.05**	55.25 ± 12.54, min 28.24, max 77.47
SF-36 fysisk helse	33.83 ± 6.91, min 21.8, max 43.3**	30.37 ± 5.45, min 23.2, max 40 [^]
SF-36 mental helse	35.68 ± 8.67, min 15.3, max 47.8	39.71 ± 4.29, min 33.4, max 46.10 [^]

Verdier er gjennomsnitt ± standardavvik. VAS= Visual Analogue Scale, HADS= Hospital Anxiety and Depression scale, SCL-90, GSI= Symptom Checklist 90, global symptom index. FIQ= Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Gjennomsnitt av antall år syk er basert på informasjon fra 17 deltakere i aktiv tDCS-gruppa og 10 deltakere i placebogruppa grunnet manglende innrapportering. **Gjennomsnitt av HADS, SCL-90, SF-36 og FIQ er basert på 18 deltakere i aktiv gruppe grunnet manglende innrapportering. [^]Gjennomsnitt av SF-36 er basert på 14 personer i placebogruppen grunnet manglende innrapportering.

Alle deltakerne mottok en form for medikamentell behandling under mens studien pågikk, som nevnt i metoden måtte denne være stabil tre måneder før og en måned etter

studie. Tabell 3 viser oversikt over den medikamentelle behandlingen pasientene mottok i forkant av, og mens studien pågikk. 57 prosent av deltakerne brukte analgetika/antipyretika, 57 prosent brukte NSAIDer, 29 prosent brukte opioider, ni prosent brukte antiepileptika, 17 prosent brukte antidepressiva. Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene med tanke på medikamentbruk, og medisineringsen ble holdt konstant tre måneder i forkant av, under og en måned i etterkant av behandlingen.

Tabell 3.

Oversikt over medikamentell behandling hos aktiv tDCS-gruppe og placebogruppe.

Behandling	tDCS (n=20)	Placebo (n= 15)
Analgetika, antipyretika	12	8
NSAID	10	10
Opioider	3	7
Antiepileptika	1	2
Antidepressiva	3	3
Benzodiazepiner	0	2
Hypnotika	1	1
Histaminer	0	1
Antibiotika	1	1
Syrepumpehemmer	3	1
Antidiabetika	2	0
Antikoagulantika	1	0
Migrenemiddel	1	0
Diuretikum	3	0

NSAID= non-steroid anti-inflammatory drug. En pasient kan stå på flere medikamenter samtidig.

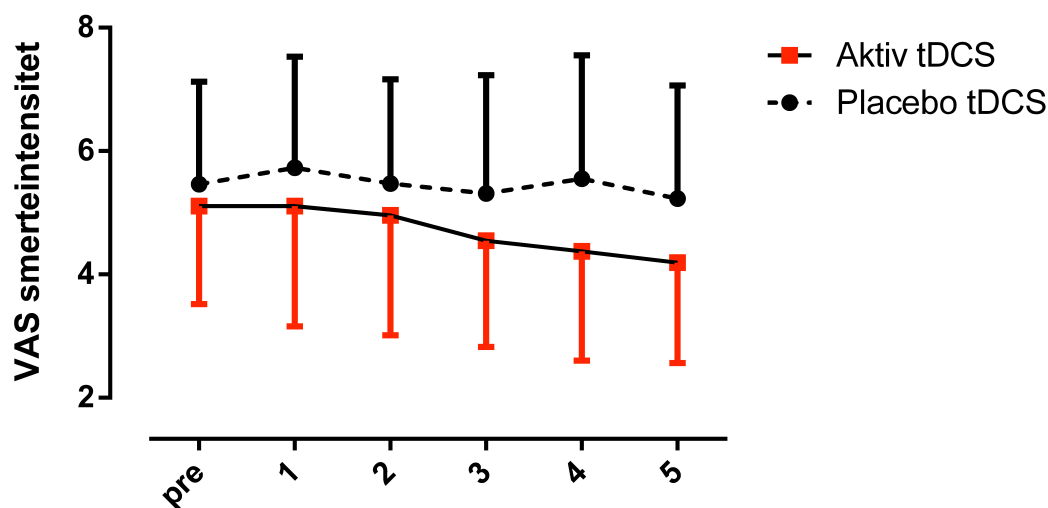
I tillegg til medikamentell behandling mottok noen av pasientene andre behandlingsformer mens studien pågikk: syv personer mottok alternativ behandling (f.eks.

naprapat, akupunktur, rosenterapi og Hawaii massasje), tre personer gikk til manuell terapeut/ kiropraktor/ fysioterapi, seks personer deltok i en form for fysisk aktivitet og to personer mottok annen form for behandling (Kurbadet og TENS). Vi har ikke inkludert disse behandlingsformene i analysene da det i sum er så få deltakere som mottar de ulike formene for behandling og det er for lite utvalg til å si noe om disse har en sammenheng med behandlingseffekten av tDCS.

På grunn av manglende innrapporteringer og uteliggende variabler ble fire deltakere (en mann, tre kvinner) ekskludert fra videre analyser. To deltakere ble ekskludert fra analysene på grunn av manglende smerterapportering. To deltakere ble ekskludert fra analysene på grunn av avvikende smerteintensitets- og ubehagsrapportering (standardiserte residualer > 3 SD fra gjennomsnittet i utvalget). Totalt ble 35 deltakere inkludert i analysene.

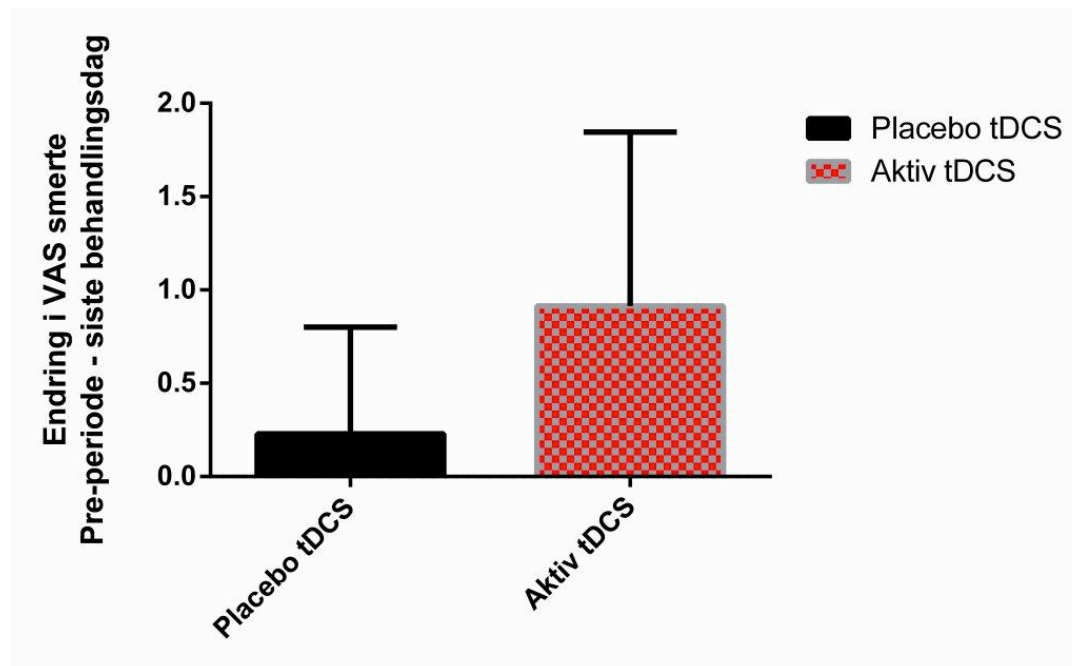
Smerteintensitet

Smerteintensitet ble uavhengig av gruppe redusert fra pretest til siste behandlingsdag, vist ved hovedeffekten av Test ($F(5, 165) = 6.37, p < 0.001$). Interaksjonen Test X Gruppe viste at pasienter som fikk aktiv tDCS rapporterte lavere smerteintensitet over hele behandlingsperioden, $F(5,165) = 2.49, p = 0.33$, dette er vist i figur 2.



Figur 2. Smerterapport for interaksjonen test x gruppe, der stolpene er standardavviket for gjennomsnittet. Interaksjonen var signifikant ($F(5,165) = 2.49, p = 0.33$).

Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene på hver enkelt behandlingsdag (Fisher LSD, $p > 0.08$). Det var en signifikant smertereduksjon fra pretestperioden til behandlingsdag 5 for aktiv tDCS-gruppa, $F(1,33) = 26,19$, $p = 0.001$. Denne reduksjonen ble ikke funnet hos placebo-gruppa, $F(1,33) = 1,24$, $p = 0.27$, som vist i figur 3. Analyser av endringsskårer (pretest – siste behandlingsdag) viste at det var signifikant forskjell mellom gruppene ($F(1, 33) = 6.27$, $p = 0.017$), ved at gruppen som fikk aktiv tDCS hadde større reduksjon i smerteintensitet sammenliknet med gruppen som fikk placebo tDCS.



Figur 3. Endring i VAS smerte hos aktiv tDCS-gruppe og placebo-gruppa fra pretestperiode til siste behandlingsdag. Stolpene er standardavviket for gjennomsnittet. Endringen er signifikant forskjellig ($F(1, 33) = 6.27$, $p = 0.017$).

Aktiv tDCS-gruppa hadde en smertereduksjon på 18%, mens placebo-gruppa hadde en smertereduksjon på 4%, noe som vises i tabell 4.

Tabell 4.

Gjennomsnittlig reduksjon i smerte og prosentvis nedgang fra pretest periode til behandlingsdag 5 hos aktiv tDCS- og placebogruppe.

	Minimum	Maksimum	M ± SD	% reduksjon
Placebo	-0.77	1.27	0.23 ± .57	4 %
Aktiv	-0.50	2.95	.91 ± .93	18 %

tDCS= Transkraniell likestrømstimulering.

Ubehag, uro og nervøsitet

Verken ubehag ($F(5,165) = 1,51, p = 0.19$), uro ($F(1,33) = 0,37, p = 0.54$) eller nervøsitet ($F(1,33) = 0,40, p = 0,53$) ble signifikant redusert i noen av gruppene fra pretestperioden til endt behandlingssuke. Altså hadde verken tDCS-behandlingen eller placebo noen effekt på de psykologiske variablene målt parallelt med smertereduksjonen.

Psykologiske målinger og livskvalitet

For å undersøke om det var noen sammenhenger mellom baselinemålinger av psykisk helse (målt med HADS og SCL-90), livskvalitet (SF-36 og FIQ) og smertereduksjon (VAS) beregnet vi korrelasjon mellom disse. Vi fant at kun tDCS-behandling korrelerte med smertereduksjon ($r = .400, p < .017$). Ingen mål på psykisk helse samvarierte med smertereduksjon, kun tDCS-behandlingen. Det var heller ingen signifikant korrelasjon mellom antall år syk og alder på deltakerne og behandlingseffekten av tDCS.

Videre ønsket vi å utforske om det var en samvariasjon mellom medikamentbruk og behandlingseffekt. Vi fant en svak negativ korrelasjon ($r = -.406, p < .015$) mellom bruk av opioider og smertereduksjon, ingen andre medikamenter korrelerte signifikant med behandlingseffekt. For å undersøke denne sammenhengen videre utførte vi en generell lineær regresjonsanalyse. Opioider, tDCS-behandling og interaksjonsleddet opioider og tDCSbehandling var prediktorer med smertereduksjon (pretest - siste behandlingsdag) avhengig variabel. Vi fant at kun tDCS-behandling påvirker smertereduksjon ($\beta = .432, t = 2.262, p < .031$), og at opioidbehandling ikke hadde noen signifikant effekt når tDCS-behandling var kontrollert for.

Diskusjon

Behandlingseffekten

Våre resultater viser at anodal tDCS-stimulering av M1 har en signifikant smertereduserende effekt på et utvalg fibromyalgipasienter, sammenliknet med placebostimulering. Dette er i tråd med vår hovedhypotese. Dette er også i samsvar med tidligere funn fra lignende studier (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a).

Strømstyrke og elektrodeplassing.

Vi har anvendt strømstyrke på 2 mA i 20 minutter. Tidligere studier viser at denne mengden strøm er tilstrekkelig for å trenge gjennom skallen og påvirke de underliggende områder i korteks (Miranda, Lomarev & Hallett, 2007). Dette er samme plassering som tidligere studier av tDCS-behandling i denne pasientgruppen (Roizenblatt et al., 2007; Fregni et al., 2006a). Vi hadde plassert den anodale elektroden over M1 og den katodale supraorbitalt. Denne plasseringen er i tråd med studier som viser at dette er en optimal plassering for å påvirke smertemodulerende strukturer (DosSantos et al., 2012), og er tilsvarende plassering som i Roizenblatt et al. (2007) og Fregni et al. (2006a) sine studier.

Varighet av behandling.

Våre pasienter ble behandlet i 5 påfølgende dager. Vi fant signifikant reduksjon i smertemål fra pretest til endt behandling (behandlingsdag 5). Det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene i smertereduksjon hver enkelt behandlingsdag. Valle et al. (2009) ga stimulering i 10 dager (2 uker, mandag til fredag) med 2 mA styrke i 20 minutter. De fant at 10 stimuleringer av M1 gav en lengre ettereffekt av smertereduksjon (opp til 60 dager). Vi har som nevnt ikke hatt som mål å undersøke de langvarige effektene av tDCS. Tidligere studier (Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a) har vist at 5 påfølgende dager med tDCS-stimulering har en signifikant smertedempende effekt. Andre studier med lengre tidsrom mellom stimuleringene, (en gang i uka; annenhver dag) har oppnådd en lav smertereduserende effekt (Riberto et al., 2011; Alonzo et al., 2012). Tidligere studier (Roizenblatt et al., 2007; Fregni et al., 2006a; Riberto et al., 2011; Alonzo et al., 2012) viser altså at anodal tDCS-behandling modulerer kortikal eksitabilitet mer effektivt dersom behandling blir gitt i flere påfølgende dager. 5 påfølgende dager synes derfor å være adekvat lengde på stimulering for å undersøke våre hypoteser.

Bivirkninger.

Deltakerne i vår studie har ikke rapportert bivirkninger av tDCS-behandling som ikke tidligere er rapportert i andre studier (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a; Nitsche & Paulus, 2011).

Smertereduksjon.

Pasientene som mottok aktiv tDCS-behandling opplevde i vår studie en gjennomsnittlig reduksjon i VAS-skåre på 18% fra pretest til endt behandlingsdag 5. Roizenblatt et al. (2007) fant en smertereduksjon på hele 59% etter 5 dager med anodal stimulering av M1. Et viktig spørsmål i forbindelse med dette er om forskjellen i VAS smertereduksjon gir en forskjell i klinisk opplevelse av smerten for deltakerne. Prosentvis forskjell i VAS smertereduksjon er ikke nødvendigvis synonymt med klinisk opplevd forskjell (Todd, 1996). En studie (Knox & Funk, 1996) har forsøkt å identifisere minste endring i VAS smertesåre som skal til for at pasienter rapporterer klinisk forskjell. De fant at en minimum 23% endring fra baseline gjorde at pasienter med leddgikt opplevde smertene som noe bedret (Knox & Funk, 1996). I tråd med dette funnet kan det bety at det er klinisk opplevd forskjell i VAS-reduksjon i vår studie og Roizenblatt et al. (2007) sin studie. Skåring gjort med VAS er imidlertid pasientens subjektive opplevelse, og dermed har deltakerne i vår studie opplevd en betydelig reduksjon i sin smerteopplevelse.

Deltakerne i vår studie hadde en lavere gjennomsnittlig VAS smertesåre (5,26) ved baseline enn Roizenblatt et al. (2007, VAS-skåre 8,5) og Fregni et al. (2006a, VAS-skåre 8,5) hadde i sine studier. Utenom dette var som nevnt prosedyren den samme som vår. Både Fregni et al. (2006a) og Roizenblatt et al. (2007) hadde som deltakelseskriterie at pasientene måtte ha en VAS smertesåre på 4 eller mer. Vi har ikke hatt dette som kriterie, noe som kan forklare at våre deltakere har et noe lavere gjennomsnitt på VAS smertesåre ved baseline. Vi har ikke funnet noen studier som har undersøkt om grad av smerte ved baseline påvirker smertereduksjon som følge av tDCS-behandling. Det vil imidlertid være interessant for fremtidige studier å undersøke om smerte ved baseline kan brukes som prediktor for smertereduksjon.

Teori om mekanismer bak effekten.

Vår studie støtter opp under hypotesen om at tDCS-stimulering av M1 har en smertereduserende effekt på fibromyalgismerter, og det er derfor relevant å forklare de underliggende mekanismene som utgjør denne effekten. Hvordan nevromodulasjon som følge

av tDCS-behandling påvirker smerte i fibromyalgi er ikke fullstendig kartlagt per i dag. Vi har ikke hatt som mål å undersøke de underliggende mekanismene bak denne smertereduserende effekten. Tidligere studier har imidlertid gitt viktige bidrag til forståelse av både maladaptiv smerterespons hos fibromyalgipasienter og hvilke mekanismer i tDCS som er tenkt å ha en effekt på modulering av denne smerteresponsen. Vi vil i det følgende gjengi sentrale funn som kan belyse hvorfor stimulering med tDCS har en smertereduserende effekt på fibromyalgismerter.

Det er gjort en rekke studier med SPECT, fMRI, og PET som har utforsket neuroanatomiske abnormaliteter hos fibromyalgipasienters smerteprosessering (Gracely et al., 2002; Kwiatek et al., 2000; Iadarola.,1995, Grant et., 2001, Cifre et al., 2012; Wolfe et al., 1997). Det har blant annet blitt påvist lavere regional cerebral blodgjennomstrømming (altså redusert nevralt aktivitet) i høyre og venstre thalamus, høyre og venstre caudate nucleus og inferior pontine tegmentum hos fibromyalgipasienter (Mountz et al., 1995; Bradley et al., 1999; Kwiatek et al., 2000). Årsakene til den reduserte nevralt aktiviteten i disse områdene er ikke helt kartlagt. Den er assosiert med, og mulig et resultat av, forlenget eksitatorisk nociceptiv input. Den utbredte smerten som beskrives hos pasienter med fibromyalgi er sterk nok til å aktivere smertehemmende mekanismer, og som en konsekvens av dette reduseres aktivitetene i de nevnte områdene (Iadarola et al., 1995).

Smerteperspeksjon hos personer med fibromyalgi. En studie av Gracely et al. (2002) brukte fMRI for å kartlegge mønstre av cerebral aktivering hos pasienter med fibromyalgi sammenlignet med friske kontroller, når begge ble påført moderat trykksmerte. Resultatene viste at det var lik aktivering i strukturer assosiert med smerteprosessering når den subjektive smerteopplevelsen var lik for gruppene. Trykkintensiteten som ble påført var signifikant lavere for fibromyalgipasientene. I sterk kontrast til dette var det ingen felles aktivering når selve trykkstimulus var lik for fibromyalgipasientene og kontrollene (Gracely et al., 2002). Grant et al. (2001) gjorde en lignende fMRI-studie der de utforsket hvordan fibromyalgipasienters smerteintensitet ble prosessert i hjernen. Resultatene fra denne studien viste at pasientene og friske kontroller hadde felles sensorisk diskriminerende funksjoner (thalamus, somatosensoriske områder), men aktiveringene av disse områdene krevde mindre stimulusintensitet hos pasientene versus kontrollene (Grant et al., 2001).

Fibromyalgipasientene i Gracely et al. (2002) sin studie viste signifikant høyere aktivering enn kontrollene i hele 13 regioner, blant annet kontralaterale somatosensoriske

områder og anterior cingulate cortex (Gracely et al., 2002). Fibromyalgipasientene hadde altså økt sensorisk prosessering, og dette stemmer overens med en teori om sentralt forsterket prosessering av smerte hos denne pasientgruppen (Staud et al., 2002). Studiet viste i tillegg en redusert aktivitet i thalamus og caudate nucleus, noe som samsvarer med funn i tidligere studier (Mountz et al., 1995; Bradley et al., 1999; Kwiatek et al., 2000). Grant et al. (2001) fant, noe motstridente til Gracely et al. (2002), at fibromyalgipasientene viste ingen aktivering i høyre Insula og anterior cingulate cortex i motsetning til kontrollene. Disse områdene er relatert til den affektive opplevelsen av smerte og forfatterne forklarer resultatet med at fibromyalgipasienter ikke har den samme affektive aktiveringen til eksperimentelt påført smerte (Grant et al., 2001). Dette kan trolig skyldes at pasientene har etablert en affektiv adaptasjon som er assosiert med at de har opplevd smerte over lengre tid (Williams & Gracely, 2006).

Det er også påvist betydelig dysfunksjon i koblinger mellom smerteprosesserende strukturer hos fibromyalgipasienter. Det er funnet reduksjon i funksjonelle koblinger mellom thalamus, insula og PAG, mellom anterior cingulate cortex, amygdala og PAG, og mellom sekundær somatosensorisk cortex, Amygdala og posterior cingulate cortex (Cifre et al, 2012). Fibromyalgi har altså blitt satt i sammenheng med store dysfunksjoner i sentrale smertenettverk. Det har også blitt påvist lavere nivå av Serotonin (Wolfe et al., 1997; Russel, Vaeroy, Javors & Nyberg, 1992), Dopamin og NorAdrenalin (Russel, Vaeroy, Javors & Nyberg, 1992) hos personer med fibromyalgi.

Oppsummert viser altså studier av fibromyalgipasienters smerteoppfattelse at det forekommer redusert aktivitet i områder sentrale for smertepersepsjon, reduksjon i transmittorsubstanser som er sentrale i smertemodulering, økt sensorisk prosessering av smerte, og dysfunksjoner i koblinger i smertenettverk. Videre vil vi oppsummere hvilke mekanismer i tDCS som har vist seg å ha effekt på smertene hos denne pasientgruppen.

Transkraniell likestrømstimulering. Den kliniske effekten av tDCS skjer gjennom modulering av synaptiske forbindelser. Anodal stimulering, slik vi gjorde i vår protokoll, endrer hvilemembranpotensialet i pre- og postsynaptiske nevroner slik at dette fører til hypereksitabilitet, også en tid etter stimulering (Nitsche & Paulus, 2000). Effekten av tDCS er forskjellig under stimulering og rett etter (Stagg & Nitsche, 2011). Effekten under stimuleringen ser ut til å være avhengig av endringer i membranpotensialet i underliggende nevroner. En studie av Nitsche et al. (2003) viste for eksempel at blokkering av kalsium- og

natriumkanaler opphevet effekten av tDCS. Verken NMDA- eller GABA-respetorantagonister hadde en modulerende effekt på denne stimuleringsresponsen (Nitsche et al., 2004). Det ble heller ikke påvist en signifikant modulering av GABAnerge eller glutamaterge internevroneer under stimuleringen (Nitsche et al., 2005). Oppsummert tyder dette på at tDCS primært påvirker hvilemembranpotensialet under selve stimuleringen og effekten på synaptisk plastisitet ikke skjer mens stimulering pågår.

Ettereffekten av tDCS ser ut til å være avhengig av synaptisk modulering og etablerer funksjonell synaptisk plastisitet. Anodal stimulering har vist å øke intrakortikal fasilitering. Tilføring av enkelte NMDA-respetorantagoniser blokkerer eksitabiliteten etter tDCS, mens en NMDA-reseptoragonist øker varigheten av tDCS (se Nitsche et al., 2004). En farmakologisk studie viste at en NMDA-reseptorantagonist reduserte de nevroplastiske effektene av både anodal og katodal tDCS, noe som indikerer at de plastiske endringene som følge av tDCS er avhengig av aktivitet i NMDA-reseptorer (Liebetanz, Nitsche, Tangau & Paulus, 2002).

GABA(a)-nerge internevroneer har også vist å ha en effekt på moduleringen av intrakortikal eksitabilitet etter tDCS. En studie fant reduksjon i GABA innenfor det stimulerte området etter 10 minutter med tDCS. Dette kan reflektere en gjenoppbygging av tDCS-indusert økning i corticospinale baners eksitabilitet (Stagg et al., 2009).

En rekke studier har også sett at den smertelindrende effekten av tDCS er avhengig av ulike nevromodulatorer. Studier har spesielt sett på katalaminsystemets effekt på moduleringen av NMDA-avhengig LTP-lignende plastisitet (Nitsche et al., 2004). Blokkering av dopaminreseptorer har vist å oppheve ettereffekten av anodal tDCS (Nitsche et al., 2006). En PET-studie av Wood og Holman (2009) viste at pasienter med fibromyalgi hadde et redusert opptak av dopamin i en rekke hjerneregioner som var involvert i smerteperspsjon, noe som indikerer en dysfunksjon i presynaptisk aktivitet. Om og eventuelt hvordan tDCS-indusert plasititet påvirker denne dysfunksjonen er uavklart.

Acetylkolin og Serotonin er også involvert i de plastiske endringene induert av tDCS. Acetylkolin spiller en viktig rolle i konsolideringen av nevroplastisiteten (Kuo et al., 2007). Indusering av serotonin reopptakshemmere økte både omfanget og varigheten av anodal tDCS (Nitsche et al., 2009). Man tenker seg at gjennom plastiske endringer blir mer adaptive synapser forsterket, noe som kan forklare den smertereduserende effekten til tDCS (Valle et al., 2009).

En PET-studie fant at anodal tDCS av M1 skapte en utbredt økning av regional blodgjennomstrømming både i kortikale og subkortikale områder. Denne økningen av nevralt aktivitet ble funnet i venstre M1, høyre frontallapp, og høyre sensorimotoriske korteks (Lang et al., 2005). En annen PET-studie (DosSantos et al., 2012) undersøkte også effekten av anodal tDCS-behandling over M1 hos nevrologiske smertepasienter. Behandlingen skjedde over 5 påfølgende dager, altså like mange stimuleringer som vi hadde i vår studie. I denne studien var også elektrodeplasseringene lik som i vår protokoll. Resultatene viste en umiddelbar økning i funksjonelle koblinger mellom ipsilateral M1 og thalamus. Katodal stimulering hadde motsatt effekt. Et vel så viktig funn fra samme studie viste en umiddelbar (første tDCS-behandling) økning av subkortikal endrogen μ -opioid utskillelse som følge av M1 stimuleringen. Dette kan indikere at en av de bakenforliggende effekten av M1-tDCS stimuleringen trolig skyldes direkte utskillelse av endrogene opioider (DosSantos et al., 2012).

Overnevnte studier viser at effekten av den første tDCS-behandlingen påvirker subkortikalt, og de plastiske endringene som følge av tDCS er avhengig av repeterte behandlinger og en kumulativ effekt. Dette er i overensstemmelse med resultatene av mange kliniske studier av tDCS, som viser at det er et direkte forhold mellom pasientenes smertereduksjon og antall tDCS behandlinger (Lima & Fregni, 2008). Studier viser også at plassering av elektrodene med anoden over M1 og katoden orbitofrontalt er den optimale plasseringen for å modulerere smertematriksen, spesielt i thalamus, og dermed kronisk smerte (DosSantos et al., 2012).

Oppsummert tenker man at tDCS utøver sin smertehemmende effekt ved indirekte påvirkning på smertemodulerende områder, som thalamus og subthalamiske kjerner (Valle et al., 2009), (Lang et al., 2005). Områdene som stimuleres modulerer smertehemmende strukturer, øker intrakortikal fasilitering, og er avhengig av ulike monoaminer for å indusere en LTP-lignende funksjonell plastisitet. Disse plastiske endringen tenkes å skape mer adaptive synapser og mer funksjonelle koblinger i sentrale smertemodulerende nettverk (Wood & Holman, 2009; Kuo et al., 2007; Nitsche et al., 2009; Valle et al., 2009).

Ubehag, uro og nervøsitet

Vi fant ingen reduksjon i rapportert ubehag, uro eller nervøsitet fra pretestperiode til endt behandlingsuke hos verken aktiv tDCS-gruppen eller placebogruppen. Det var heller

ingen signifikant forskjell mellom gruppene på hver enkelt behandlingsdag. Til forskjell fra tidligere studier (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a) har vi gjort tre daglige målinger av ubehag, uro og nervøsitet, i tillegg til smerte, både i preperioden og i behandlingsuken. Ved å gjøre målinger flere ganger daglig får vi trolig en mer representativ skåre på tilstanden til pasienten.

Andre studier har målt psykiske variabler og/eller livskvalitet i starten av preperioden og etter en postperiode på tre (Fregni et al., 2006a; Roizenblatt et al., 2007) til åtte uker (Valle et al., 2009). Fregni et al. (2006a) og Valle et al. (2009) lot også deltakere fylle ut FIQ rett etter avsluttet tDCS-behandling. Ingen av de lignende studiene fant signifikant reduksjon i depresjonsskåre etter tDCS-stimulering av M1, verken rett etter endt behandling (Valle et al., 2009) eller 30 dager etter behandling (Valle et al., 2009; Fregni et al., 2006a).

Lignende studier (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a) har ikke målt ubehag, uro eller nervøsitet direkte, men har målt variabler som kan tenkes å måle samme underliggende tilstander. FIQ inkluderer et spørsmål om hvor nervøs eller engstelig pasienter er (Burckhardt, Clark & Bennett, 1991), noe som kan tenkes å måle det samme underliggende tilstanden som uro og nervøsitet. Når det gjelder ubehag kan man tenke seg at spørsmål om smerteintensitet målt med VAS henger sammen med følelse av ubehag. På den andre side ble ikke ubehag signifikant redusert hos våre deltakere, mens smerte ble det, noe som kan tyde på at pasientene skiller begrepene. Det er mulig å tenke at når pasientene skal vurdere smerte og ubehag i samme SMS, så vil vurderingen av ubehag i større grad reflektere en affektiv og kognitiv vurdering av hele deres tilstand, og ikke bare som en del av den sensoriske smerten. Ubegag kan dermed tenkes å representere både den affektive og sensoriske tilstanden til pasienten.

I lignende studier (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a) var det i to av studiene ikke rapportert mål på psykisk helse rett etter endt tDCS-behandling (Antal et al., 2010 ; Roizenblatt et al., 2007). Valle et al. (2009) fant at skårene på FIQ hadde hatt en signifikant reduksjon for gruppene som mottok tDCS på M1 og DLPFC målt den siste behandlingsdagen. I denne studien fikk deltakerne som nevnt tDCS over 10 dager, i motsetning til vår studie der vi hadde 5 dager behandling. De har allikevel gjort målinger med FIQ rett etter endt behandling, slik som vi også har gjort. I Fregni et al. (2006a) sin studie opplevde alle gruppene (M1, DLPFC og placebo) en signifikant reduksjon i angstskåre fra første til siste behandlingsdag. Dette forklarte forfatterne med at deltakerne

kan ha opplevd økt angstnivå i starten av behandlingen som følge av deltakelse i en ny og ukjent behandlingsprotokoll.

Dersom man tenker seg at enkelte spørsmål i FIQ og VAS angstskårer måler tilstandene uro og nervøsitet, peker våre funn i en noe annen retning enn Valle et al. (2009) og Fregni et al. (2006) sine funn, da vi ikke fant signifikant reduksjon av disse tilstandene etter endt behandling (dag 5). Det er imidlertid vanskelig å sammenlikne våre funn med disse studiene. Vi har målt ubehag, uro og nervøsitet direkte tre ganger daglig, mens Valle et al. (2009) og Fregni et al. (2006) har målt disse tilstandene som en del av et spørreskjema eller en VAS-skala, og kun en gang.

Den manglende reduksjonen i ubehag, uro og nervøsitet i behandlingsuken kan ha årsak i flere aspekter. En forklaring kan også være at tDCS av M1 hovedsakelig har effekt på smerte, og at eventuelle andre ettervirkninger (for eksempel reduksjon i uro og nervøsitet) først kommer til uttrykk lengre tid etter endt behandling, og da eventuelt som følge av den smertelindrende effekten. Det har blitt funnet reduksjon i FIQ-skårer etter 21 dager for personer med fibromyalgi som fikk bedre søvn og redusert smerte som følge av tDCS-stimulering av M1 (Roizenblatt et al., 2007). Man kan tenke seg at det går raskere å redusere eller fjerne den somatiske og diskriminative opplevelsen av smerte, mens innarbeide tankemønstre og kronisk smerteatferd muligens tar lengre tid å endre. Som nevnt tidligere finnes det flere parallelle uavhengige nettverk for prosessering av affektiv og sensorisk smerte (Giesecke et al., 2005). Uro og ubehag som skapes av eventuelle andre faktorer i livet til en person (for eksempel arbeidsledighet), vil ikke endres ved reduksjon av smerte. Dette kan også forklare hvorfor vi ikke ser en umiddelbar reduksjon av disse variablene.

Ingen av studiene nevnt ovenfor fant reduksjon i psykiske variabler eller symptomer, *uten* at det forekom en signifikant smertedependende effekt, reduksjon av smerte var altså den primære effekten av tDCS-behandling av M1.

Psykologiske målinger, livskvalitet og annen behandling

Psykologiske målinger og livskvalitet.

Vi fant ingen korrelasjon mellom behandlingseffekten og baselinemål på psykisk helse og helserelatert livskvalitet. Heller ikke alder og antall år syk korrelerte signifikant med smertereduksjon hos gruppen som fikk aktiv tDCS. tDCS-behandlingen hadde altså effekt på smertene uavhengig av deltakerens psykisk og funksjonelle belastningsnivå, og uavhengig av

alder og antall år pasienten hadde vært syk. Som det vises i tabell 1 befant deltakerne i vår studie seg gjennomsnittlig over klinisk nivå for både angst, depresjon og generell psykisk fungering, og hadde i tillegg gjennomsnittlig dårlig helse relatert livskvalitet sammenliknet med en generell populasjon (Ware, 2000). Skårer på FIQ indikerer også at deltakernes liv er betydelig preget av lidelsen.

I lignende studier (Antal et al., 2010; Valle et al., 2009; Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a) er det ikke rapportert direkte om baselinemålinger kan være prediktorer for smertereduksjon som følge av tDCS-behandling. Det har imidlertid blitt målt endring i psykisk helse og livskvalitet før og etter behandling i to av dem, og baselinemålingene viste at deltakerne lå over klinisk cut off-nivå ved oppstart (Fregni et al., 2006a, Roizenblatt et al., 2007), slik som i vår studie. I likhet med vår studie hadde behandlingen en signifikant effekt på smerten til fibromyalgipasientene. Siden utvalgene i disse studiene er tilnærmet lik utvalget i vår studie med tanke på psykisk helse og livskvalitet, er det grunn til å tro at smertereduksjonen skjer uavhengig av graden av psykisk belastning.

Det er til vår kunnskap ikke gjort noen studier som direkte undersøker om psykologiske variabler har en prediktiv effekt på behandlingseffekten av tDCS for smerter hos fibromyalgipasienter. I en tDCS-studie der det ble funnet signifikant behandlingseffekt på depresjon, ble det inkludert et mål på psykomotorisk forstyrrelse (Core Measure of psychomotor disturbance, CORE) for å undersøke om dette predikerte utfallet av behandlingen. Det ble ikke funnet sammenheng mellom baselinemål på kjennetegn ved depresjon (målt med CORE) og reduksjon i depresjonsskårer (målt med Montgomery-Åsberg Depression Scale, MADRS) rett etter tDCS-behandling (Loo et al., 2012.) tDCS-behandlingen hadde med andre ord en effekt uavhengig av skåre på CORE før behandling.

Opioider og behandlingseffekten.

Vi fant en svak negativ korrelasjon mellom bruk av opioider og behandlingseffekt. Ingen andre medikamenter korrelerte signifikant med smertereduksjon. Videre analyser viste at det ikke var kombinasjonen av tDCS og opioider som gav smertereduksjon, tDCS har altså en smertereduserende effekt uavhengig av om personen bruker opioider. Opioidbehandling hadde ingen signifikant effekt når tDCS-behandling var kontrollert for.

I vår studie har deltakernes medikamentbruk vært stabil i forkant av studien, på lik linje med tidligere studier (Valle et al., 2009; Roizenblatt et al. 2007; Fregni et al., 2006a). Tidligere studier har i hovedsak hatt fokus på den analgetiske effekt tDCS-behandling av M1

har. Det har ikke blitt undersøkt direkte hvordan denne effekten eventuelt blir påvirket av medikamenter pasienten allerede bruker.

Opioider er sentralstimulerende medikamenter, som for eksempel den vanlig brukte (svake) opioiden Tramadol. I vår studie stod 10 pasienter på opioider, nesten alle i kombinasjon med andre sentralstimulerende medikamenter. Verken Roizenblatt et al. (2007) eller Fregni et al. (2006a) har ekskludert fibromyalgipasienter som stod på medikamenter. De har heller ikke rapportert noen sammenheng mellom bruk av opioider og behandlingseffekt av tDCS. Valle et al. (2010) hadde imidlertid bruk av sentralstimulerende medikamenter som et av eksklusjonskriteriene i sin studie. tDCS hadde som nevnt smertereduserende effekt på fibromyalgipasienter i alle tre overnevnte studier.

Effekten av opioider er lik kroppens egne smertehemmende mekanismer: utskillelse av endogene opioider, indusering av Serotoninutskillelse og hemming av Noradrenalin-reopptak (Forseth & Gran, 2006). Disse mekanismene bidrar til smertehemming. tDCS sin umiddelbare effekt har en påvirkning på utskillelse av endogene opioider. Smertereduksjonen som følge av tDCS er som nevnt avhengig av en kaskade av intranevron- og intrakortikal aktivitet, og det er ikke umulig at tilføring av medikamentelle opioider har en signifikant effekt på en eller flere av disse prosessene, og dermed påvirker smertereduksjon. Det vil være viktig at fremtidige studier har fokus på hvordan den medikamentelle behandlingen fibromyalgipasienter er under påvirker eller påvirkes av tDCS-behandling for smerte.

Metodiske utfordringer og implikasjoner for fremtidige studier.

Det er enkelte aspekter knyttet til tDCS-protokollen som er viktig å diskutere, da det enda ikke er fullstendig kartlagt hvorvidt de kan ha en effekt på resultatet av behandling.

Faktorer som røyking, kjønn, kroppsmasseindeks (Body mass index, BMI) og alder påvirker fysiologien til den enkelte (Roizenblatt et al., 2007; Brunoni et al., 2012). Det kan dermed tenkes at samme mengde strøm har noe forskjellig påvirkning på ulike individer (Brunoni et al., 2012). Det er imidlertid per i dag ingen kliniske studier som har undersøkt om individuelle forskjeller affiserer behandlingseffekten av tDCS. Vi har i vår studie ikke tatt høyde for at disse variablene kan spille inn på resultatet, da tidligere studier heller ikke har undersøkt dette (Roizenblatt et al., 2007, Fregni et al., 2006a).

Videre har det blitt foreslått at individuelle faktorer som hudens ledningsevne, tykkelsen på skallen og intrakortikal anatomi (for eksempel tetthet i blodkar eller hjernevev)

kan påvirke mengden av strøm som effektivt når inn til korteks (Brunoni et al., 2012). I vår studie har vi ikke kontrollert for disse faktorene. Vi har imidlertid fulgt alle gjeldende protokoller for bruk og gjennomføring av tDCS-behandling (Nitsche & Paulus, 2011; Nitsche, 2008). For eksempel reduserer sterilt vann på elektrodens svampovertrekk forskjeller i hudens ledningsevne (Brunoni et al. 2012), noe vi har gjort i vår prosedyre.

Vi har i vår studie funnet indikasjoner på at effekten sees uavhengig av preeksisterende psykisk symptomnivå over klinisk cut off og redusert livskvalitet. Vi har ikke valgt å undersøkt hvordan andre miljømessige eller sosiale faktorer påvirker behandlingseffekten av tDCS. Man vet for eksempel at grad av uføretrygd kan henge sammen med smerteintensitet (Wigers, 1996), og det kunne dermed vært interessant å undersøke om behandlingseffekten av tDCS også ble påvirket av faktorer i pasientens øvrige livssituasjon.

Medikamentbruk hos pasientene kan ha virket inn på effekten av tDCS. Bruk av farmakoterapi endrer hjernens baseline kortikale aktivitet noe, hvilket kan være opphav til individuelle forskjeller i hvilken strømmengde som skal til for å gi smertereduksjon (Brunoni et al., 2012). I vår studie brukte alle deltakere medikamenter, og disse ble holdt stabilt en måned før og etter deltakelse i studien. Imidlertid er medikamentell behandling av fibromyalgi vanlig (Wigers, 2002), og dermed ville vi ved å ekskludere de som bruker medisiner få et mindre representativt utvalg av fibromyalgipasienter.

Et større utvalg vil muligens kunne økt styrken på våre funn. Antall deltakere er imidlertid i tråd med antall deltakere i tidligere studier der en signifikant smertereduserende effekt ble påvist i en studiestørrelse på 32 deltakere (Fregni et al., 2006a)

Funnene i vår studie er kun basert på smerte rapportert av pasienten selv med VAS. Andre studier har inkludert flere mål på smerte, for eksempel undersøkelse av ømme punkter og klinikers vurdering (Clinician global impression) (Valle et al., 2009; Fregni et al., 2006a). Mål på ømme punkter viste seg imidlertid å ikke være sensitivt for endring i smerteskår som følge av tDCS-behandling (Valle et al., 2009). VAS er godt validert som subjektivt mål på smerte (Price et al., 1983). I andre deler av det prosjektet vår studie er en del av er det blitt brukt algometer som objektivt mål på smerte før og etter tDCS-behandling. Data fra algometermålinger var kun tilgjengelig for et fåtall av våre deltakere og kunne derfor ikke inkluderes i vår studie.

Man vil kunne påvise en eventuell placeboeffekt dersom man kunne sammenlikne resultatene fra våre grupper (aktiv og placebo tDCS) med fibromyalgipasienter som ikke

mottar noe behandling. Å inkludere en naturlig historie-gruppe vil kunne gi nyttig informasjon om normal smerteutvikling, psykisk helse og livskvalitet for fibromyalgipasienter. I vår studie gir pretestperioden slik type informasjon om våre deltakere, men lar oss ikke konkludere med om tDCS-behandling har hatt en placeboeffekt.

Det er behov for mer forskning om når i sykdomsforløpet man skal behandle med tDCS, for eksempel om tidlig intervensjon gi økt reduksjon av smerte. Det kan også være interessant å undersøke kvalitativt hvordan pasienter opplever tDCS-behandlingen. Dette for å kunne optimalisere behandlingsprotokollen og øke brukervennligheten. Mangelen på fokaltitet er blitt sett på som et av problemene med tDCS (Nitsche et al., 2007). Nyere studier har tatt i bruk high definition tDCS (HD-tDCS), for å optimalisere fokaltitet i behandling (Bikson, Rahman, Datta, Fregni, & Merabet, 2012).

I vår studie fant vi indikasjoner på at tDCS-behandlings hadde en smertereduserende effekt uavhengig av psykisk belastningsnivå og redusert livskvalitet. Generelt er det interessant å kartlegge videre hvilke forhold hos pasienten som gjør at tDCS-effekten fungerer best mulig.

Konklusjon

Vår studie er i samsvar med tidligere funn som indikerer at tDCS-stimulering av M1 er en lovende behandlingsmetode for smerter hos fibromyalgipasienter. tDCS har en smertereduserende effekt som ikke blir påvirket av preeksisterende psykologiske- og livsfaktorer. Vår studie er dermed et viktig bidrag til å validere effekten av tDCS-behandling for en lidelse det per i dag ikke er tilfredstillende behandlingstilbud for.

Referanser

- Alonzo, A., Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D., & Loo, C. K. (2012). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, *5*(3), 208-213. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.04.006>
- American College of Rheumatology, 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia (Excerpt) URL: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/fibromyalgia/fibro.asp> Hentet 15.03.13. kl 20.07.
- Andersen, P., Blackstad, T. W., & Lömo, T. (1966). Location and identification of excitatory synapses on hippocampal pyramidal cells. *Experimental Brain Research*, *1*, 236 – 248. doi:10.1007/BF00234344
- Antal, A., Nitsche, M. A., Kincses, T. Z., Kruse, W., Hoffmann, K. P., & Paulus, W. (2004). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *European Journal of Neuroscience*, *19*, 2888-2892. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03367.x
- Antal, A., Terney, D., Kuhn, S., & Paulus, W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management*, *39*, 890-903. Doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023
- Arnold, L.M., Keck, P.E. Jr & Welge, J.A. (2000). Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*, *41*, 104-113. doi: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.psy.41.2.104>
- Arnold, L.M., Lu, Y., Crofford, L.J., Wohlreich, M., Detke, M.J., Iyengar, S. & Goldstein, D. J. (2004). A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis and Rheumatism*, *50*, 2974-2984. Doi: 10.1002/art.20485
- Arnold, L. M. (2006). Review. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, *8*, 212. Doi:10.1186/ar1971

- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Martin, S. A., Young, J. P., & Sharma, U. (2007). The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. *Pain Medicine*, *8*, 633-638.
- Bennett, R. (2004). Fibromyalgia: Present to future. *Current Pain and Headache Reports*, *8*, 379-384. Doi: 10.1007/s11916-996-0011-5
- Bennett, R. (2005a). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *23*, 154-162.
- Bennett, R. M., J. Schein, et al. (2005b). "Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen." *Arthritis and Rheumatism*, *53*, 519-527. Doi: 10.1002/art.21319
- Bikson, M., Rahman, A., Datta, A., Fregni, F., & Merabet, L. (2012). High-Resolution Modeling Assisted Design of Customized and Individualized Transcranial Direct Current Stimulation Protocols. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *15*, 306-315.
- Bradley, L.A., Sotolongo, A., Alberts, K.R., Alarcon, G.S., Mountz, J.M., Liu, H.G., Kersh, B.C., Domino, M.L., De Waal, D., Weigent, D.A. & Blalock, J.E. (1999). Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *7*, 285-292. Doi: 10.1300/J094v07n01_29
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). *3 European journal of pain*, *10*, 287-287. Doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*, 1133-1145. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145711000447>.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, Valero-Cabre, A., Rotaberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P.S. & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*, *5*, 175-195. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002>

- Burckhardt, C.S., Clark, S.R., Bennett, R.M. (1991) The fibromyalgia impact questionnaire (FIQ): development and validation. *Journal of Rheumatology*, 18, 728-733.
- Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G. & Pfliderer, B. (2009). Decreased gray matter volumes in the Cingulo-Frontal Cortex and the Amygdala in patients with Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 71, 566-573. Doi: 10.1097/PSY.0b013e3181a32da0
- Bystad, M., Fagerlund, A. og Aslasken P. M. (2013). Transcranial direct stimulation - en behandlingsmetode ved depresjon og Alzheimers sykdom også i Norge? Tidsskrift for Norsk psykologforening, 50, 116-119.
- Carville, S. F., S. Arendt-Nielsen, et al. (2008). EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67,536-541. Doi:10.1136/ard.2007.071522
- Carville, S. F. and E. H. S. Choy (2008). Systematic Review of Discriminating Power of Outcome Measures Used in Clinical Trials of Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 35, 2094-2105. Doi: 10.3899/jrheum.080077
- Checkware AS, www.checkware.com
- Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Muñoz, M. Á., Balenzuela, P., González-Roldán, A., & Montoya, P. (2012). Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosomatic medicine*, 74(1), 55-62. Doi:10.1097/PSY.0b013e3182408f04
- Crawford, J. R., Henry, J. D., Crombie, C. & Taylor, E. P. (2001). Brief report: Normative data for the HADS from a large non-clinical sample. *British Journal of Clinical Psychology*, 40, 429–434. Doi: 10.1348/014466501163904.
- Crofford L.J., Rowbotham M. C., Mease, P.J., Russell, I.J., Dworkin, R.H., Corbin, A.E., Young, J.P. Jr, LaMoreaux, L.K., Martin, S.A., Sharma, U., and the Pregabalin 1008-105 Study Group. (2005). Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 52,1264-1273. Doi: 10.1002/art.20983
- Desmaules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P., Vischer, T. L. (2003) Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia, *Arthritis and Rheumatism*, 48, 1420-1429. Doi: 10.1002/art.10893.

- Dos Santos, M. F., Love, T. M., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Fregni, F., Cummmiford, C & DaSilva, A. F. (2012). Immediate Effects of tDCS on the μ -Opioid System of a Chronic Pain Patient. *Frontiers in Psychiatry*, 3. Doi: 10.3389/fpsy.2012.00093
- Finnerup, N. B., Sindrup, S. H. & Jensen, T. S. (2007). Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 21, 129–136 Doi:10.1111/j.1472-8206.2007.00474.x
- Forseth K.O., Gran, J.T. (2002). Management of fibromyalgia: what are the best treatment choices? [review]. *Drugs*, 6, 577–92.
- Forseth, K. Ø. & Gran, J. T. (2006). Fibromyalgi og medikamentell behandling. *Tidsskrift for Norsk lægeforening*, 126, 1486-1487.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Mansur, C. G., Ferreira, M. J. L., Lima, M. C., Rigonatti, M. A., Marcolin, M. A., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. (2005). Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neuroreport*, 16, 1551-1555.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M., J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S. P., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A. & Paulo S. Boggio, P. S. (2006a). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 54, 3988-3998. Doi:10.1002/art.22195
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonattio, S. P. & Pascual-Leone, A. (2006b). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar Disorders*, 8, 203-205. Doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x
- Fregni, F., Boggio, P.S. Santos, M. C., Lima, M., Vieira, A. L., Rigonattii, S. P., Silva, M. T. A.,Barbosa, E. R. & Nitche, M. A. (2006c). Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21, 1693-1702. Doi: 10.1002/mds.21012
- Fregni, F., Freedman, S. & Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurology*, 6, 188-191.
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3, 383-393. Doi:10.1038/ncpneuro0530

- Gandiga, P. C., Hummel, F. C & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 4, 845-850. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, M. C., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P. Mauguière, F., Sindou, M., Laurent, B. (1999). Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*, 83, 259-273. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00114-1.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A, Geisser, M., Petzke, F. & Clauw, D. J. (2005). The relationship between depression, clinical pain and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis and Rheumatology*, 52, 1577-1584. Doi: 10.1002/art.21008
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, 14, 127-e1-127e8.
Doi: 10.1016/j.ejpain.2009.03.010
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 46, 1333-1343. Doi: 10.1002/art.10225.
- Grant, M.A.B., Farrell, M.J., Kumar, R., Clauw, D.J. & Gracely, R.H. (2001) fMRI evaluation of pain intensity coding in Fibromyalgia patients and controls. *Arthritis and Rheumatology*, 44, 394.
- Hegglund, K. J, Deuser, W. E., Buckelew, S. P., Hewett, J. & Kay, D. R. (1994). Weather, beliefs about weather, and disease severity among patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 7, 130-135.
Doi: 10.1002/art.1790070306.
- Herrmann, C. (1997) International experience with the hospital anxiety and depression scale- a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research*, 42, 17-41.
Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(96\)00216-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(96)00216-4)

Iadarola, M.J., Max, M.B., Berman, K.F., Byas-Smith, M.G., Coghill, R.C., Gracely, R.H. & Bennett, G. J. (1995). Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, 63, 55-64.

Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(95\)00015-K](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(95)00015-K)

Knox, K. H. & Funk, J. P. (1996). The Minimum Clinically Important Difference in Physician–assigned Visual Analog Pain Scores, *Academic Emergency Medicine*, 3, 142-146. Doi: 10.1111/j.1553-2712.1996.tb03402.x

Kuo M-F., Grosch. J., Fregni F., Paulus, W., Nitsche, M.A.(2007). Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience* 27(52):14442–7. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4104-07.2007

Kurtze, N., Gundersen, K. T. & Svebak, S. (1998). The role of anxiety and depression in fatigue and patterns of pain among subgroups of fibromyalgia patients. *British Journal of Medical Psychology*, 71, 185-194.

Doi: 10.1111/j.2044-8341.1998.tb01379.x

Kurtze, N. (2004). Fibromyalgi: effekt av fysisk trening. *Tidsskrift for Norsk lægeforening*, 124, 2475-2478.

Kwiatk, R., Barnden, L., Tedman, R., Jarrett, R., Chew, J., Rowe, C., Pile, K. (2000).

Regional cerebral blood flow in fibromyalgia. Single-photon–emission computed tomography evidence of reduction in the Pontine Tegmentum and Thalami. *Arthritis and Rheumatism*, 45, 2823-2833.

Doi: 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2823::AID-ANR24>3.0.CO;2-E

Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., Lemon, R. N. & Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?

European Journal of Neuroscience, 22,495-504.

Doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F. & Paulus, W. (2002) Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC–stimulation–induced after–effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125, 2238-2247. Doi: 10.1093/brain/awf238

- Lima M. C., Fregni F. (2008). Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology*, *70*, 2329–2337.
Doi:10.1212/01.wnl.0000314649.38527.93.
- Loge J. H., Kaasa S., Hjerstad M. J. & Kvien T. K. (1998). Translation and performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. Data quality, scaling assumptions, reliability, and construct validity. *Journal of Clinical Epidemiology*, *51*, 1069-76.
Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)00098-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(98)00098-5)
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V. & Sachdev, P. (2012) Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *200*, 52-59.
Doi: 10.1192/bjp.bp.111.097634
- O'Connell, N. E., Wand, B.M, Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L.H. (2011). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain (Review). *The Cochrane Library*, *6*, 1-127.
- O'Malley, P. G., Balden, E., Tomkins, G., Santoro, J., Kroenke, K. & Jackson, J.L. (2000). Treatment of fibrimyalgia with antidepressants. A meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, *15*, 659-666. Doi: 10.1046/j.1525-1497.2000.06279.x
- Melzack, R. (2001). Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of Dental Education*, *65*, 1378-1382.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in neurobiology*, *66* , 355-474.
Doi: [tp://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](tp://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6)
- Miranda, P. C., Lomarev, M. & Hallett, M. (2006). Modelling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *117*, 1623-1629.
Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009>
- Mountz, J.M., Bradley, L.A., Modell, J.G., Alexander, R.W., Triana-Alexander, M., Aaron, L.A., Stewart, K.E., Alarcon, G.S. & Mountz, J.D. (1995). Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus

are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheumatology*, 38, 926-938.

Doi: 10.1002/art.1780380708.

Nasjonalt folkehelseinstitutt. Helsetilstanden i Norge. Kroniske smerter. URL:

<http://www.fhi.no/artikler/?id=84067> Hentet 28.08.12, kl 11:38.

Neuroconn. www.neuroconn.de

Nilsen, K.B., Flaten, M. A., Hagen, K., Matre, D. & Sand, T. (2010) Sentralnervesystemets mekanismer for smertehegging. *Tidsskrift for Norsk Lægeforening*, 130, 1921-1924.

Doi: 10.4045/tidsskr.10.0079

Nisell, R. & Kosek, E. (2008). Fibromyalgi internasjonelt acceptert begrepp.

Läkartidningen, 105

Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527, 633-639. Doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*, 553(1), 293-301. Doi: 10.1113/jphysiol.2003.049916

Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral Cortex*, 14(11), 1240-1245. Doi: 10.1093/cercor/bhh085

Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573.

Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., ... & Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *European Journal of Neuroscience*, 19(10), 2720-2726. Doi: 10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x

Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial

- direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 568(1), 291-303. Doi: 10.1113/jphysiol.2005.092429
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1651-1657. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karakoese, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N. & Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 97(4), 3109-3117.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wasserman, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2008) Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1, 206-223.
Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2011) Transcranial direct current stimulation - update 2011. *Restorative Neurology and neuroscience* 29, 463-492.
- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scales measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56. doi:10.1016/0304-3959(83)90126-4
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N & Manfredi, M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. (1998). *Neuroport*, 2, 2257-2260.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A-S., McNamara, J. O. & White, L. E. (2008) Neuroscience 4th ed.. Sinauer Associates, inc. Sunderland MA.
- Random.org, www.random.org
- Riberto, M., Alfieri, F.B., Monteiro de Benedetto Pacheco, K., Dini Leite, V., Kaihama, H. N., Fregni, F. & Battistella, L. R. (2011). Efficacy of Transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatology Journal*, 5, 45-50. doi: 10.2174/1874312901105010045

- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Boggio, P. S. & Valle, A. C. (2007). Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Practice*, 7, 297-306. doi:10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x
- Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M., & Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 35(5), 550-556. Doi: 10.1002/art.1780350509
- Russel, I. J., Orr, M. D., Littman, B., Vipraio, G. A., Alboukrek, D., Machalek, J. E., Lopez, Y. & MacKillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of Substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 7, 1593-1601
- Schmitz, N., Hartkamp, N., Kiuse, J., Franke, G. H., Reister, G. & Tress, W. (2000). The Symptom Check-List-90-R (SCL-90-R): A German validation study. *Quality of Life Research*, 9, 185-193.
- Schulz, K.F., Altman, D.G., Moher, D. (2010) for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Annals of internal Medicine*, 152, 1-8.
- Short, B., Borckardt, J. J., George, M., Beam, W. & Reeves, S. T. (2009). Non-invasive brain stimulation approaches to fibromyalgia pain. *Journal of Pain Management*, 2, 259-276.
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T. & Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *The Journal of neuroscience*, 29(16), 5202-5206. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), 37-53. Doi: 10.1177/1073858410386614
- Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P. & Price, D. D. (2001) Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 91, 165-175
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00432-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00432-2)
- Staud, R. (2002). Evidence of involvement of central nervous pain in generating fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 4, 299-305

- Staud, R., & Smitherman, M. L. (2002). Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Current pain and headache reports*, 6, 259-266. Doi: 10.1007/s11916-002-0046-1
- Staud, R. (2004). Fibromyalgia pain: do we know the source? *Current Opinion in Rheumatology*, 16, 157–163.
- Todd, K. H. (1996). Clinical versus statistical significance in the assessment of pain relief. *Annals of emergency medicine*, 27, 439-441. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644\(96\)70226-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-0644(96)70226-3)
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., Boggio, P.S. & Fregni, F. (2009) Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of Pain Management*, 2, 353-361
- Wall, P. D., & Woolf, C. J. (1984). Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *The Journal of physiology*, 356(1), 443-458.
- Ware, J.E. Jr., Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 30, 6, 473-83.
- Ware, J. E. Jr. (2000) SF-36 Health survey update. *Spine*, 25 3130-3139.
- Wigers, S. H. (2002) Fibromyalgi: en oppdatering. *Tidsskrift for Norsk lægeforening*, 122, 1300-1304.
- Wigers, S. H. & Finseth, A. (2007) Rehabilitering ved kroniske myofascielle smertetilstander. *Tidsskrift for Norsk lægeforening*, 5, 604-608.
- Williams, D. A., & Gracely, R. H. (2006). Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*, 8, 224.
- Wood, P. B., & Holman, A. J. (2009). An elephant among us: the role of dopamine in the pathophysiology of fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 36(2), 221-224. Doi: 10.3899/jrheum.080583
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Franklin, M. C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A.

- S., Masi, A. T., McCain, G. A., Reynolds, W. J., Romano, T. J, Russel, I. J. & Sheon, R. P. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 1990.
- Wolfe, F., Russell, I. J., Vipraio, G., Ross, K., & Anderson, J. (1997). Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *Journal of Rheumatology*, 24(3), 555-559.
- Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.