



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet – Institutt for Psykologi

Ubevisst aktivering av betinget smerteresponser og spatiale frekvenser

Elisabeth Ahlquist og Karoline Sofie Berg Jakobsen

Hovedoppgave i graden Cand. Psychol – PSY-2091 Desember 2021

Hovedveileder: Espen Bjørkedal, Biveileder: Morten Øvervoll

Forord

Høsten 2021 ble det sendt ut et skriv om aktuelle prosjekter for hovedoppgave som professorer på Universitetet i Tromsø hadde liggende. Dette prosjektet var et av dem, og vi valgte dette tema ut fra en interesse i nevropsykologi og et ønske om å øke kunnskapen om smerteproblematikk. Dette er et stort samfunnsøkonomisk problem, så å gjennomføre eksperimenter som øker vår kunnskap om temaet vil være viktig. Studiens design og hypotese var først utarbeidet av veileder Espen Bjørkedal og biveileder Morten Øvervoll.

Skriveprosessen startet september 2021. Litteratursøk, skriveprosessen og statistiske analyser ble gjennomført av oss, bortsett fra entropianalysen som krevde programvare vi ikke hadde tilgang til. Veilederne har bidratt med forslag til litteratur og korrekturlesing. Datainnsamling begynte i oktober 2021, og avsluttet i november 2021. Prosedyren ble utarbeidet av Espen Bjørkedal, med innspill fra oss. Program i MatLab ble lagd av Morten Øvervoll og program i Pathway ble lagd av Espen Bjørkedal. Både rekruttering og data ble samlet inn av oss.

Vi ønsker å takke Espen Bjørkedal for den gode oppfølgingen og de mange konstruktive tilbakemeldingen vi har fått. Vi ønsker også å takke biveileder Morten Øvervoll for all hjelp med programvarer og statistiske analyser. Å jobbe med en hovedoppgave blir mer spennende med veiledere som brenner for faget, og vi setter stor pris på deres engasjement.

Sammendrag

Bakgrunn: Kroniske smerte har de siste årene blitt mer utbredt, men kunnskapen om kroniske smerter er fortsatt lav. Sentralnervesystemet (SNS) sees på som viktig i forhold til forståelse av slike smerter. SNS bruker endogen smertemodulering for å redusere eller forsterke smerten et individ opplever. Nyere forskning viser at endogen smertemodulering kan påvirkes av ubevisste mekanismer, men hvordan disse fungerer er enda ukjent.

Metode: Eksperimentet hadde et faktorielt design med 2 betinging (CS+, CS-) x 3 spatial frekvens (BBF, LSF, HSF) innengruppe design, med 22 deltakere friske deltagere. I betingingsfasen ble to nøytrale ansikt (BBF) parett med enten høy smerte (CS+) eller ingen smerte (CS-), som var påført deltakerens venstre underarm. I testfasen ble betingede stimuli presentert i tre spatiale frekvenser subliminalt, etterfulgt av medium smerte for alle stimuli.

Resultat: Det var ikke en statistisk signifikant effekt av betinging på smerterapportering, eller interaksjonseffekter mellom betinging x frekvens ($F(2, 42) = 0.06, p = .884$). Tilleggsanalyser viste en sterk positiv korrelasjon mellom informasjonsmengden i bildestimulus og smerterapportering ($r = .911, p < .001$).

Oppsummering: Våre resultater viste ingen statistisk signifikant hovedeffekt av betinging på smerterapportering, men tilleggsanalyser viste at noe informasjon om subliminale stimuli slapp igjennom maskeringen og påvirket fremdeles smerterapporteringen til deltagerne.

Innledning

Forekomsten av kroniske smerter ligger rundt 20% i Europa (Breivik et al., 2006) og USA (Dahlhamer et al., 2018). En stor andel av kroniske smerter har ukjent opphav og det er tenkt at sentralnervesystemet spiller en viktig rolle i å opprettholde slike smerter (Woolf, 2011). Barroso et al. (2021) gjør rede for hjernens mekanismer i henhold til kronisk smerte. Istedenfor å oppleve homeostase opplever hjernen kroniske smerter annenledes, på grunn av endrede hjernestrukturer og signaler for å kunne fokusere på smertefulle stimuli. Endogen smertemodulering er et system som SNS bruker for å redusere eller, til tider, forsterke smerten individet opplever (Yarnitsky, 2015).

Forskning viser at kroniske smerter er assosiert med global, funksjonell reorganisering i aktiviteten i sentralnervesystemet (Hashmi et al., 2013). Buchel et al. (2014) foreslår at hjernen ikke passivt venter på smertefulle stimuli, men aktivt trekker slutninger basert på tidligere erfaring og forventninger. Hjernen jobber aktivt med å kode stimuli som kommer utenfra og erfaringene individet gjør med stimuli. Basert på kodene som skapes, vil hjernen prøve å predikere hva som skjer videre. Hvis hjernen koder at individet opplevde smerte til gitte stimuli, tenkes det at hjernen sender ut signaler om at individet skal oppleve smerte når den møter stimuli senere. Ved kroniske smerter blir det en kontinuerlig prioritet for hjernen å fokusere på å kode smertene og hva som skaper smertene. Det endogene smertemoduleringssystemet fungerer derved ikke optimalt.

Med kunnskapsforståelsen at kognitive responser kan påvirke smerteopplevelse skapte Ashar et al. (2021) smerte represseringsterapi (PRT), med bakgrunn i opprettholdelse av kroniske smerter delvis var betinget av selvforsterkende forventning. Ashar et al. (2021) gjennomførte en RTC med tre studiearmen, en PRT behandlingsgruppe, en placebogruppe og en gruppe som mottok ordinær behandling. Behandlingsforløpet gikk ut på å hjelpe deltagere og oppleve sin smerte som et resultat av aktivitet i hjernen og ikke en direkte vevsskade. Det ble gitt terapi i en kombinasjon av kognitive, somatiske og eksponeringsøvelser over 4 uker med 8 sesjoner. Placebogruppe fikk saltvannsinjeksjon og en gruppe fikk standard behandling. Det ble tatt MRI både før behandling, etter behandling og etter et år, samt selvrapporterte smerteskårer. Pasienter i PRT behandlingsgruppen hadde signifikante lavere smerteskår etter et år. PRT søker fokus mot at hjernen aktivt konstruerer kronisk smerte etter at skaden er over, samtidig som det å revurdere årsaken og trusselen kan redusere eller

eliminere smerten. PRT er vist mer effektiv enn ordinær behandling, og antyder at kroniske smerter opprettholdes i stor grad av forventningene pasienter skaper om smertene.

Tidligere forskning har fokus på bevisst læring og bevisste forventninger som grunnlag for endogen smertemodulering (Colloca & Miller, 2011; Kirsch et al., 2014). Jensen et al. (2012) demonstrerte at betinget endogen smertemodulering kan utløses ubevisst. I en betingingsprosedyre fikk deltagerne se to nøytrale ansikt av menn, hvor et ble betinget til høy smerte (CS+ høy), og et til lav smerte (CS+ lav). I testfasen så deltagerne de samme ansiktene, samt et nytt nøytralt ansikt, og ble påført medium smerte til alle stimuliene. Testfasen var subliminal, og besto av baklengs maskering hvor bildene av ansikt ble vist i 12 ms, med 84 ms maskering. Resultatene viste at CS+ høy førte til økt smerterapportering, og CS+ lav førte til redusert smerte, sammenlignet med ansiktsstimulus som ikke var presentert i betingingsfasen. Resultatene kom selv om deltagerne ikke bevisst hadde registrert ansiktene som ble vist subliminalt. I etterkant av dette eksperimentet har Jensen, Kaptchuk, et al. (2015) og Jensen, Kirsch, et al. (2015) vist med lignende metoder at betinget endogen smertemodulering både kan læres og utløses ubevisst. Liu et al. (2020) gjennomførte et eksperiment med samme betingingsprosedyre. Til forskjell fra tidligere studier, brukte de elektriske støt i stedet for varmesmerte, og abstrakte visuelle stimuli i stedet for nøytrale ansikt. Ulikt resultatene til Jensen, Kaptchuk, et al. (2015); Jensen et al. (2012); Jensen, Kirsch, et al. (2015), viste Liu et al., (2020) at analgesi (redusert smerterapportering) krever bevisst betinging, mens hyperalgesi (økt smerterapportering) kan utløses både ved bevisst og ubevisst betinging.

Egorova, Park, et al. (2015) og Tu et al. (2019) har undersøkt hvordan direkte og indirekte læring, samt indirekte og direkte observasjonslæring, kan påvirke smerte ved å anvende CS+ høy og CS+ lav i betingingsfasen. Egorova, Park, et al. (2015) brukte abstrakte figurer som CS og hadde en ganske kompleks maskering. Tu et al., (2019) brukte ansikt og hadde en maskering mer lik Jensen et al., (2012). Resultatene viste, i likhet med Jensen, Kaptchuk, et al. (2015); Jensen et al. (2012); Jensen, Kirsch, et al. (2015), at betinget smertemodulering ikke krever bevisst læring. De fant også en effekt av smertemodulering ved ubevisst observasjonslæring. Dette antyder at selv om man tidligere har tenkt at betingede responser er mediert av bevisst forventning og bevisst læring, kan smerteresponser betinges og utløses ubevisst.

Neuenschwander et al. (2020) gjennomførte et eksperiment med samme betingingsprosedyre som Jensen, Kaptchuk, et al. (2015); Jensen et al. (2012); Jensen, Kirsch, et al. (2015) på ungdommer mellom 14 og 17 år. Deres studie var den første som brukte betingning av termal smerteperspeksjon på ungdommer. De fant en sammenheng mellom sensorisk diskriminasjon og eksekutive funksjoner. Resultatene viste små effekter, og kun signifikante resultater på hyperalgesisk smerterapportering. Det var ikke forskjell på supraliminale og subliminale stimuli. Med bakgrunn i dette drøftes det om funnene styrker ideen om at eksekutive funksjoner og implisitte kognitive prosesser er involverte i betingingseffektene i slike studier.

Samlet antyder forskningen skrevet ovenfor at det er enda ikke klart hvordan de ubevisste mekanismene fungerer, eller hvilken informasjon fra visuelle stimuli som påvirker effekten. Jensen, Kaptchuk, et al. (2015) undersøkte nevralt aktivering involvert i ubevisste betingede smerteresponser ved bruk av fMRI. Studien hadde samme betingingsprosedyre som Jensen et al. (2012); Jensen, Kirsch, et al. (2015). De fant at betinga stimulus (både CS+ høy og CS+ lav) presentert ubevisst utløste henholdsvis en hyperalgetisk og analgetisk betinga respons. fMRI analyser viste høyere aktivering i amygdala for CS+ høy presentert ubevisst vs bevisst. Aktiveringen i amygdala korrelerte positivt med smerterapport. Tilsvarende analyse for CS+ lav viste høyere aktivering i orbitofrontal cortex (OFC) for ubevisst presentasjon vs bevisst. Dette tydet på at betinga stimulus presentert subliminalt aktiverte områder som var sentrale for emosjoner og vurdering av sensorisk informasjon. Fra dette foreslo Jensen, Kaptchuk, et al. (2015) en hierarkisk nevralt aktivering av bevisste og ubevisste betingede responser, som kan påvirke behandling av pasienter i det lengre løp. Det å utvide vår forståelse av hvordan disse subkortikale rutene fungerer kan være viktig for fremtidig forskning på endogen smertemodulering.

Det forelå empirisk støtte som antydde at visuell informasjon ble prosessert i to parallelle baner, hvor den subkortikale antas å være raskere og ubevisst. (Diano et al., 2016; Mendez-Bertolo et al., 2016; Tamietto & de Gelder, 2010). En hypotese gikk på at emosjonelt viktig stimuli, spesielt frykt-relatert stimuli, først ble prosessert gjennom en «low road». I en fMRI studie ble bilder av fryktfulle eller nøytrale ansiktsuttrykk presentert enten ufiltrert i bredbåndsfrekvens (BBF), eller filtrert til å vise lav-spatial frekvens (LSF) eller høy-spatial frekvens (HSF). Aktivering i fusiform korteks var høyere for HSF stimuli, uavhengig av hvilke emosjoner stimuli viste. I kontrast var amygdala mer aktivert når deltagerne ble vist fryktfulle ansikt i BBF eller LSF. Fra dette argumenterte man at det eksisterte en subkortikal

rute som favoriserer LSF (Vuilleumier et al., 2003). Mendéz-Bertolo et al. (2016) fant at amygdala responderer 74 ms raskere til fryktfulle ansiktsuttrykk, enn nøytrale eller glade ansiktsuttrykk. Disse responsene var spesifikk til LSF komponentene i stimuli (Mendéz-Bertolo et al., 2016). Resultatene antyder at det kan foreligge egne baner i hjernen som aktiveres av LSF informasjon.

Raske subkortikale ruter som aktiveres av grovkornet LSF informasjon har blitt observert i flere hjernestrukturer. Det har blitt antydnet at visuell objektgjenkjenning starter tidlig i OFC, før informasjonen sendes videre til visuell cortex. Aktiveringen i OFC var direkte modulert av LSF informasjonen i stimuli, og oppsto 50 ms tidligere enn gjenkjennings-relaterte områder i temporal cortex (Bar et al., 2006). Det var tenkt at den raske aktivering av OFC trigges av magnocellulære projeksjoner av LSF informasjon som sendes til OFC. LSF informasjon var i en studie vist å generere raskere og mer nøyaktig objektgjenkjenning enn HSF informasjon. Dette kom av at magnocellulære baner var koblet opp med områder i OFC som prosesserer visuell informasjon før den sendes videre til høyere kortikale områder (Kveraga et al., 2007). Videre forskning på området har antydnet at OFC spilte en viktig rolle i å kunne predikere kommende hendelser fra informasjon som finnes i miljøet rundt mennesker. Spesielt LSF objekter med meningsfulle assosiasjoner var med å aktivere OFC (Chaumon et al., 2014).

Det er flere studier som støtter hypotesen om at LSF informasjon i stimulus aktiverer raske, subkortikale ruter. En studie gjennomført av Lojowska et al. (2019) undersøkte mekanismene i ubevisste prosessering av visuell informasjon i en situasjon hvor deltagerne forventet en trussel. De presenterte visuelle bilder av linjer (gratings) med forskjellige orienteringer i lave og høye spatiale frekvenser. Disse ble etterfulgt av en maskering, og det ble kontrollert for bevisst oppfattelse av gratings. Deltagers oppgave var å diskriminere orienteringen på gratings i en betingelse med trussel om støt og en trygg betingelse. De fant at deltagerne kunne diskriminere orientering til gratings presentert i lave frekvenser bedre enn sjansje under trussel av støt, sammenlignet med trygg betingelse, selv om de ikke bevisst opplevde å se noen gratings. Dette viste at i truende situasjoner fasiliteres prosessering av grovkornet informasjon i visuelle stimuli på en slik måte at det øker vår evne til å gjenkjenne stimuli selv uten bevisst opplevelse (Lojowska et al., 2019). Resultatene her støttes av andre studier, som også har funnet evidens for en rask rute som er avhengig av LSF informasjon. I en fMRI studie gjennomført på en kortikal blind deltager (TN), ble det demonstrert affektivt blindesyn. TN ble presentert bilder av fryktfulle og nøytrale ansikt, i både lav-/høy/bred-

spatial frekvens. De så en økt aktivering i amygdala til det fryktfulle ansiktsstimulus når det ble presentert i LSF (Burra et al., 2019). Samlet sett antyder disse studiene at betingede responser som ble utløst av ubevisst visuell informasjon kan være påvirket av grovkorna informasjon (LSF) i det visuelle stimulus.

I dette eksperimentet ville vi undersøke om betingede smerterespons utløst av subliminalt presentert visuelt CS er drevet av lavfrekvent informasjon i det visuelle stimulus. For å teste dette gjennomførte vi ett eksperiment hvor deltagerne i en supraliminal betingingsfase ble presentert bilder av to nøytrale ansikt i BBF, som enten ble assosiert med høy smerte (CS+) eller ingen smerte (CS-). I testfasen ble deltagerne presentert de samme to bildene i tre frekvenser, BBF, LSF og HSF. Testfasen var subliminal, og brukte baklengs maskering. Uten deltagers kjennskap ble smertestimulus redusert i testfasen, for å undersøke smertemodulering til de betingede bildene. Våre hypoteser var (1) vi forventet høyere smerte til CS+ sammenlignet med CS- i testfasen, og (2) vi forventet høyere smerte til CS+ i BFS og LFS sammenlignet med alle andre betingelser.

Metode

Rekruttering. Rekruttering foregikk gjennom sosiale medier, artikkel i lokalavis og gjennom en felles e-post som ble sendt alle studenter ved Institutt for psykologi (IPS), UiT Norges arktiske universitet (UIT). Eksperimentet var en delvis replikasjon av Jensen et al. (2012) som fant at subliminal presentasjon av betinget stimulus trigget en betinget smerterespons med effektstørrelse Cohen's $d = 0.7$. Denne effektstørrelsen ble brukt for å kalkulere utvalgsstørrelsen på 19 deltagere med power .95 og signifikansnivå $p = .05$. Femti personer tok kontakt og ønsket å delta. Disse ble screenet over e-post eller personlig kommunikasjon for å avgjøre om de oppfylte følgende inklusjonskriterier: være frisk og ikke ha tatovering på underarmene, ikke ha nevrologisk lidelse eller kronisk smerteproblematikk, ikke bruke medisiner (ekskl. prevensjonsmedikament og astmamedikament) og ikke tidligere deltatt på smerteeksperiment. Av disse 50 ble 22 ekskludert i screeningen og møtte ikke i lab (syv deltagere ble ekskludert fordi de hadde tatovering på venstre forarm, åtte ble ekskludert fordi de hadde nevrologisk lidelse eller kronisk smerteproblematikk, fire ble ekskludert fordi de gikk på medisiner og tre ble ekskludert fordi de hadde tidligere kjennskap til smerteeksperiment).

Deltagere. I alt ble 28 friske deltagere, hvorav 18 menn og 10 kvinner i en alder mellom 19 og 38 år, rekruttert til å delta i eksperimentet. Av disse ble seks deltakere diskvalifisert fordi de ikke oppnådde krav om VAS 60 på smerterapportering. Dermed var det 22 deltagere, 13 menn og 9 kvinner mellom 19 og 38 år ($M = 28.9$, $SD = 5.1$) som gjennomførte eksperimentet og som ble inkludert i de statistiske analysene.

Materiale

Smertestimulus. Varmesmerter ble gitt med Pathway termode som er i kontakt med huden (PATHWAY Pain & Sensory Evaluation System, Medoc, Ramat Yishai, Israel), Termoden består av et øvre lag med varmemefolie med to integrerte temperatursensorer og et nedre lag med et Peltier-element. Varmefolien har et areal på 573 mm² (27 mm i diameter). Termoden kan generere raske varmpulser med en oppvarmingshastighet på 70 °C/s og kan nedkjøles med en hastighet på 40 °C/s. Maksimal temperatur dette systemet kan gi er 55 °C (tillat varighet 0.05 s). Vi satte øvre grense til 49 °C (tillat varighet 5 s) i dette eksperimentet. Baseline temperatur på termoden mellom hver stimulering var satt til 35 °C. Oppvarmingshastighet fra baseline var 70 °C/s og nedkjølingshastighet var 40 °C/s. Intensiteten på stimulus ble kalibrert for hver deltaker ved å bestemme den temperaturen som på et intervall mellom 0-100 tilsvarte VAS = 60. Varigheten på stimulus var satt til 3 sekunder med temperatur som tilsvarte VAS = 60. Kalibreringsprosedyren er nærmere beskrevet nedenfor. Det ble merket av 6 områder på venstre underarm for hver deltaker. Termoden ble flyttet systematisk mellom disse 6 områdene etter hvert stimulus.

Bilder. I eksperimentet brukte vi 38 bilder av menn med nøytrale ansiktsuttrykk fra Radboud Faces Database (Langner et al., 2010). Av disse ble to ansikter tilfeldig valgt for hver deltaker. Bildene ble redigert med MATLAB -funksjonen rgb2gray, til gråtoner. Vi fjernet overkropp og sentrerte ansiktene i en ramme med størrelse på 680x680 piksler. Deltagers avstand til skjermen var 1 meter. For å undersøke hypotesen, ble det originale bildet Fourier-transformert og filtrert til en versjon bestående utelukkende av lave frekvenser (opp til og med 1 cpd) og en versjon bestående utelukkende av høye frekvenser (fra 4 cpd og opp). Deltakerne så dermed en bredbåndsversjon (BBF, originalbildet), en lavfrekvensversjon (LSF) og en høyfrekvensversjon (HSF) av hvert bilde i testfasen.

Det ble generert 10 maskeringer for hver deltaker, hvor alle maskeringene ble brukt for 10 repetisjoner av BBF, LSF og HSF for CS+ og CS-, i tilfeldig rekkefølge. Maskeringen

dekket et område av rammen hvor ansiktet kunne være, og var dekket med 34x34 kvadrater i et rutenett. Hvert kvadrat hadde tilfeldig valgt intensitet (RGB 0, 32, 64, 96, 160, 192, 224, 255). For alle pikslene i hvert kvadrat ble det lagt til tilfeldig støy (+/- 15). Samme prosedyre ble gjentatt med 17x17 kvadrater, der hvert kvadrat hadde 50% sjans for å bli inkludert i maskeringen, og til slutt 10x10 kvadrater med 25% sjans for å bli inkludert i maskeringen. Eksempel på maskering vises i Figur 1B og Figur 4B.

Smerterapportering. For å måle smerterapporteringen ble det under kalibreringen brukt visuell analog skala i form av Computerized Visual Analogue Scale (CoVAS) (PATHWAY Pain & Sensory Evaluation System, Medoc, Ramat Yishai, Israel), og en VAS på dataskjerm under selve eksperimentet. CoVAS består av en boks med en mobil spake som deltager flyttet horisontalt på en skala fra 0 (ingen smerte) til 100 (verst tenkelig smerte). VAS på dataskjerm bestod av en horisontal linje som var 10 cm lang og sentrert i midten av dataskjermen. På venstre side sto det «ingen smerte», på høyre side «verst tenkelig smerte». Pekeren på skjermen lå automatisk til venstre side før hver smerterapportering. Deltager flyttet datamusen fra venstre mot høyre, og trykket på venstre museknapp for å rapportere smerten de opplevde.

Eksperimentell prosedyre

Laboratoriet og mottak. Laboratoriet var lokalisert ved Institutt for psykologi ved UiT Norges arktiske universitet. Rommet holdt en temperatur på omkring 23 °C. Det første rommet ble brukt til mottak, screening samt temperaturmåling der to testledere var til stede. Et eget rom var forbeholdt selve eksperimentet, der kun deltager og en testleder var til stede. Deltagelse foregikk mellom klokken 09.00 og 20.00. Når deltagere kom til laboratoriet ble de først screenet for eksklusjonskriterier som er nevnt ovenfor, så skrev de under på samtykkeskjema (Appendiks A) og det ble målt hudtemperatur på deltagers venstre forarm ($M = 32.2$, $SD = 1.1$) Protokoll til eksperimentet var godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, Nord-Norge (prosjektnummer 277658/2021).

Del 1. Kalibrering. Etter mottak startet kalibreringen av smertestimulus (Appendiks B). Målet med kalibreringen var å finne stimulustemperatur som opplevdes som VAS = 60 for hver deltager. Testleder gjennomgikk smerterapporteringen på CoVAS maskinen sammen med deltagerne (se Appendiks C for instruksjoner). Før kalibreringen startet, fikk hver deltager øve på å bruke CoVAS maskinen ved at testleder holdt termoden mot huden på

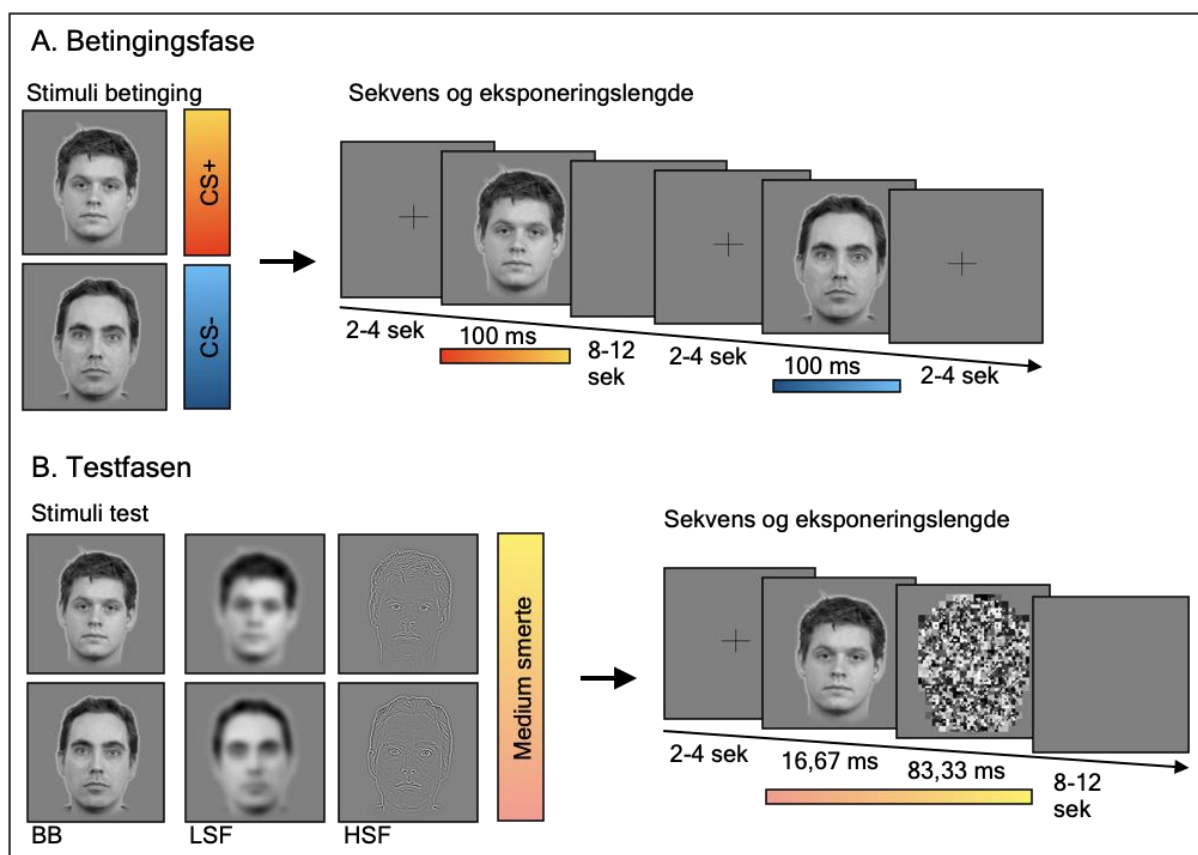
forarmen, der det ble gitt tre stimuleringer på henholdsvis 41, 45 og 49 grader. For å ikke styre svarene til deltager, ble de ikke informert om at eksperimentet hadde et mål om å finne en smerterapport som tilsvarte VAS = 60. Kalibreringen ble gjort ved å gi tre serier av åtte smertestimuli med 1 °C økning fra 42 til 49 grader i stigende, synkende og tilfeldig rekkefølge. Deltakerne rapporterte smerte straks etter hver stimulering.

For hver av de 8 stimulustemperaturene ble snittet av de tre målingene beregnet. Den temperaturen som hadde et gjennomsnitt nærmest VAS 60 ble brukt videre i kalibreringen. For å sjekke at rapporteringen var konsistent fikk hver deltaker fire stimuleringer med temperaturen som var nærmest VAS 60. Gjennomsnittlig temperatur var $M = 59.9$ ($SD = 4.6$, min = 53.3, max = 71.8). Temperaturen ble justert med +/- 0.5 grader hvis gjennomsnittet til deltagerens rapportering var over eller under VAS 60. Prosedyren ble gjentatt til deltagerens VAS var tilnærmet 60. Gjennomsnittlig VAS var $M = 47.5$ ($SD = 1.3$, min = 43.5, max = 49.0). Hvis deltager ikke oppnådde rapportering tilnærmet VAS 60 ble den diskvalifisert og gitt to flakslodd for å ha deltatt i eksperimentet. Kalibreringen varte rundt 15 minutter.

Del 2. Betinging. Prosedyren for betinging ble gjennomført ved bruk av smertestimulus (US) og subliminalt presenterte bilder av ansikter (CS) i BBF. For hver deltaker ble det tilfeldig valgt to bilder blant de 38 ansiktene fra Radboud Faces Database (Langner et al., 2010). Ett ansikt ble parett med smerte (CS+) og ett ikke (CS-). CS+ og CS- ble presentert 20 ganger hver i tilfeldig rekkefølge, med interstimulusintervall randomisert mellom 8 - 12 sekunder (se Figur 1A). Til sammen var det 40 trials, hvor hver trial bestod av fikseringskryss (presentert i 2-4 s), etterfulgt av CS (presentert i 100 ms) og US (startet samtidig med CS og varte i 3 s) og avsluttet med smerterapportering ved bruk av VAS på dataskjerm. Varmetermoden ble systematisk flyttet etter hver avgitt smerterapport.

CS og US ble presentert samtidig, men på grunn av latenstiden fra varmetermodens baseline på 35 °C til kalibrert stimulustemperatur tok det ulik tid fra CS til maks temperatur på US var oppnådd ($M = 179$ ms og $SD = 18$ ms, med rekkevidde på 121-200 ms). For CS- var det samme tidsintervall mellom fikseringskryss og varighet av ansiktet på skjermen, men uten US. For CS+ var skjermen blank i ett sekund før deltakerne skulle rapportere smerte ved bruk av VAS skala. Dette var en sort linje med bredde på fire piksler som strakk seg 10 cm midt på skjermen. Musepekeren var plassert ytterst på vestre side av hver vurdering, og deltakeren måtte flytte den til ønsket plassering før de responderte med å trykke på venstre museknapp.

Del 3. Testfasen. Testfasen var delt i to blokker á 30 trials med subliminal presentasjon av CS+/CS- samt smertestimulering og en pause på 2 min mellom blokkene (se Figur 1B). En trial i testfasen bestod av enten BBF, LSF eller HSF versjon, sammen med smertestimulering, deretter rapportering av VAS på dataskjerm. Ansiktene ble presenter i tilfeldig rekkefølge, med fem repetisjoner av alle variantene før og etter pausen. Totalt ga det 60 trials. I testfasen ble intensiteten på smertestimuleringen satt ned med 1.5 °C i forhold til temperatur VAS = 60 uten at deltakerne var klar over dette. Temperaturen ble satt ned for å måle effekten av betinging. Hvis betingingen fungerte vil deltagerne gi høyere smerterapportering til CS+ enn CS-, selv om de får samme temperatur til begge stimuli. Deltaker fikk se fikseringskryss på skjermen i 2-4 sekund, deretter ble CS+/CS- i BBF, LSF, HSF vist i 16,67 ms etterfulgt av maskering på 83,33 ms. Tidsintervall mellom CS og smertestimuli var lik betingingsfasen. Skjermen var blank i ett sekund før deltakeren rapporterte smerteintensiteten slik som det var i betingingsfasen. Varmetermoden ble systematisk flyttet mellom de samme seks områder som ble brukt i både kalibrering og betingingsfasen.



Figur 1. Eksperimentell prosedyre. (A) To ansikt i bredbåndsfrekvens ble tilfeldig valgt ut som stimuli i betingingsfasen. Det ene bildet (CS+) ble paret med smerte, det andre bildet (CS-) medførte ingen endring i temperatur på termoden. Fikseringskrysset ble vist i 2-4 sekunder, før CS ble vist i 100 ms, med 8-12 sekunder interstimulusintervall.

Smertestimuleringen startet samtidig som CS+. Deretter gav deltager smerterapportering. (B) De samme ansiktene som ble brukt i betingingsfasen, ble brukt i bredbånd, lavspatial- og høyspatial-frekvens i testfasen etterfulgt av en maskering (Kontrasten på HSF bildet er økt i figuren for å gjøre bildet tydeligere). Disse ble paret med medium smerte, som tilsvarte 1.5°C lavere enn VAS 60 for den enkelte deltager. CS+ og CS- i de ulike frekvensene ble vist i 16.67 ms, og maskering ble vist i 83.33 ms. Deretter gav deltager smerterapportering.

Del 4. Manipulasjonssjekk. For å undersøke om de maskerte stimuleringsene var ubevisst, ble det gjennomført en gjenkjennings- og en diskrimineringsstest etter testfasen. Logikken bak disse testene er at deltagerne vil, med mange nok trials, ende opp med rundt 50% korrekte svar ved ren gjetning. Signifikant bedre skåre enn dette tyder på at CS ble bevisst gjenkjent.

Gjenkjenning. Det ble undersøkt om deltager var i stand til å gjenkjenne ansiktene bak maskeringen. I gjenkjenningsfasen ble fire bilder av ansikt vist i BBF, LSF og HSF versjoner. To av ansiktene var CS+ og CS-, de to andre ble tilfeldig valgt og var ikke tidligere presentert for deltager. De fire ansiktene ble vist fem ganger hver i de tre frekvensene, totalt 60 trials. Før hvert bilde ble et sort fikseringskryss vist i 2-4 sekunder midt på skjermen. Deretter ble et ansikt presentert i 16.67 ms etterfulgt av en maskering i 83.33 ms. Deltager skulle så vurdere om ansiktet var et de hadde sett i testfasen, eller om det var et nytt ansikt bak maskeringen. Dette gjorde de ved å bruke musepekeren og trykke på valgalternativene «Tidligere vist ansikt» eller «Nytt ansikt».

Diskriminering. Det ble undersøkt om deltager var i stand til å diskriminere mellom ulike ansiktene med maskering. 10 ulike bilder av ansikt ble presentert i BBF, LSF og HSF. Hvert ansikt ble presentert tre ganger etterfulgt av det samme ansiktet og tre ganger etterfulgt av et annet ansikt. Dette ga totalt 60 trials. CS+ og CS- var alltid blant disse 10 ansiktene, de resterende 8 ble valgt tilfeldig. Før presentasjon av bildene ble et sort fikseringskryss vist i 2-4 sekunder midt på skjermen. Deltager ble vist to maskerte ansikt etter hverandre, med et sekund blank skjerm mellom presentasjonene. Ansiktene ble vist i 16.67 ms, maskeringen i 83.33 ms. Rekkefølgen på de to maskerte ansiktene var tilfeldig. Etter bildene ble presentert,

skulle deltager vurdere om de to ansiktene var de samme eller forskjellige ved å bruke musepekeren å trykke på valgalternativene «Samme» eller «Forskjellig».

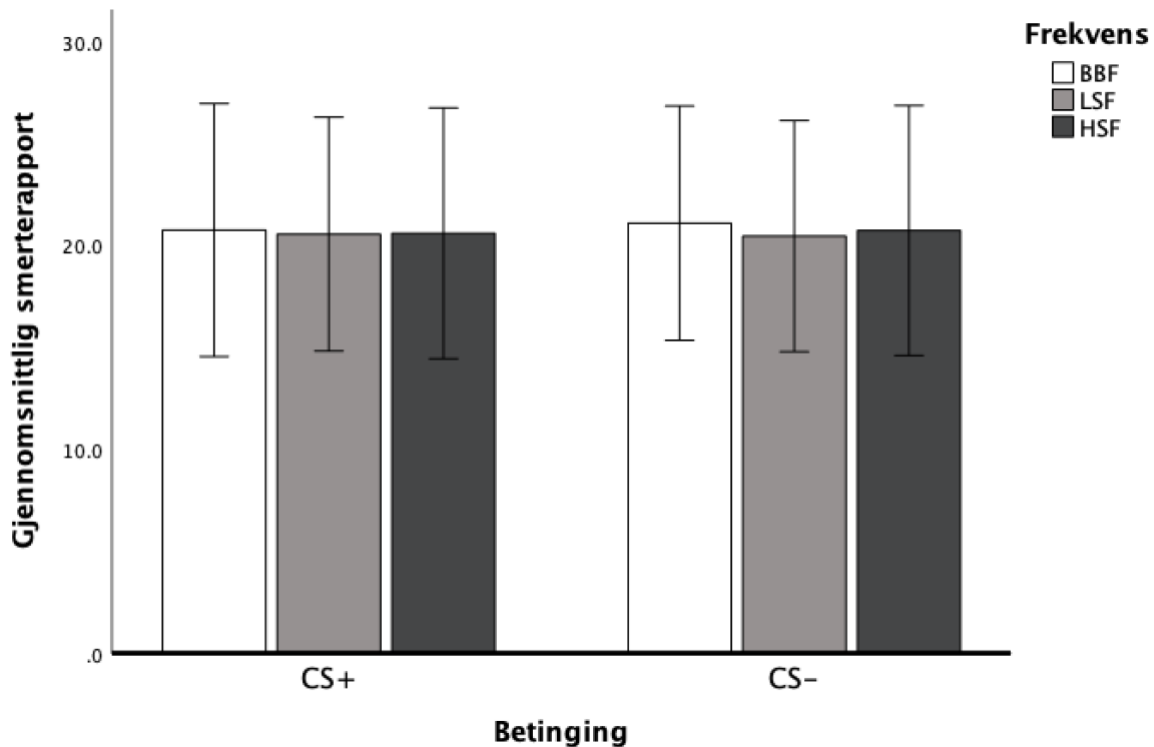
Etter eksperimentet fikk deltager utdelt to flakslodd som kompensasjon for deltakelse.

Design og statistisk analyse

Eksperimentet hadde faktorielt design med, 2 betinging (CS+, CS-) x 3 spatial frekvens (BBF, LSF, HSF) innengruppe design. En repeated measures ANOVA i SPSS versjon 28, med signifikansnivå på .05, ble gjennomført. Avhengig variabel var gjennomsnittlig smertescore for hver betingelse. For gjenkjenning og diskrimineringstesten ble det gjennomført en-veis *t*-test i SPSS versjon 28.

Resultater

Data ble analysert ved bruk av en 2 x 3 ANOVA repeterte målinger for betinging (CS+/CS-) og frekvens (BBF/LSF/HSF) som innen-gruppe faktorer. Avhengig variabel var gjennomsnittlig rapportert smerte (VAS). Mauchly's test for sfærisitet var signifikant for interaksjonen betinging x frekvens og for denne analysen ble Greenhouse-Geisser korreksjon anvendt. Analysen viste ingen signifikante hovedeffekter (betinging ($F(1, 21) = 0.06, p = .812$) frekvens ($F(1, 21) = 0.29, p = .727$) eller interaksjon betinging x frekvens ($F(2, 42) = 0.06, p = .884$). Resultatene er grafisk presentert i Figur 2.



Figur 2. Resultat for ANOVA repeterte målinger viste ingen statistisk signifikant effekt i respons til høy smerte (CS+) og ingen smerte (CS-) i testfasen mot frekvensene BBF, LSF, HSF ($p = .884$).

For å undersøke om deltakerne hadde sett de maskerte bildene sammenlignet vi gjennomsnittene på gjenkjenningstesten og frekvensene med en t -test. Hvis deltakerne hadde sett bildene skulle vi forvente at resultatene var statistisk signifikante. Resultatet viste at gjenkjenning totalt ($M = 50.3$, $SD = 5.5$) ikke var statistisk signifikant, $t(21) = 0.26$, $p = .800$. Det betyr at deltagerne generelt ikke var i stand til å bevisst gjenkjenne bildene som ble vist. Resultatet for LSF ($M = 48.4$, $SD = 8.5$, $t(21) = -1.13$, $p = .272$) og HSF ($M = 46.6$, $SD = 8.5$, $t(21) = -1.88$, $p = .074$) var ikke statistisk signifikant. Resultatet for BBF ($M = 55.9$, $SD = 10.9$) var statistisk signifikant, $t(21) = 2.55$, $p = .019$. Dette tydet på at totalt har ikke deltagerne bevisst gjenkjent de maskerte bildene, men at noe informasjon har sluppet igjennom maskeringen for BBF. Resultatet samsvarte med resultatene til Jensen et al. (2012).

Det ble videre undersøkt i eksperimentet om deltagerne var i stand til å diskriminere mellom to maskerte bilder, i samme frekvens, presentert rett etter hverandre. Det ble gjennomført en t -test som sammenlignet gjennomsnittene på diskrimineringstesten med de

ulike frekvensene og diskriminering totalt. Resultatene viste at diskriminering totalt ($M = 50.9$, $SD = 5.4$) ikke var statistisk signifikant, $t(21) = 0.86$, $p = .401$). Dette betyr at som en helhet har ikke deltakerne diskriminert mellom de ulike parene med maskerte bilder.

Resultatene viste videre at frekvensen BBF ($M = 57.3$, $SD = 12.7$) var statistisk signifikant, $t(21) = 2.69$, $p = .014$). Videre viste resultatene at diskriminering i LSF ($M = 45.5$, $SD = 8.0$) også var statistisk signifikant, $t(21) = -2.66$, $p = .015$). Resultatene viste til slutt at diskriminering i HSF ($M = 50.2$, $SD = 4.9$) ikke var statistisk signifikant, $t(21) = 0.21$, $p = .883$). Dette tyder på at noe informasjon har sluppet igjennom maskeringen for BBF, og at prosent korrekte svar i LSF var lavere enn tilfeldig. Dette ble tolket til å være et utslag av variasjon rundt gjennomsnittet. Resultatet for BBF var i samsvar med Jensen et al. (2012).

Oppfølgende analyser

Resultatene viste ingen signifikant hovedeffekt av betinging og avvek dermed fra en rekke andre studier (Burra et al., 2019; Egorova, Park, et al., 2015; Jensen, Kaptchuk, et al., 2015; Jensen et al., 2012; Jensen, Kirsch, et al., 2015; Liu et al., 2020; Tu et al., 2019) som har funnet at CS presentert subliminalt trigger en betinget smerterespons. En forskjell mellom dette eksperimentet og tidligere studier var maskeringen som ble brukt. Når ansiktsstimuli blir presentert, vil den nevrale responsen vedvare en stund, selv om ansiktet får konkurranse av maskeringen. Når maskeringen presenteres i samme del av synsfeltet, vil det oppstå konkurranse mellom nevralt ruter som fortsatt prosesserer ansiktet, og de rutene som prosesserer maskeringen (Keysers & Perrett, 2002). Så en annen mulig forklaring på ikke-signifikante funn var at maskeringen som ble brukt i dette eksperimentet fungerte effektivt, og slapp igjennom så lite informasjon om ansiktsstimuli, at relevante hjernestrukturer ikke kunne skille mellom CS+ og CS-. Effekten av at maskeringen vinner konkurransen vil kunne svekkes dersom ansiktsstimulus er mer kompleks i enkelte områder, og rekrutterer flere nevralt ressurser.

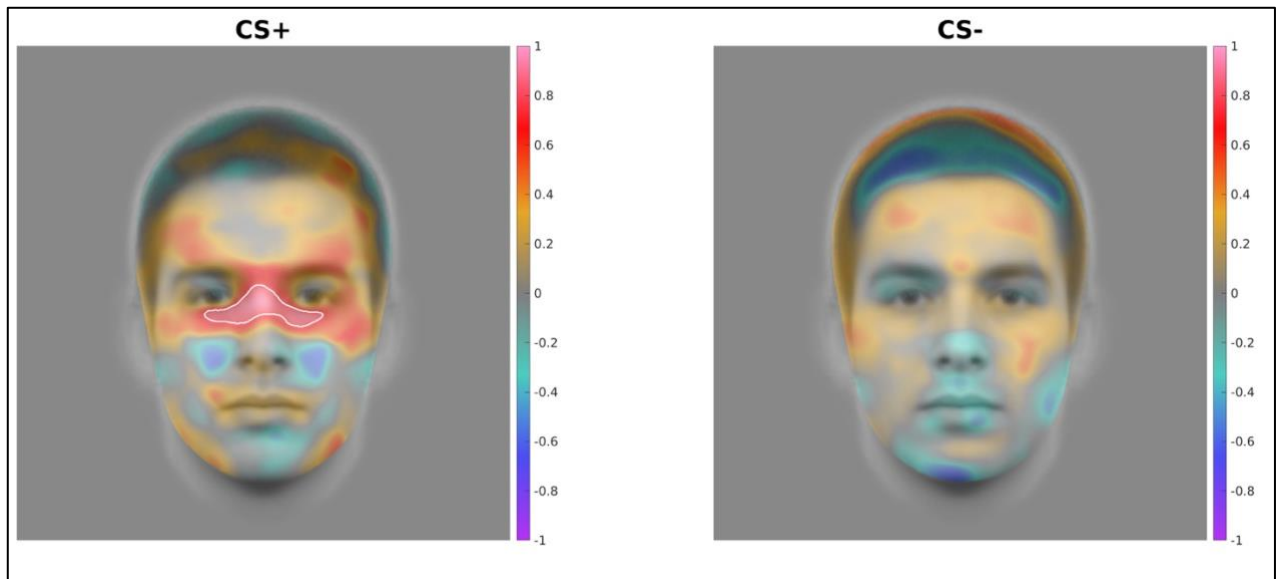
Et ansikt består av forskjellig mengde visuell informasjon i de ulike områdene av ansiktet. Det vil si at det eksempelvis er mer informasjon rundt øynene enn midt i pannen. På grunn av dette er det en mulighet for at områder i ansiktet med mer relevant informasjon for gjenkjenning (for eksempel øyeområde vs panneområde) motstår effekten av maskeringen hvis informasjonen i dette området er kompleks nok. Det er dermed mulig at effekten av maskering avhenger av hvor mye informasjon det er i ulike deler av ansiktet. Fordi det ble trukket tilfeldig 22 bilder av ulike menn, vil også mengden av visuell informasjonen i de

individuelle ansiktene variere. Det kan da tenkes at noen områder av ansikt med mer visuell informasjon slipper helt eller delvis igjennom maskeringen. Da vil man kunne se en systematisk effekt mellom smerterapportering og informasjonen i ansiktet for CS+ men ikke CS-. Vi undersøkte derfor om informasjonsmengde i ulike deler av ansiktet var assosiert med deltakernes smerteskårer for CS+ og CS-.

For å undersøke dette ble det gjennomført en korrelasjonsanalyse. Z-skårene til VAS for CS+ og CS- for hver deltager ble korrelert med entropi for CS+ og CS-. Entropi er et mål på informasjonsmengde (Shannon, 1948), hvor høyere entropi betyr høyere visuell variasjon i stimuli. Vi beregnet informasjonsmengde for hvert punkt i ansiktene ved å beregne entropi for pikslene innenfor en sirkel med radius på 35 piksler fra hvert enkelt punkt (piksel) i ansiktene. Dette ga et kart over entropi for hvert punkt i hvert individuelle ansikt. De enkelte kartene ble transformert geometrisk før korrelasjon, ved bruk av MATLAB-funksjonene `fitgeotrans` og `imwarp`. `Dlib ml`-biblioteket (King, 2009) ble brukt for å hente ut 68 standard koordinater for hvert ansikt, og hvert kart ble transformert til gjennomsnittet av standardkoordinatene. Dette gjorde at hvert punkt i kartene tilsvarte samme punkt i ansiktene i alle kartene.

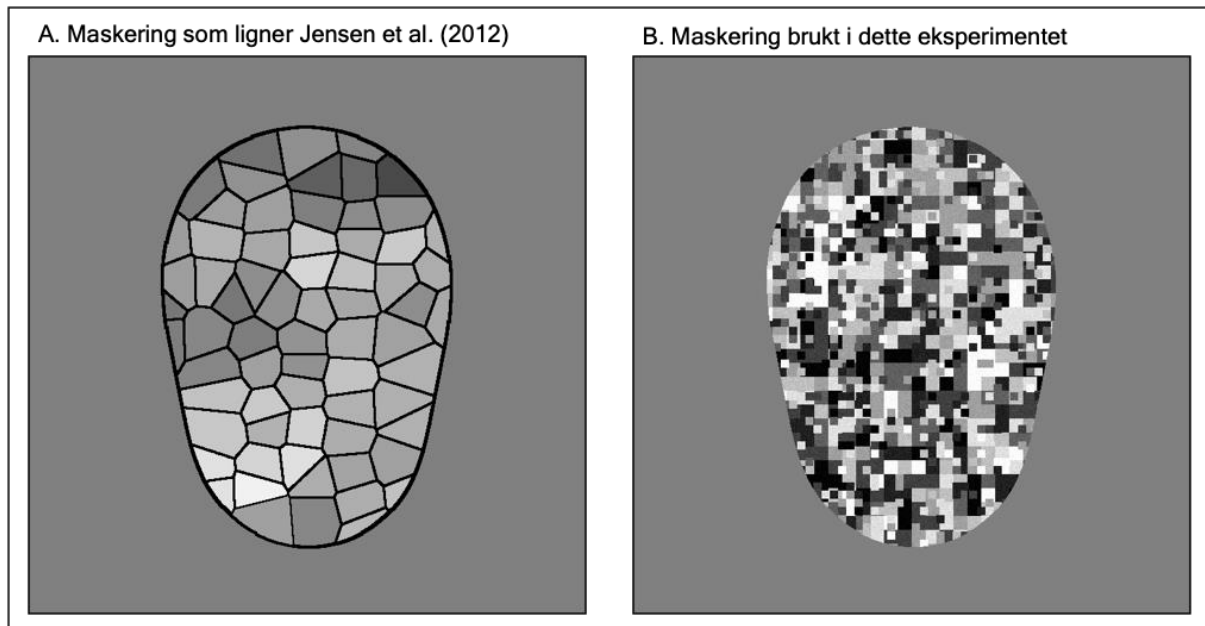
For hver av de 22 deltagerne ble det skapt et entropikart for CS+ og et for CS-, som ble korrelert med de normaliserte VAS skårene for CS+ og CS-. Det ble brukt non-parametrisk permutasjonstesting (Groppe et al., 2011; Maris & Oostenveld, 2007) med 10.000 permutasjoner for å kontrollere for Type I-feil. VAS ble satt i tilfeldig rekkefølge og korrelert med entropi for alle punktene i ansiktene for hver permutasjon. Absoluttverdien av den mest ekstreme korrelasjonen ble lagret. Kritisk verdi (5%) for å forkaste nullhypotesen ble satt basert på denne fordelingen av tilfeldige maksimum r -verdier. Antagelsen som ligger til grunn for korrelasjonsanalysen var at VAS skulle være høyere for deltagere der CS+ hadde høyere entropi, enn deltagere hvor CS+ hadde lavere entropi. For CS- skal det ikke være en slik sammenheng.

Resultatene viste en signifikant positiv korrelasjon i område mellom og rundt øynene for CS+ (se Figur 3). Høyeste korrelasjon var $r = .911$, $p < .001$. Gjennomsnittlig korrelasjon for det signifikante området var $r = .804$. Sterkeste negative korrelasjon for CS+ var $r = -.588$, $p = .448$. Området med høy korrelasjon var også i fikseringsområdet til deltagerne. Det var ingen signifikante korrelasjoner for CS-. Dette antyder at jo mer informasjon det er i stimuli, jo større sannsynlighet er det for at denne informasjonen slipper igjennom maskeringen, og kan påvirke smerterapporteringen.



Figur 3. Resultat for korrelasjonsanalyse ved bruk av standardiserte VAS skårer for CS+ og CS- og entropi for CS+ og CS-. Resultatet viser at betingning hadde en effekt på CS+ ($r = .911, p < .001$), men ikke CS-. Fargene i bildene tilsvarer r -verdiene, og signifikant område er markert med hvit linje.

I en siste analyse undersøke vi om entropi i maskeringen i dette eksperimentet var signifikant annerledes enn maskeringen brukt i tidligere eksperiment (Jensen et al., 2012). Det ble generert 100 tilfeldige maskeringer av den typen maskering som ble brukt i dette eksperimentet, og 100 maskeringer lik Jensen et al. (2012), og entropi ble beregnet for hver maskering. Fordi Jensen et al. (2012) ikke beskrev tilstrekkelig hvordan de skapte sine maskeringer, ble det generert en kopi ved bruk av Voronoi-diagram (se Figur 4A). Punktene vi brukte for å lage Voronoi-diagram ble plassert jevnt over et område hvor et ansikt kunne være, og justert tilfeldig, slik at sektorene i Voronoi-diagrammet varierte. Hvert område i de genererte maskeringene har en gitt gråtone, og denne bestemmes av gjennomsnittet av tilsvarende område i et tilfeldig gjennomsnittsansikt. Forskjellen i maskeringene ble analysert ved å gjennomføre en t -test. Resultatene viser en signifikant høyere entropi ($M = 7.57$ bits/piksel, $SD = 0.02$) for maskeringen brukt i dette eksperimentet enn den Jensen et al. (årstall) brukte ($M = 5.42, SD = 0.10$), $t(198) = 206.07, p < .001$.



Figur 4. Eksempelbilder for å vise forskjellene på maskeringene brukt i andre eksperimenter (A) og maskeringen av typen som ble brukt i dette eksperimentet (B).

Diskusjon

Dette studiet hadde som hensikt å undersøke om endogen smertemoduleringen fra en subliminal betingingsprosedyre ble påvirket av LSF informasjon i visuelle stimuli. Våre resultater viste ikke en statistisk signifikant hovedeffekt på betinging og smerterapportering. Resultatene viste dermed heller ikke at LSF informasjon i visuelle stimuli påvirker endogen smertemodulering.

Jensen, Kaptchuk, et al. (2015); Jensen et al. (2012); Jensen, Kirsch, et al. (2015) demonstrerte gjennom flere eksperimenter at betingede smerteresponser kan både læres og utløses ubevisst. Felles for deres eksperimenter var at deltagerne i betingelsesfasen fikk se to ansikt, hvor et ble betinget til høy smerte, og et til lav smerte. Betingings- og testfasen hos Jensen, Kaptchuk, et al. (2015); Jensen et al. (2012) var supraliminal/subliminal, og hos Jensen, Kirsch, et al. (2015) var de både supraliminal/subliminal i begge fasene. I testfasen fikk deltagerne de samme ansiktene som i betingingsfasen (CS+ høy/CS+ lav), samt et nytt nøytralt ansikt (CS kontroll), og ble deretter påført medium smerte. Resultatene viste at deltagerne hadde en statistisk signifikant økning i smerteopplevelse til stimuli som var betinget med høy smerte kontra stimuli betinget med lav smerte (Jensen, Kaptchuk, et al.,

2015; Jensen et al., 2012; Jensen, Kirsch, et al., 2015). I vårt eksperiment foregikk betinging supraliminale og testfasen subliminale. I testfasen ble det ikke introdusert et nytt nøytralt ansikt, men de samme ansiktene i BBF, LSF og HSF. Resultater viste derimot ikke signifikante funn i testfasen i forhold til smerterapportering. En mulig forklaring til at det ikke forelå statistisk signifikante resultater er at vårt eksperiment ikke hadde en betinging med lav smerte, men kun betinging ved høy smerte og ingen smerte. Det å betinge til både høy og lav smerte slik de tidligere studiene gjorde, kunne ha gitt utslag på smerterapporting til deltagerne i testfasen. Egorova, Park, et al. (2015) fant eksempelvis ingen signifikant effekt når de undersøkte CS+ høy/lav mot CS kontroll. Dette kan tyde på at det er enklere å finne en signifikant effekt dersom man sammenligner responser til CS+ høy og CS+ lav enn CS+ og CS-.

Det har videre blitt vist at bilder av ansikt skaper en sterkere assosiasjon til smerte under betingingsprosedyre, enn abstrakte bilder eller pseudo-ord (Egorova et al., 2017). Egorova et al. (2017) observerte ingen forskjeller i betingingseffekt mellom bilder, ansikter og pseudo ord når alle stimuli var presentert supraliminale. Med subliminal presentasjon, var det kun signifikante funn i henhold til ansiktsstimuli. Dette kan bety at valg av stimuli i smertebetingingsprosedyre kan påvirke resultatene. I dette eksperimentet ble det brukt bilder av nøytrale ansikt i BBF, LSF og HSF, uten signifikante funn. Det kan ikke utelukkes at resultatene kunne vært annledeste hvis det hadde blitt brukt andre typer betingingsstimuli, for eksempel fryktfulle ansikt i stede for nøytrale ansikt. Det har blitt antydnet at fryktfulle ansikt kan aktivere amygdala sterkere enn nøytrale ansikt (Burra et al., 2019). Hvis de subkortikale rutene ble aktivert av fryktfulle ansikt, men ikke nøytrale ansikt, kunne det være med å forklare resultatene i dette eksperimentet. Det kunne også forklare hvorfor Liu et al. (2020) ikke fant en effekt av subliminal betinging på smerterespons. Liu et al., (2020) brukte ukjente abstrakte former i betinging og testfasen. Deres resultater indikerer at analgetiske responser oppstår kun supraliminale. Dette er i tråd med forskningen til Egorova et al. (2017). På bakgrunn av sprikende funn fra forskningsmiljøet siste årene om smerteresponser kan betinges både bevisst og ubevisst, fant de i deres studie at det ikke er mulig å betinge analgetiske effekter subliminale. Hyperalgesisk respons var funnet både subliminale og supraliminale. Liu et al. (2020) hadde det første studiet som viser de forskjellige roller av bevissthet på analgetisk og hyperalgesiske responser på en systematisk måte med både forsinket (delay) og spor betinging (trace). Dette støtter opp mot teorier på forventning og

betinging og antyder at hyperalgesiske effekter ikke krever bevissthet i samme grad som analgesiske.

Resultatene fra ANOVA repeterte målinger viste ikke en signifikant effekt av betinging på smerte. Fordi en av de større forskjellene mellom dette eksperimentet og tidligere eksperimenter (Jensen, Kaptchuk, et al., 2015; Jensen et al., 2012; Jensen, Kirsch, et al., 2015) lå i maskeringen, kunne det tenkes at informasjonsmengden i maskeringen påvirket deltageres prosessering av subliminale stimuli. Resultat fra korrelasjonsanalysen som undersøkte om informasjonsmengden (entropi) i ansiktene påvirket smerterapporteringen viste en statistisk signifikant korrelasjon ($r = .911, p < .001$) for CS+ bildene med høy entropi. Dette antydte at noe informasjon har sluppet igjennom, selv om det var ikke-signifikante resultater fra ANOVA repeterte målinger. En slik sterk korrelasjon kan bety at betinging til CS+ i dette studiet har hatt en effekt, men effekten var for svak til at den ga statistisk signifikante resultater fra en ANOVA analyse. Hvis det foreligger mer enn en subkortikal rute som sender ut visuell informasjon samtidig, kan det tenkes at ruten var svak for forstyrrelser av stimuli som etterfølger det subliminale stimuli. Videre ble maskeringene brukt i dette eksperimentet sammenlignet med en maskering lik maskeringen brukt i Jensen et al. (2012). Argumentet for å undersøke dette var at en maskering med høyere entropi, og dermed høyere mengde informasjon, kunne være mer forstyrrende, og påvirke informasjonen som ble prosessert av ulike hjerneområder. Resultatet fra *t*-test viste at maskeringen i studiene nevnt ovenfor var mindre komplekse enn maskeringen brukt i dette eksperimentet. Hvis entropi i maskering var utslagsgivende på smerterapportering, kunne man forvente å ha funnet signifikante resultat i studier som brukte mindre komplekse maskeringer, som Jensen, Kaptchuk, et al. (2015); Jensen et al. (2012); Jensen, Kirsch, et al. (2015). Samtidig brukte Egorova, Park, et al. (2015) en maskering som tilsynelatende var kompleks, uten at det ble gjort noen tilleggsanalyser på denne. De fant en effekt av betinging på ubevisst presenterte stimuli, både for direkte erfaring og observasjonslæring. Men denne effekten var svakere enn for betinging på bevisst presentert stimuli. Egorova, Yu, et al. (2015) gjennomførte et eksperiment med lignende betingingsprosedyre, og brukte samme tilsynelatende komplekse maskering. Her fant de ikke en statistisk signifikant effekt på subliminalt presenterte stimuli. Dette var i tråd med våre resultater, og kan antyde at en mer kompleks maskering blokkerte for en signifikant effekt av betinging på smerte.

Det har blitt observert en «low road» som sender automatisk raskt grovkornet LSF informasjon (Bar et al., 2006; Chaumon et al., 2014; Diano et al., 2016; Kveraga et al., 2007;

Mendez-Bertolo et al., 2016; Tamietto & de Gelder, 2010; Vuilleumier et al., 2003). Jensen, Kaptchuk, et al. (2015) fant i en fMRI studie, aktivering av OFC til analgetisk smerterapportering, og thalamus, amygdala og hippocampus til hyperalgetisk smerterapportering. Denne ruten var tenkt å kunne være påvirket av magnocellulære baner som sender LSF informasjon til OFC (Chaumon et al., 2014; Kveraga et al., 2007) Det finnes også evidens for at amygdala aktiveres av LSF informasjon, spesielt i emosjonelt viktige stimuli som frykttulle ansikt (Mendéz-Bertolo et al., 2016). Samtidig kan persepsjon av frykt også kreve prosessering av HSF informasjon, ikke bare LSF informasjon. Adolphs et al. (2005) undersøkte en pasient med bilateral amygdala lesjoner, som ikke var i stand til å gjenkjenne frykttulle ansiktsuttrykk. De fant at dette kom av manglende evne til å prosessere HSF informasjon om øyeregionen til stimuli. Denne studien indikerer at amygdala spiller en viktig rolle i både å prosessere emosjonelt viktig LSF og HSF informasjon. Så en annen forklaring kan være at det ikke bare fantes en «low road» som sendte LSF informasjon til hjernestrukturer som prosesserte informasjon ubevisst.

Pessoa og Adolphs (2010) fremmet en teori som gikk bort fra hypotesen om en «low road» og foreslo en «flere-bølger» modell. De tenkte at i stede for hierarkisk prosessering av visuell informasjon, som starter i tidligere visuelle områder og sendes videre mellom superior colliculus, pulvinar kjernen og amygdala, blir visuell informasjon sendt i parallelle kanaler som sender ut flere bølger av aktivering på tvers av hjernestrukturer. På denne måten kunne visuelle stimuli som har affektiv signifikans aktivere flere hjerneområder, inkludert amygdala, OFC, anterior insula og anterior cingulate cortex. Med denne modellen ville rask prosessering av affektiv informasjon være mulig uten kun en spesialisert subkortikal rute (Pessoa & Adolphs, 2010). En flere-bølger modell kan være med å forklare funn fra dette eksperimentet. Resultatene her viste ikke en signifikant effekt av betinging på smerte, men at noe informasjon om subliminale stimuli har sluppet igjennom og påvirket smerterapporteringen til deltagerne. Fordi en av de større forskjellene mellom dette eksperimentet og tidligere eksperimenter (Jensen, Kaptchuk, et al., 2015; Jensen et al., 2012; Jensen, Kirsch, et al., 2015) lå i maskeringen, kunne det tenkes at informasjon i maskeringen påvirket deltagerens prosessering av subliminale stimuli. Hvis det foreligger mer enn en subkortikal rute som sender ut visuell informasjon samtidig, kan det tenkes at rutene var svake for forstyrrelser. En maskering med høyere entropi, og dermed høyere mengde informasjon, kan kanskje være mer forstyrrende, og påvirke informasjonen som ble prosessert av ulike hjerneområder.

Begrensninger og videre studier

Det foreligger visse begrensninger til dette eksperimentet. Det første er at det ikke er en perfekt replikasjon av tidligere studier. I betingingsfasen ble det i dette eksperimentet betinget med høy smerte (CS+) og ingen smerte (CS-). Tidligere studier har betinget høy smerte og lav smerte. Det ble heller ikke lagt til et nøytralt ansiktsuttrykk i testfasen. Dette gjør at resultatene sannsynligvis ikke ville være de samme som for lignende studier.

En annen begrensning som vi opplevde, var rekruttering og eksklusjonskriterier. Omkring halvparten av personer som tok kontakt måtte ekskluderes på bakgrunn av eksklusjonskriterier.

På grunn av oppgavens omfang var det ikke mulig å gjennomføre oppfølgende eksperiment for å undersøke årsaken til at resultatene var avvikende fra tidligere studier. Her kunne vi hatt flere ulike eksperiment med bruk av ulike spatiale frekvenser i for eksempel betingingsfasen.

For å vite om maskering med høy entropi påvirket informasjon som ble prosessert av ulike hjerneområder trenger man å gjennomføre flere eksperimenter på dette området. Spesifikt burde man undersøke nærmere hvilken effekt maskeringen kan ha på betinging av subliminale stimuli. Jensen, Kaptchuk, et al. (2015) argumenterte at effekten av subliminal betinging på læring av smerteresponser kunne påvirke rollen til assosiativ læring i helseatferd. Hvis betinging til smerte kun skjer der man har en maskering som ikke er effektiv, må man være forsiktig med å generalisere funn fra laboratorieeksperimenter til den virkelige verden. Uten en god forståelse av hvordan den visuelle informasjonen blir prosessert ubevisst i de ulike hjernestrukturene, kan det være vanskelig å trekke konklusjoner fra slike eksperimenter.

Konklusjon

Våre resultater viste ingen statistisk signifikant hovedeffekt av betinging på smerterapportering. Det kunne tenkes at resultatet kom fra at eksperimentene er litt ulike i oppbyggingen eller forskjellige typer maskeringer brukt i de ulike eksperimentene. Tilleggsanalyser viste at noe informasjon om subliminale stimuli slapp igjennom maskeringen og påvirket fremdeles smerterapporteringen til deltagerne. Så det antyder en effekt av betinging på smerterapportering, men denne virker å være svak. En årsak til resultatet kunne

være at dette eksperimentet brukte høy/ingen smerte i betingingsfasen, mens tidligere eksperiment hadde betinget med høy/lav smerte. Andre årsaker til sprik i resultater mellom dette eksperimentet og tidligere eksperiment er en mer kompleks maskering, eller bruk av nøytrale ansiktsuttrykk i stedet for mer fremtredende stimuli som frykifulle ansiktsuttrykk. Om betinging til subliminale stimuli påvirkes av en mer kompleks maskering burde undersøkes nærmere i senere studier.

Midler

Dette eksperimentet ble støttet av forskningsmidler gitt fra UiT - Norges Arktiske Universitet.

Referanseliste

- Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433(7021), 68-72. <https://doi.org/10.1038/nature03086>
- Ashar, Y. K., Gordon, A., Schubiner, H., Uipi, C., Knight, K., Anderson, Z., Carlisle, J., Polisky, L., Geuter, S., Flood, T. F., Kragel, P. A., Dimidjian, S., Lumley, M. A., & Wager, T. D. (2021). Effect of Pain Reprocessing Therapy vs Placebo and Usual Care for Patients With Chronic Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2669>
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Dale, A. M., Hämäläinen, M. S., Marinkovic, K., Schacter, D. L., Rosen, B. R., & Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(2), 449-454. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507062103>
- Barroso, J., Branco, P., & Apkarian, A. V. (2021). Brain mechanisms of chronic pain: critical role of translational approach. *Transl Res*, 238, 76-89. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.06.004>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10(4), 287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Buchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., & Eippert, F. (2014). Placebo analgesia: a predictive coding perspective. *Neuron*, 81(6), 1223-1239. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.042>
- Burra, N., Hervais-Adelman, A., Celeghin, A., de Gelder, B., & Pegna, A. J. (2019). Affective blindsight relies on low spatial frequencies. *Neuropsychologia*, 128, 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.10.009>
- Chaumon, M., Kveraga, K., Barrett, L. F., & Bar, M. (2014). Visual predictions in the orbitofrontal cortex rely on associative content. *Cereb Cortex*, 24(11), 2899-2907. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht146>
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011). How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 366(1572), 1859-1869. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0398>
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., Kerns, R., Von Korff, M., Porter, L., & Helmick, C. (2018). Prevalence of Chronic Pain and High-Impact

- Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 67(36), 1001-1006. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
- Diano, M., Celeghin, A., Bagnis, A., & Tamietto, M. (2016). Amygdala Response to Emotional Stimuli without Awareness: Facts and Interpretations. *Front Psychol*, 7, 2029. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.02029>
- Egorova, N., Park, J., & Kong, J. (2017). In the face of pain: The choice of visual cues in pain conditioning matters. *Eur J Pain*, 21(7), 1243-1251. <https://doi.org/10.1002/ejp.1024>
- Egorova, N., Park, J., Orr, S. P., Kirsch, I., Gollub, R. L., & Kong, J. (2015). Not seeing or feeling is still believing: conscious and non-conscious pain modulation after direct and observational learning. *Sci Rep*, 5, 16809. <https://doi.org/10.1038/srep16809>
- Egorova, N., Yu, R., Kaur, N., Vangel, M., Gollub, R. L., Dougherty, D. D., Kong, J., & Camprodon, J. A. (2015). Neuromodulation of conditioned placebo/nocebo in heat pain: anodal vs cathodal transcranial direct current stimulation to the right dorsolateral prefrontal cortex. *Pain*, 156(7), 1342-1347. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000163>
- Groppe, D. M., Urbach, T. P., & Kutas, M. (2011). Mass univariate analysis of event-related brain potentials/fields I: a critical tutorial review. *Psychophysiology*, 48(12), 1711-1725. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01273.x>
- Hashmi, J. A., Baliki, M. N., Huang, L., Baria, A. T., Torbey, S., Hermann, K. M., Schnitzer, T. J., & Apkarian, A. V. (2013). Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*, 136(Pt 9), 2751-2768. <https://doi.org/10.1093/brain/awt211>
- Jensen, K. B., Kaptchuk, T. J., Chen, X., Kirsch, I., Ingvar, M., Gollub, R. L., & Kong, J. (2015). A Neural Mechanism for Nonconscious Activation of Conditioned Placebo and Nocebo Responses. *Cereb Cortex*, 25(10), 3903-3910. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu275>
- Jensen, K. B., Kaptchuk, T. J., Kirsch, I., Raicek, J., Lindstrom, K. M., Berna, C., Gollub, R. L., Ingvar, M., & Kong, J. (2012). Nonconscious activation of placebo and nocebo pain responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(39), 15959-15964. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202056109>
- Jensen, K. B., Kirsch, I., Odmalm, S., Kaptchuk, T. J., & Ingvar, M. (2015). Classical conditioning of analgesic and hyperalgesic pain responses without conscious

- awareness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(25), 7863-7867.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1504567112>
- Keysers, C., & Perrett, D. I. (2002). Visual masking and RSVP reveal neural competition. *Trends Cogn Sci*, 6(3), 120-125. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01852-0](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01852-0)
- King, D. E. (2009). Dlib-ml: A Machine Learning Toolkit. *J. Mach. Learn. Res.*, 10, 1755–1758.
- Kirsch, I., Kong, J., Sadler, P., Spaeth, R., Cook, A., Kaptchuk, T., & Gollub, R. (2014). Expectancy and Conditioning in Placebo Analgesia: Separate or Connected Processes? *Psychol Conscious (Wash D C)*, 1(1), 51-59. <https://doi.org/10.1037/cns0000007>
- Kveraga, K., Boshyan, J., & Bar, M. (2007). Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition. *J Neurosci*, 27(48), 13232-13240.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3481-07.2007>
- Langner, O., Dotsch, R., Bijlstra, G., Wigboldus, D. H. J., Hawk, S. T., & van Knippenberg, A. (2010). Presentation and validation of the Radboud Faces Database. *Cognition & Emotion*, 24(8), 1377-1388. <https://doi.org/10.1080/02699930903485076>
- Liu, C., Pu, M., Lian, W., Hu, L., Mobbs, D., & Yu, R. (2020). Conscious awareness differentially shapes analgesic and hyperalgesic pain responses. *J Exp Psychol Gen*, 149(11), 2007-2019. <https://doi.org/10.1037/xge0000759>
- Lojowska, M., Mulckhuyse, M., Hermans, E. J., & Roelofs, K. (2019). Unconscious processing of coarse visual information during anticipatory threat. *Conscious Cogn*, 70, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2019.01.018>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods*, 164(1), 177-190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- Mendez-Bertolo, C., Moratti, S., Toledano, R., Lopez-Sosa, F., Martinez-Alvarez, R., Mah, Y. H., Vuilleumier, P., Gil-Nagel, A., & Strange, B. A. (2016). A fast pathway for fear in human amygdala. *Nat Neurosci*, 19(8), 1041-1049. <https://doi.org/10.1038/nn.4324>
- Neuenschwander, R., Weik, E., Tipper, C. M., Jensen, K., & Oberlander, T. F. (2020). Conditioned Placebo- and Nocebo-Like Effects in Adolescents: The Role of Conscious Awareness, Sensory Discrimination, and Executive Function. *Front Psychiatry*, 11, 586455. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.586455>
- Pessoa, L., & Adolphs, R. (2010). Emotion processing and the amygdala: from a 'low road' to 'many roads' of evaluating biological significance. *Nat Rev Neurosci*, 11(11), 773-783.
<https://doi.org/10.1038/nrn2920>

- Shannon, C. E. (1948). A Mathematical Theory of Communication. *The Bell System Technical Journal*, 27(3), 379-423. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x>
- Tamietto, M., & de Gelder, B. (2010). Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nat Rev Neurosci*, 11(10), 697-709. <https://doi.org/10.1038/nrn2889>
- Tu, Y., Park, J., Ahlfors, S. P., Khan, S., Egorova, N., Lang, C., Cao, J., & Kong, J. (2019). A neural mechanism of direct and observational conditioning for placebo and nocebo responses. *Neuroimage*, 184, 954-963. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.020>
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2003). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nature Neuroscience*, 6(6), 624–631. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nn1057>
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2-s15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Yarnitsky, D. (2015). Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*, 156 Suppl 1, S24-S31. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460343.46847.58>

Appendiks A

Samtykkeskjema som ble delt ut til alle deltagere før eksperimentet.

Vil du delta i forskningsprosjektet «mekanismer i endogen smertemodulering»?

Formålet med prosjektet og hvorfor du blir spurt

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å undersøke hvordan læring påvirker smerte. Vi søker friske frivillige for å undersøke hvordan assosiasjoner mellom ansikter og smerte påvirker smerteopplevelsen. Du må være over 18 år, ikke ha alvorlig sykdom eller kroniske smerteplager, ikke ha tatoveringer på underarmene, ikke bruke medisiner (med unntak av p-piller) og ikke tidligere ha deltatt i smerteeksperimenter.

Hva innebærer PROSJEKTET for deg?

I prosjektet vil vi innhente og registrere følgende opplysninger om deg: kjønn, alder og din smerte under smertestimulering. Du vil få se bilder av ansikter og bli påført kortvarig smerte på underarmen. Smertestimuleringen vil vare i 3 sekunder og det er til sammen 80 smertestimuli i eksperimentet. Eksperimentet har en varighet på ca. 60 minutter.

Mulige fordeler og ulemper

Du blir påført varmesmerte ved at vi holder en sirkelformet (27 mm i diameter) metallplate mot huden. Den vil varmes opp til en temperatur som er individuelt tilpasset. Stimuleringen kan når som helst avbrytes ved å gi muntlig beskjed til personalet. Du vil kunne oppleve å bli litt rød på huden der stimuleringen har foregått, men dette vil gå raskt over.

Prosjektet undersøker mulige mekanismer i hvordan smerte påvirkes. Dette er viktig for å forstå hvordan smerte oppstår og reguleres og kan potensielt bidra til utvikling av nye behandlingsmetoder for smerte.

Frivillig deltakelse og mulighet for å trekke ditt samtykke

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke

ditt samtykke. Det vil ikke ha noen negative konsekvenser for deg hvis du ikke vil delta eller senere velger å trekke deg. Dersom du trekker tilbake samtykket, vil det ikke forskes videre på dine opplysninger. Du kan kreve innsyn i opplysningene som er lagret om deg, og opplysningene vil da utleveres innen 30 dager. Du kan også kreve at dine opplysninger i prosjektet slettes.

Adgangen til å kreve destruksjon, sletting eller utlevering gjelder ikke dersom materialet eller opplysningene er anonymisert eller publisert. Denne adgangen kan også begrenses dersom opplysningene er inngått i utførte analyser.

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte prosjektleder (se kontaktinformasjon på siste side).

Hva skjer med OPPLYSNINGENE om deg?

Opplysningene som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet under formålet med prosjektet, og planlegges brukt til 2025. Eventuelle utvidelser i bruk og oppbevaringstid kan kun skje etter godkjenning fra REK og andre relevante myndigheter. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene. Du kan klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet og institusjonen sitt personvernombud.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun prosjektleder i prosjektet, Espen Bjørkedal, som har tilgang til denne listen.

Publisering av resultater er en nødvendig del av forskningsprosessen. All publisering skal gjøres slik at enkeltdeltakere ikke skal kunne gjenkjennes.

Opplysningene om deg vil bli oppbevart i fem år etter prosjektslutt av kontrollhensyn.

Forsikring

Alle deltakere er forsikret gjennom produktansvarsloven.

Økonomi

Som kompensasjon for din tidsbruk i prosjektet vil du motta to Flaxlodd for din deltakelse.

Godkjenninger

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk har gjort en forskningsetisk vurdering og godkjent prosjektet [Saksnr.: 277658].

UiT - Norges arktiske universitet og prosjektleder Espen Bjørkedal er ansvarlig for personvernet i prosjektet.

Vi behandler opplysningene basert på UiT – Norges arktiske universitets Retningslinjer for personvern i forskings- og studentprosjekt.

KONTAKTOPPLYSNINGER

Dersom du har spørsmål til prosjektet eller ønsker å trekke deg fra deltakelse, kan du kontakte Espen Bjørkedal, tlf: 77646779, espen.bjorkedal@uit.no.

Dersom du har spørsmål om personvernet i prosjektet, kan du kontakte personvernombudet ved institusjonen: personvernombud@uit.no

JEG SAMTYKKER TIL Å DELTA I PROSJEKTET OG TIL AT MINE
PERSONOPPLYSNINGER OG MITT BIOLOGISKE MATERIALE BRUKES SLIK DET
ER BESKREVET

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver

Appendiks B.

Protokoll brukt for å kalibrere individuell smerteterskel for deltagerne

Kjønn:

Alder:

Hva er din dominante hånd? Høyre____Venstre____Ingen av dem____

Hudtemp. ankomst:_____ Hudtemp. etter oppvarming:_____

Eksklusjonskriterier. Hvis det svare JA på noen av følgende spørsmål må personen ekskluderes:

Har du nevrologiske lidelser eller kronisk smerte? _____

Har du eller har du hatt tattovering på venstre underarm? _____

Har du hatt kirurgiske inngrep i venstre underarm? _____

Går du på medisiner? _____

Appendiks C

Har du tidligere erfaring med smerteeksperiment? _____

Protokoll med instruksjoner brukt under øving betingings- og testfase.

41° - VAS = _____

45° - VAS = _____

49° - VAS = _____

Kalibrering

| | Stigende | Synkende | Tilfeldig | Gjennomsnitt |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|---------------------|
| 42° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 43° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 44° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 45° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 46° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 47° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 48° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| 49° - VAS= | _____ | _____ | _____ | _____ |
| Temperatur for VAS 60 = _____ | | | | |

Test av stimulustemp

VAS1 = _____ VAS2 = _____

VAS3 = _____ VAS4 = _____

Eventuelt justert temperatur for VAS 60 = _____

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 1

Mottak

- Slå på vannbad i god tid før deltaker kommer. Det tar 5-10 min å varme opp vannet fra 26 grader til 35 grader.

#

- Mål hudtemperatur på fp's underarm. Hvis hudtemperatur er under 32 på underarmen kan fp legge venstre arm i vannbad i 2 min. Pass på at hele underarm er i vannbad. Tørk godt av armen med papir etterpå. Mål hudtemperatur på nytt. Alternativt kan fp bruke håndtreneren for å få opp sirkulasjon og temp i underarmen. Fp kan klemme på den i 1-2 min.

#

- Fp leser samtykke erklæring mens arm er i vannbad. Få underskrift på samtykket.

#

- Gå gjennom screening dokumentet. Hvis personen svarer JA på noen av spørsmålene, må personen ekskluderes.

#

Gi informasjon

"Eksperimentet undersøker hvordan læring påvirker smerte.

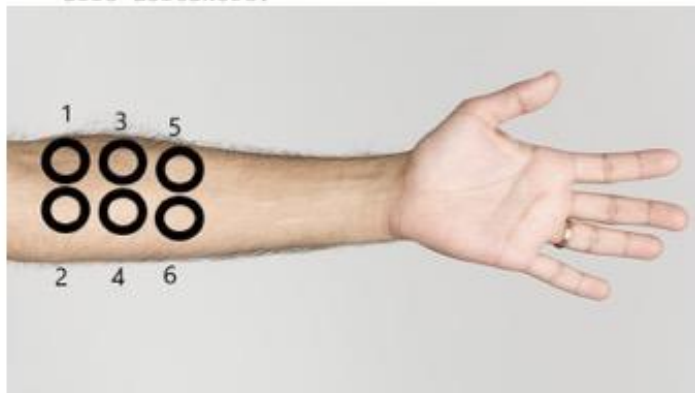
Eksperimentet har 5 deler med en kort pause mellom hver del. Det vil vare ca en time. Underveis vil du se en rekke bilder på en skjerm og bli påført korte smertefulle stimuli. Stimuleringen gjennomføres ved at forsøksleder holder en termode mot huden din. Termoden består av en metallplate som kan varmes opp eller kjøles ned til ønsket temperatur. Vi har satt øvre grense til 49 grader i

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 2

dette eksperimentet. Det er trygt og vil ikke skade huden din. Du vil kunne oppleve å bli litt sensitiv og rød en liten stund etter eksperimentet, men som regel merker du ingenting. Du vil få prøve smertestimulering ganske snart slik at du vet hvordan den oppleves før selve eksperimentet begynner. Siden dette er et eksperiment må hver deltaker behandles likt. Eventuelle spørsmål må enten stilles før vi begynner eller etter eksperimentet er over. Underveis er det viktig at du følger instruksene som gis. Unntak er selvfølgelig om du synes noe er uklart og spør om oppklarende informasjon eller lignende. Sett mobiltelefonen din på lydløs og uten vibrasjon og legg den igjen utenfor."

#

- Merk av 6 områder **venstre** underarm, omtrent samme sted for alle deltakere.



#

- Gi beskjed om at første del av eksperimentet nå skal starte og at det er viktig å følge instruksene.

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 3

Øving

- Start program **Espen_øving**. Forklar at det blir 3 smertetester for at fp skal få erfaring med stimulus og rapportering.
- Forklar hvordan smerte rapporteres.
- Kjør 3 tester. Flytt termode mellom hvert stimulus i henhold til nummerering.
- Hvis ikke rapport er lineært stigende for de 3 stimuli må smerteskala forklares grundig en gang til og stimuli prøves på nytt.

#

#

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 4

Finn VAS 60

- Start program **Espen_VASsøk_stigende**.
#
- Gi instruks til fp: *Nå vil du gjennomgå en rekke smertestimuleringer. Din oppgave er å kjenne godt etter og rapportere smerteopplevelsen til hver stimulering. Du skal rapportere den høyeste smerten du kjente under stimuleringen.*
#
- Spør om smerterapportering er forstått og forklar eventuelt smerterapport igjen.
#
- Start på område 1. Flytt termoden mellom hvert stimulus i henhold til nummerering. Noter VAS for hvert stimulus.
#
- Start program **Espen_VASsøk_synkende**.
#
- Start på området etter der forrige test ble avsluttet. Flytt termoden mellom hvert stimulus i henhold til nummerering. Noter VAS for hvert stimulus.
#
- Start program **Espen_VASsøk_tilfeldig**.
#
- Start på området etter der forrige test ble avsluttet. Flytt termoden mellom hvert stimulus i henhold til nummerering.

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 5

Noter VAS for hvert stimulus.

#

- Beregn gjennomsnitt for hver stimulustemperatur og velg den temperaturen som i snitt ligger nærmest 60.

#

#

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 6

Test av stimulustemperatur

- Åpne fanen PROGRAMS. Åpne programmet **Espen_stimulustemp** og gå på "edit program". Endre "Destination temperature" til temp VAS 60.

#

- Gi 4 stimuleringer med denne temperaturen. Start på området etter der forrige test ble avsluttet. Flytt termoden mellom hvert stimulus i henhold til nummerering. Noter VAS for hvert stimulus.

#

- Er rapporteringen konsekvent under 60, øk med 0,5 grader. Er den konsekvent over 60 reduser med 0,5 grader.

#

- Maks temperatur for VAS 60 er 49 grader. Personer som ender opp med høyere temperatur forlater eksperimentet her.

#

- De får gavekort.

#

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 7

Betinging

- Rediger programmet "**Espen_betinging**". Endre "Destination temperature" til den kalibrerte stimulustemperatur for personen.

#

- Instruksjon til fp: *Nå starter første del av eksperimentet. Underveis vil du se noen bilder som enten etterfølges av smertestimulering eller ikke. Din oppgave er å fokusere på krysset på skjermen, se på bildet og rapportere smerten. Du avgir smerterapport ved å bevege markøren på skjermen og trykke på venstre museknapp.*

#

- Start program på Pathway slik at det står og venter på trigger.

#

- Start matlab-script når dere og fp er klare.

#

- Start stimuleringen på område 1. Deretter flyttes termoden systematisk fra 1-2-3 osv for hvert stimulus.

#

- Når programmet har kjørt til slutt er det en liten pause

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 8

Test

- Rediger programmet "**Espen_testfase**". Endre "Destination temperature" til kalibrert stimulustemperatur - 1,5 grader.
#
- Instruksjon til fp: *Nå starter andre del av eksperimentet. Det vil være to blokker med en liten pause mellom. Du får beskjed når det er pause. Underveis vil det veldig raskt presenteres noen bilder som etterfølges av smertestimulering. Din oppgave er å fokusere på krysset på skjermen, bildet og rapportere smerte til hver stimulering. Det er igjen den høyeste smerteopplevelsen under stimuleringen du skal rapportere.*
#
- Start program på Pathway slik at det står og venter på trigger.
#
- Start matlab-script når dere og fp er klare.
#
- Start stimuleringen på område 1. Deretter flyttes termoden systematisk fra 1-2-3 osv for hvert stimulus.
#
- Etter 30 trials er det en pause på 1,5 min.
#
- Etter pause start stimulering på område 1 igjen og flytt termoden systematisk.

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 9

#

- Etter de siste 30 trials er testfasen over.

Gjenkjenningstest

- Start del 3 ved å trykke på Space-bar når fp er klar. Gi instruks.
#
- Instruks til fp: *I denne delen får du se maskerte ansikt presentert veldig raskt. Din oppgave er å forsøke å identifisere ansiktet bak maskeringen og avgjøre om det er et ansikt du har sett tidligere eller ikke. Som oftest vil du sikkert ikke se noe ansikt, bare en maskering. Du skal likevel avgi et svar.*
#
- Start del 4 ved å trykke på Space-bar når fp er klar.
#
- Instruks til fp: *I denne delen får du også se maskerte ansikt presentert veldig raskt. Til forskjell fra forrige del vil du nå se to maskerte ansikt presentert etter hverandre før du skal avgjøre om de to ansiktene var SAMME eller FORSKJELLIG. Oftest vil du ikke ha sett noen ansikter og må gjette. Du svarer ved å bruke musa for å trykke på SAMME eller FORSKJELLIG.*
#
- Når programmet har kjørt ferdig er eksperimentet slutt.
#
- Gi fp 2 flakslodd som kompensasjon.

Smerterapport

[Forklar følgende ved å illustrere med den svarte CoVAS boksen]:

"Underveis i eksperimentet vil du få mange smertefulle stimuleringer. For hver stimulering skal du rapportere den høyeste smerten du opplevde. Smerten rapporteres ved å flytte musepekeren langs en vannrett linje, plassere den på det sted på linja som best representerer den høyeste smerten du opplevde og klikke på venstre museknapp. Linja representerer en skala fra "Ingen smerte" lengst til venstre og "Verst tenkelige smerte" lengst til høyre. Hvis du ikke føler noen endring som følge av stimuleringen skal den rapporteres som 0, du skal ikke bevege musepekeren. Hvis du opplever en økning i varme, men fortsatt ikke smerte skal den rapporteres mellom 0 og 1. Hvis du opplever litt smerte skal du rapportere mer enn 1. Opplever du moderat smerte skal du plassere pekeren rundt midten. 80 på skalaen (vis ca hvor på linja 80 er - litt over midtveis mellom 50 og 100) tilsvarer så mye smerte som du kan tolerere. Tenk deg at du holder på en varm kaffekopp. 80 betyr at du fortsatt kan holde på kaffekoppen, men over 80 betyr at den er så varm at du må sette den fra deg. Pekeren vil være plassert lengst til venstre før hver rapport. Hvis stimuleringen er smertefull skal du flytte den mot høyre. De ulike stimuleringene kan oppleves ulikt og det er din oppgave å plassere vondere stimuleringer lenger til høyre enn mindre vonde stimuleringer. Er den bare litt smertefull skal den beveges et stykke mot høyre, men ikke over midten. Er den moderat smertefull skal den plasseres et sted rundt midten og er den svært smertefull

/ ENDOGEN SMERTEMODULERING / 12

skal pekeren et sted mellom midten og lengst til høyre. Det er lov å bruke hele skalaen. Etter hver rapport skal du flytte pekeren tilbake helt til venstre. For å oppsummere: Det er viktig at du rapporterer så presist som mulig den høyeste smerten du opplevde under stimuleringen og at ved vondere stimulering skal musepekeren flyttes lenger mot høyre enn ved mindre vonde stimuleringer."

#

#

