

Effekt av dyp hjernestimulator i bilaterale nucleus subthalamicus hos parkinsonpasienter med sentralt smertesyndrom

En pilotstudie



**Prosjektoppgave av stud.med.
Tonje Rambøll Johannessen og Anna Linn Hødnebo
Kull V-05
Det medisinske fakultet**

**Veileder:
Prof. Espen Dietrichs, avdelingssjef ved Nevrologisk avdeling
Rikshospitalet, Oslo**

**UNIVERSITETET I OSLO
November 2009**

Innholdsfortegnelse

Innholdsfortegnelse	2
Sammendrag.....	3
Bakgrunn.....	3
Epidemiologi	3
Materiale og Metode.....	3
Resultater og Fortolkning	3
Bakgrunnsinformasjon.....	4
Parkinsons sykdom.....	4
Epidemiologi	4
Neuropatologiske lesjoner.....	4
Etiologi.....	5
Symptomatologi.....	5
Initial behandling av Parkinsons sykdom	6
Motoriske komplikasjoner i sen fase	6
Dyp hjernestimulator (DBS)	7
Ikke-motoriske fluktuasjoner hos parkinsonpasienter	8
Smerter ved Parkinsons sykdom	8
Primær, sentral nevropatisk smerte hos parkinsonpasienter	10
Mekanismene bak sentral smerte.....	10
Basalganglienes funksjon.....	11
Dopamins rolle i smertemodulering	11
Sentral smerte og andre nevrotransmittersubstanser	11
Temperatur- og smerteterskeler hos parkinsonpasienter	12
Kvantitativ sensorisk testing; Termotest.....	13
PainDETECT	13
Pilotstudien	14
Materiale og metode	14
Testpersoner	14
Prosedyre.....	14
Resultater og funn.....	15
Tabell 1	16
Tabell 2	17
Tabell 3	18
Diskusjon og fortolkning	18
Takk til.....	20
Vedlegg	20
Referanseoversikt	21
Vedlegg 1	26
Vedlegg 2.....	28

Sammendrag

Bakgrunn

Pasienter med Parkinsons sykdom kan i tillegg til deres motoriske symptomer, oppleve å være rammet av forstyrrende ikke-motoriske symptomer, hvorav smerter er det symptomet som rapporteres mest. Hos denne pasientgruppen er det beskrevet fem ulike smertekarakteristika: muskel-skjelettsmerter, nevropatisk smerte, dyston smerte, akatisi og primær, sentral smerte (1). Man vet i dag ikke den eksakte patofysiologi bak den sentrale smerten hos disse pasientene, men mange studier har konkludert med at det er sentrale lesjoner i basalgangliene og endringer i hjernens nevrotransmittersubstanser som spiller en viktig rolle. Det har heller ikke blitt forsket mye på behandling av sentral smerte hos parkinsonpasienter. Vi ønsket derfor å utføre en studie som kunne vurdere effekten av dyp hjernestimulering (DBS/deep brain stimulation) i bilaterale nucleus subthalamicus (STN) hos pasienter med Parkinsons sykdom, for å se om disse pasientene har mindre smerter, og da særlig om den sentrale smerten er redusert etter operasjonen. Ved å ta i bruk smerteskjemaet painDETECT og den nevrofysiologiske testen Termotest, ønsket vi å studere nærmere hvordan smertesituasjonen var før og etter en DBS-operasjon for denne pasientgruppen.

Epidemiologi

På grunn av at man i dag ikke har en klar definisjon på hva man kaller sentral smerte hos pasienter med Parkinsons sykdom, er det vanskelig å gi et eksakt estimat av prevalensen (2). Antall parkinsonpasienter med kroniske smerter har variert stort i ulike publikasjoner, med estimater fra 30 – 85% (2-6). Sentral smerte utgjør alt fra 10-40% av denne gruppen, avhengig av hvordan man definerer fenomenet sentral smerte (3;6).

Materiale og Metode

Litteraturoppgaven og pilotstudien er basert på ikke-systematiske litteratursøk i PubMed. Et søk i PubMed med søkeordet «Parkinson AND "central pain"» gir 10 treff. Vi gjorde en rekke utvidede søk der «parkinson» ble kombinert med forskjellige andre søkeord deriblant "deep brain stimulation" og "thermotest", og foretok deretter et subjektivt utvalg av de mest relevante artiklene.

Forskningsstudien ble godkjent av etisk komite, og besto av den nevrofysiologiske testen Termotest, som registrerte temperatur- og smerteterskler når hjernestimulatoren var slått av og på. Screeningskjemaet painDETECT ble benyttet for å kartlegge om pasientene som deltok i studien hadde smerter av sentral karakter. Ti testpersoner deltok i studien, hvorav fire kvinner og fire menn valgte å fullførte studien.

Resultater og Fortolkning

Da vi ikke klarte å rekruttere nok pasienter til forskningsstudien, fikk vi ikke nok materiale til å trekke noen klare konklusjoner. Screeningskjemaet painDETECT indikerte at det var under 15 % sannsynlighet for at våre forsøkspersoner faktisk hadde smerter av en sentral nevropatisk karakter. Dette kan derfor bety at vi ikke har fått testet den pasientgruppen som vi ønsket å utføre termotesten på. VAS-skalaene samt resultatene fra termotest viser imidlertid at det er en minimal tendens til mindre smerter hos parkinsonpasientene etter en DBS-operasjon, uten at man vet direkte årsaken til dette.

Bakgrunnsinformasjon

Parkinsons sykdom

Det er i dag mer enn 190 år siden James Parkinson publiserte sitt arbeide ”An Essay on the Shaking Palsy” der han presenterte et til da ubeskrevet symptomkompleks (7). Hans navn beskriver i dag en av de vanligste og mest kjente neurodegenerative sykdommene og forbindes med kardinalsymptomene bradykinesi, tremor og rigiditet. Parkinsons sykdom er en kronisk, progressiv sykdom og diagnosen innebærer en stor påkjenning både for pasienten, pårørende, helsepersonell og samfunnet.

Epidemiologi

Gode vitenskapelige undersøkelser over forekomsten av Parkinsons sykdom i en gitt populasjon er vanskelig å finne. Mange pasienter med tidlige og ennå milde symptomer faller utenfor diagnosen, mens andre får de plagsomme symptomene tilskrevet deres alderdom (8). En studie gjort på 40 norske sykehjem undersøkte hvor mange under- og overdiagnostiserte pasienter med PD (Parkinson's Disease) det var i en gitt populasjon. 5,1% av de totalt 3322 pasientene viste seg å ha klinisk IPD (idiopatisk Parkinsons sykdom), hvorav ca. 18% ennå ikke var diagnostisert og ca. like mange brukte antiparkinson-medikamenter unødvendig (9). Andre mener at så mange som 40% mister muligheten til behandling grunnet underdiagnostisering (10).

Det antas å være mellom 6000-8000 personer med sykdommen i Norge og mellom mellom ½- 1 million i EU-området (11). Tandberg og kolleger fant en prevalens i Rogaland fylke i Norge på 110 per 100.000 innbyggere (12). Hva som kan være verdt å merke seg er at man i flere studier fra Færøyene har funnet tall som tyder på en fordobling av IPD i disse områdene (13;14). Den aldersjusterte prevalensen her var i 2005 på hele 206,7 per 100.000 innbyggere. Hvorfor disse tallene klart skiller seg fra epidemiologiske undersøkelser i Skandinavia og andre europeiske land, er ikke kjent. Hypoteser i disse artiklene kan ikke utelukke at det er en nevrotoksisk påvirkning av tradisjonell mat som kan spille en rolle i patogenesisen i denne befolkningen, mulig kombinert med en genetisk predisposisjon.

Nevropatologiske lesjoner

Det patologiske kjennetegnet ved Parkinsons sykdom er degenerering av dopaminerge nevroner i pars compacta i substantia nigra (SNc). Resultatet blir et gradvis tap av dopaminerg aktivitet i den nigrostriatale bane, som igjen påvirker de eksitatoriske og inhibitoriske impulsene til og fra basalgangliene. I de overlevende nevronene danner det seg dessuten små inklusjonslegemer, kalt Lewy-legemer, bestående bl.a. av α -synuclein, ubiquitin og tallrike andre proteiner. Slike inklusjonslegemer finnes ikke kun i substantia nigra, men kan også sees i cortex, amygdala, locus ceruleus, i den dorsale vaguskjerne og i det perifere autonome nervesystem. Affeksjon av disse ikke-motoriske områdene kan være en forklaring på flere av de ulike ikke-motoriske symptomene disse pasientene også plages med. Kliniske tegn på sykdommen blir tydelige når omkring 50% av nevronene og 80% av dopaminet er tapt (15). Hos ca. 10% av personer eldre enn 60 år som dør uten tegn til nevrologisk sykdom, har man funnet Lewy-legemer i hjernen ved obduksjon. Dette har man tenkt kan være en presymptomatisk, tidlig fase av selve sykdommen. Hvis dette stemmer finnes det faktisk ti ganger så mange mennesker med risiko for å utvikle Parkinsons sykdom (8). På bakgrunn av distribusjonen av Lewy-legemer har Braak og kolleger fremmet et forslag om en mulig

patologisk gradering. Denne spenner over hele sykdomsspekteret; fra det prekliniske stadiet, via det symptomgivende, til det avanserte sluttstadiet (16).

Etiologi

Parkinsons sykdom anses å ha en multifaktoriell etiologi, hvor den eneste helt sikre risikofaktoren er alder (8;10;17). Prevalensen øker fra 0,3% i den generelle populasjonen til 1-2% hos personer over 60 år, og videre indikerer noen data en prevalens på 3-4% hos individer over 85 år (17;18). Gjennomsnittlig debutalder ligger nå trolig på rundt 65 år (15;18).

90% av tilfellene er sporadiske og har ingen klar etiologi. Hos rundt 10% regner man med at det er en genetisk komponent og studier har påvist flere mutasjoner i syv ulike gener som er koblet til L-dopa-responsiv parkinsonisme (8;18). Pasienter som blir diagnostisert i tidlig alder (YOPD = young-onset Parkinson's disease) får hyppigere påvist genetiske former (18).

Symptomatologi

Parkinsons sykdom er først og fremst en klinisk diagnose, og det er viktig å gjenkjenne symptomene og tegnene tidlig. De tre kardinalsymptomene er rigiditet, bradykinesi og tremor. Alle disse trekkene debuterer unilateralt, men går over til å involvere begge sider ettersom sykdommen skrider frem. Etter hvert tilkommer også postural instabilitet med falltendens. Noen mener at dette bør blir regnet som et fjerde kardinalsymptom (18-20). Prediagnostisk er det ofte pårørende fremfor pasienten selv som legger merke til forandringene (8).

Bradykinesi er kanskje det meste karakteristiske, og samtidig det mest hemmende symptomet ved PD. Det er også det symptomet som korrelerer best med graden av dopaminmangel (21). Resultatet er et mimikkfattig ansikt, økt spyttansamling i munn pga. redusert svelging, redusert blinking, hypofonisk dysartri, mikrografi og redusert medsving ved gange. Ved en reduksjon i selve bevegelsen og reaksjonstiden bidrar bradykinesien til at pasienten får problemer med enkle, hverdagslige gjøremål (20).

Hviletremor er det vanligste og mest gjenkjennelige symptomet ved Parkinsons sykdom (20). Flere studier rapporterer at så mange som 70-90% av pasientene opplever hviletremor (18-20). Tremoren har en frekvens på 4 til 6 Hz og er mest uttalt distalt i ekstremitetene. Den kan også omfatte lepper, hake og kjeve, samt en postural komponent (20).

Rigiditet karakteriseres av økt motstand, vanligvis etterfulgt av tannhjulsfenomenet. Rigiditeten kan være proksimal, som i nakke, skuldre og hofter, og mer distal, som i ankler og håndledd. Ofte er rigiditeten knyttet til smerte, særlig i skulderregionen (20).

Postural instabilitet er som nevnt en sen manifestasjon hos disse pasientene. Den skyldes tap av posturale reflekser, og pasienten og pårørende kan ofte fortelle om dårligere balanse og økt falltendens (20).

I tillegg til disse fire hovedsymptomene rapporteres det om andre motoriske plager. Blant disse finner man blant annet dystoni, posturale og striatale deformiteter, tilbakevendende primitive reflekser samt respiratoriske forstyrrelser. Sistnevnte er trolig relatert til rigiditet og innebærer økt risiko for pneumoni som igjen er en uavhengig prediktor for morbiditet og mortalitet hos disse pasientene (20).

Initial behandling av Parkinsons sykdom

Behandling av de motoriske plagene ved Parkinsons sykdom kan være symptomatisk eller sykdomsmodulerende. Førstnevnte er en ren substitusjonsbehandling som tar sikte på best mulig å erstatte den eksisterende dopaminmangelen. Med den sykdomsmodulerende behandlingen ønsker man å begrense utviklingen og dermed også alvorlighetsgraden av sykdommen (22).

I tidlige faser av sykdommen er særlig den ikke-farmakologiske behandlingen viktig. God og tilstrekkelig informasjon, samt støtte og råd om både kosthold og trening, er viktig for pasienten og pårørende.

Behandling for å bremse pågående nevrodegenerasjon skal iverksettes straks man har en diagnose. Medikamentet Selegilin anses som førstevalg i Norge. Nylig har også medikamentet Rasagilin blitt sidestilt med dette. Disse medikamentene motvirker apoptose og har i flere studier vist klare fordeler sammenliknet med placebo. I Norge anbefaler man imidlertid ikke Selegilin til eldre pasienter (f.eks. over 75 år) pga. kortere levetid og økt fare for bivirkninger (11).

Symptomatiske medikamenter finnes i førstelinje i tre ulike medikamentklasser: levodopa, dopaminagonister og monoamin-oxidase-B-inhibitorer. Verken i Norge eller internasjonalt er det enighet om når man bør starte opp med symptomatisk behandling. De aller fleste klinikere velger imidlertid å begynne med symptomatisk behandling når pasienten opplever at sykdommen går ut over hans eller hennes funksjonsnivå (11;19). I Norge anbefales det at man starter opp med dopaminagonister som førstevalg hos yngre pasienter. Dette for å forsinke de uønskede motoriske langtidskomplikasjonene som levodopa etter hvert vil gi, også i terapeutiske doser. (11). Hos eldre pasienter og hos pasienter som pga. andre sykdommer har kortere forventet levetid og dermed mindre risiko for langtidskomplikasjoner, er det vanlig å starte opp med levodopa. Levodopa har imidlertid bedre effekt på motoriske symptomer enn det dopaminagonister har, og mange unge pasienter har behov for finmotoriske ferdigheter i arbeidslivet (19). Det blir derfor en avveining for hver enkelt pasient. Etter hvert går man hos de fleste uansett over til en kombinasjonsbehandling med levodopa, evt. COMT-hemmer, dopaminagonist og MAO-B-hemmer. Ofte krever det selv med en slik kombinasjonsbehandling fortløpende justeringer og dose-endringer (11).

Motoriske komplikasjoner i sen fase

De fleste pasienter med PD vil etter hvert kreve behandling med levodopa og senere vil motoriske komplikasjoner da være uunngåelige. Motoriske komplikasjoner defineres som "svingninger i motorisk funksjonsnivå og/eller ufrivillige bevegelser (dyskinesier)" (22). Pasienten sies å være i "ON-fase" når den totale dopaminerge stimuleringen ligger innenfor eller over det terapeutiske nivå/vindu og pasienten er bevegelig. Når stimuleringen er under det terapeutiske vinduet har pasienten ikke nok dopamin og de parkinsonistiske symptomene dominerer; pasienten sies da å være "OFF-fase". De ufrivillige bevegelsene kan forekomme både med dopamindoser under og over det terapeutiske nivå. Grunnen til disse brysomme svingningene er et smalere terapeutisk vindu ettersom dopaminets lagringskapasitet reduseres. Virketiden av hver dose blir kortere og man blir mer avhengig av en jevn strøm av dopamin i blodet. Behandling av slike komplikasjoner kan være krevende, og det eksisterer flere ulike behandlingsstrategier (22).

Dyp hjernestimulatur (DBS)

Hos mange pasienter utvikler sykdommen seg videre og når etter hvert et punkt hvor de motoriske plagene selv med optimal medikamentell behandling blir vanskelige å holde i sjakk. For disse kan nevrokirurgi være et alternativ. I Norge i perioden 1999-2007 ble det totalt gjennomført 243 implantasjoner med DBS, hvorav 187 pasienter hadde Parkinsons sykdom. På bakgrunn av disse erfaringene er det i Norge dokumentert, i likhet med mange andre land, svært god effekt av denne behandlingen (23).

En av de viktigste forutsetninger for en suksessrik operasjon er riktig valg av pasienter. Her samsvarer retningslinjene i Norge med resten av verden (19). I følge behandlingsplanen for Parkinsons sykdom i Norge er slik behandling først og fremst aktuelt ved to indikasjoner: Invalidiserende tremor og alvorlige motoriske fluktuasjoner, begge der det er utilfredsstillende effekt av medikamentell behandling (11). Det skal forutsettes at pasientene har en god levodoparespons før man velger kirurgi, da man har sett at dette vil være den beste indikator for postoperativ effekt. Symptomatisk preoperativ respons på en levodopabelastning burde gi en reduksjon på 25-50% i UPDRS' tredje del (motor examination) (24). Kandidater som vurderes for DBS bør ikke være eldre enn 70 år og kontraindikasjoner innebærer blant annet kognitiv svikt som ved demens eller depresjon, utbredt hjerneatrofi, komorbiditet som vanskeliggjør sikker kirurgi og dårlig compliance (24;25). Dette er alle faktorer som bidrar til økt komplikasjonsrisiko i form av blødning og infeksjon, samt mindre nytteverdi av selve inngrepet (11).

Mekanismen ved DBS baserer seg på basalganglienes funksjon hos en pasient med Parkinsons sykdom. Hos disse pasientene er nucleus subthalamicus (STN) og globus pallidus pars interna (GPi) overaktiv sekundært til tapet av dopaminerge nevroner i substantia nigra pars compacta. Som endelig resultat fører dette til overinhibering av thalamus, redusert aktivitet i den motoriske cortex og til hypokinesien man ser hos disse pasientene (24;26). Den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent, men ved hjelp av elektroder med kontinuerlig høyfrekvent elektrisk strøm implantert i ulike deler av basalgangliene, antar man at dette hemmer den overaktive fyringen i målområdene (25;26). Strømmen leveres av en programmerbar impulsgenerator implantert subcutant på thorax. Resultatet er en reversibel, "funksjonell lesjon" i basalgangliene som dramatisk bedrer hverdagen for mange pasienter.

Tidligere var inngrep som thalamotomi eller pallidotomi brukt for kirurgisk behandling av Parkinsons sykdom. Dette har man imidlertid gått bort fra i den vestlige verden da dette er irreversible inngrep med større risiko for alvorlige pre- og postoperative komplikasjoner (25).

I dag kan elektrodene ved DBS plasseres ulike steder i hjernen, særlig har målområdene STN og GPi blitt mye sammenliknet. Den største studien med dette som mål er fra Deep Brain Stimulation for Parkinsons' Disease Study Group i 2001 (27). Bilaterale elektroder ble plassert i STN hos 96 av pasientene og i GPi hos 38 pasienter. Resultatet ble målt ved hjelp av UPDRS med signifikant bedring for 49% med STN- og for 37% med GPi-stimulering. Flere studier har funnet liknende resultat (26). Bilateralt STN-stimulering medfører signifikant reduksjon av rigiditet, akinesi og tremor. Ved klassisk avansert PD er STN derfor det foretrukne valget (24;26;28;29). Ved Rikshospitalet i perioden 1997-2001 ble 83% av slike inngrep utført i bilaterale nucleus subthalamicus (25).

I en tid der det fokuseres mer og mer på de ikke motoriske plagene ved Parkinsons sykdom er det viktig å ha klart for seg den begrensede verdien av DBS på dette området. Hos noen pasienter har man sett at blant annet autonome forstyrrelser, depresjon, asteni og fatigue tvert i mot kan oppleves enda sterkere i månedene etter inngrepet (25). Dette mistenkes å ha en sammenheng med at den dopaminerge medikamentmengden reduseres og at pasientene dermed får mindre dopaminerg psykostimulering. Et interessant aspekt er at dette imidlertid ikke ser ut å gjelde for smerte. En stor studie ble publisert i 1997 etter å ha fulgt 68 pasienter

med kroniske, medisinsk intraktable smertesyndromer i 15 år etter en gjennomført operasjon med dyp hjernestimulering (30). Konklusjonen viste til en suksessrate på 62% og at et slikt inngrep var klart fordelaktig hos utvalgte pasienter.

Ikke-motoriske fluktuasjoner hos parkinsonpasienter

Det er kjent at pasienter med Parkinsons sykdom vil oppleve økende fluktuasjoner av de motoriske plagene rigiditet, bradykinesi og tremor etter hvert som sykdommen avanserer. Men også så godt som 100% av disse pasientene vil, enten som spontan klage eller som svar på direkte utspørring, rapportere fluktuasjoner av en ikke-motorisk karakter (31;32). En helt fersk, italiensk studie fra 2009 har kartlagt til sammen 48 ulike ikke-motoriske symptomer hos i alt 1072 parkinsonpasienter. Studien slår også fast at disse plagene i betydelig grad bidrar til dårligere livskvalitet for de menneskene det gjelder (31). Dette er i samsvar med hva Witjas og kolleger åtte år tidligere konkluderte med. Her hevdet hele 28% av parkinsonpasientene at de ikke-motoriske fluktuasjonene faktisk innebar et større handikap enn de motoriske (32).

De ikke-motoriske fluktuasjonene har blitt delt inn i tre hovedkategorier; autonome forstyrrelser (med ortostatisk hypotensjon, konstipasjon og urogenital dysfunksjon), sensoriske symptomer (med smerter, andre sensoriske fornemmelser og olfaktorisk dysfunksjon), og kognitive/nevropsykiatriske forstyrrelser (som inkluderer depresjon, kognitiv dysfunksjon, demens, hallusinasjoner og psykoser) (32;33). W. Poewe har i sin oversikt fra 2008 i tillegg lagt til søvnforstyrrelser som en 4. hovedkategori. I samme publikasjon peker forfatteren også på viktigheten av å huske på at disse ikke-motoriske dysfunksjonene kan oppstå år til tiår før de motoriske manifestasjonene som gir den kliniske diagnosen foreligger. Ved å ha et økt fokus på de ikke-motoriske dysfunksjonene er det mulig at disse kan benyttes som et mål for tidligere diagnose samt identifisere populasjoner med større risiko for å utvikle sykdommen (34).

Smerter ved Parkinsons sykdom

Temaet om smertefulle fornemmelser som en del av det kliniske bilde ved Parkinsons sykdom ble så vidt berørt av Charcot allerede så tidlig som på slutten av 1870-tallet (35). Det neste tiår som fulgte var det likevel lite fokus på dette. Studiene var lenge i fåtall og uten gode nok grupper å sammenlikne. Definisjonene for smerte ved Parkinsons sykdom var dårlig definerte og det var lenge mangel på en systematisk vurdering av de ulike typer av smerte. Det var derfor lenge vanskelig å trekke klare, entydige konklusjoner. I de siste tiårene har imidlertid flere studier satt fokus på smerteproblematikken hos parkinsonpasienter, og alle har kommet til samme konklusjon: smerte *er* en stor byrde for mange av disse pasientene, og det er av stor betydning at også helsepersonell nå må anerkjenne dette problemet slik at muligheten for økt livskvalitet bedres (36;37). Den nøyaktige prevalensen for hvor mange av pasientene som anerkjenner smerte er ikke klar, og tallene spriker fra 40 – 80%. Tallene som foreligger er enten et resultat av egne observasjoner og studier (1-3;32;33;38-41) eller som en samlet oversikt av andres arbeid (36;42-44). At smerte nå har blitt et anerkjent symptom ved Parkinsons sykdom kommer frem i det internasjonale klassifiseringsskjemaet UPDRS. Her vurderes alvorlighetsgraden av sykdommen hvor temaet ”smerte” dukker opp under punktet ”Activities of Daily Living” i UPDRS’ andre avsnitt; ”Sensory Complaints Related to Parkinsonism”. Pasienten gis kun fem svaralternativer; 0) none sensory complaints,

1) occasionally has numbness, tingling, and mild aching, 2) frequent, but not distressing, 3) frequent, painful sensation, 4) excruciating pain (45).

Det faktum at kartleggingen av smerte assosiert med PD i de fleste tilfeller har foregått etter systematiske spørreskjema og detaljerte, fokuserte samtaler, viser at ikke alle pasienter som sliter med dette symptomet spontant vil fortelle om det. Det er derfor fremmet en klar oppfordring til ytterligere økt kunnskap rundt smerteproblematikken hos disse pasientene (37;41;46;47). Kun på den måten vil man i fremtiden være i bedre stand til å møte de individuelle behovene for bedret livskvalitet hos kronisk syke parkinsonpasienter.

Etter mange år med fokus på smerte assosiert med PD har man kommet et godt stykke på vei på hva smertekarakteristika angår, men ekspertene har enda ikke kommet til enighet omkring én felles klassifiseringsstrategi. Drake og kolleger sammenfattet i 2005 den til da eksisterende litteraturen om PD og smerte, og konkluderte i sitt arbeid at etiologien bak dette fenomenet ser ut til å være multifaktoriell, og at smerten, i varierende grad, består av både en perifer (motorisk og postural) og en sentral komponent (46). Dette kommer også frem i en eldre studie av Quinn og Koller med kolleger fra 1986. Her tar forfatterne for seg ulike pasientkasus og bruker disse som referansepunkt for klassifikasjon av smerte assosiert med Parkinsons sykdom: 1) Smerte som oppstår forut for diagnosen PD, 2) Smerte som opptrer i off-fasen (uten dystoni) hos pasienter med en flukturerende respons på levodopa, herunder med punktene i) morgensmerte, ii) såkalt wearing-off smerte, iii) beginning-of-dose smerte, iiiii) end-of-dose smerte, 3) Smertefulle dystone spasmer, herunder punktene i) tidlig morgen dystoni, ii) off-fase dystoni, iii) beginning-of-dose dystoni, iiiii) end-of-dose dystoni, og til slutt 4) Smerte ved peak-dose. Her hevder forfatterne at smerten i omtrent hvert tilfelle så ut til å fluktuere i forbindelse med de motoriske forandringene assosiert med levodopabehandling. De skyldes derfor etter all sannsynlighet selve sykdommen eller dens terapi. Det ble også observert at smerten har en tendens til å opphøre idet on-perioden starter (37).

Et annet viktig aspekt ved sykdomsbildet ved Parkinsons sykdom er endret kroppsholdning og ufrivillige bevegelser. Det er derfor ikke vanskelig å tenke seg at årsaken til smerte hos parkinsonpasienter til tider kan være innfløkt og bestå av flere komponenter. Fem ulike typer smerte er beskrevet hos pasienter med PD: 1) muskel- og skjelettsmerter (grunnet rigiditet, reumatologisk sykdom eller skjelettdeformiteter), 2) radikulær eller nevropatisk smerte (grunnet rotaffeksjon, en fokal eller perifer nevropati), 3) dystoni-relatert smerte (relatert til antiparkinsonmidler), 4) primær/sentral smerte og 5) ubehag grunnet sterk akatisi (under off-perioden eller medikamentindusert) (1;36). En helt fersk, norsk studie ved Akershus Universitetssykehus har sett videre på disse formene for smerte. De konkluderte med en total smerteprevalens på 83% blant sine pasienter med PD, hvor 53% rapporterte én type, 24% rapporterte to, og 5% rapporterte tre ulike smertetyper. Her var muskel- og skjelettrelatert smerte hyppigst (70%), mens dyston smerte ble rapportert av 40%. 20% hadde radikulær/nevropatisk smerte, og 10% rapporterte sentral nevropatisk smerte. Studien avdekket også at kun 34% av disse pasientene fikk behandling for sine smerter (3). Nègre-Pagès og hans kolleger fokuserte på kroniske smertetilstander hos 450 parkinsonpasienter og skiller mellom to typer smerte: smerte som *ikke* er relatert til selve sykdommen ("non-PD pain") og en type smerte direkte relatert til PD ("PD pain"). I sistnevnte gruppe var pasientene yngre ved sykdomsstart sammenliknet med den gruppen av pasienter som ikke hadde smerte overhodet eller hadde en "non-PD pain". De beskrev også en mer intens smerte, som interessant nok sjeldnere ble rapportert til leger. Den var også assosiert med et mindre forbruk av analgetika sammenliknet med "non-PD pain"(2).

Både Nègre-Pagès et al. og den norske studien konkluderte med at smerten direkte knyttet til PD også i større grad var assosiert med motoriske komplikasjoner og fluktasjoner, smertelindring fra dopaminerge medikamenter og med mer smerte under off-perioden (2;3).

Dette kommer også frem hos Letro med kolleger, hvor det er beskrevet en bedring av smertene hos 59% av pasientene med levodopabehandling. Dette foreslår at basalgangliene bidrar til smerteopplevelse og at det er en sammenheng mellom dopaminerge mekanismer og sentral nevropatisk smerte (40). Det er denne smertetypen vi ønsker å se nærmere på.

Primær, sentral nevropatisk smerte hos parkinsonpasienter

I studien utført av Snider og kolleger, ble det påvist at hos så mange som 40% av pasientene med Parkinsons sykdom hadde en smertetype av sentral karakter. Denne smerten ble beskrevet som diffus og verkende, samt at smerten hadde en tendens til å dominere på den kroppssiden som var mest rammet av motoriske symptomer (6).

Det finnes en mengde studier som beskriver parkinsonpasienter med smerter av sentral karakter. Karakteristika som bissar, verkende, brennende, stikkende eller klemmende smerte brukes hyppig. Smerten er som regel diffus og pasientene har vansker med å peke på hvor den direkte befinner seg. Som regel finnes flere av disse smertetyperne tilstede samtidig, enten på samme sted, eller på forskjellige områder på kroppen. Smerten kan være intermitterende, men oftest er den vedvarende, og da som regel på den mest affiserte kroppshalvdel (36;42;46;48-51).

Mekanismene bak sentral smerte

Sentralt smertesyndrom har vært et kjent fenomen i mange år, men den eksakte etiologi og patologi bak syndromet er fortsatt uklar (52). Allerede i 1981 hadde man en teori om at det nigrostriatale system i CNS måtte spille en viktig rolle for utvikling av sentral smerte. Man så den gang på sammenheng mellom de nigrostriatale banene og smerteintegrasjonen til sentralnervesystemet, og konkluderte med at smerteopplevelsen var forbundet med endring i nevronene i substantia nigra. Den gang fant man også ut at dette systemet var knyttet til analgetiske funksjoner (53).

Begrepet primær sentral smerte blir av forfatteren Ford og Pfeiffer ansett som et smertesyndrom, og blir definert som "en smerte produsert direkte av en lesjon eller abnormal funksjon innen sentralnervesystemet". Videre kommenteres det at den sentrale smerten som man ser hos endel parkinsonpasienter skyldes lesjoner i de sensoriske banene som går via substantia nigra, nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, talamus og leddene mellom disse (36). Ford og hans samarbeidspartnere utførte også en studie på parkinsonpasienter med selvrapportert oral smerte i tilsynelatende off-faser. Etter inntak av dopaminerge medikamenter og perifer nerveblokkade vedvarte smerten hos disse pasientene. Dette ga konklusjonen om at denne smerten måtte være av sentral karakter (54).

Casey publiserte en artikkel i 2004 etter å ha gjennomgått en rekke studier som omfattet temaet sentral smerte. Han oppdaget at artiklene han leste hadde kommet fram til en del like konklusjoner, blant annet at sentral smerte alltid skyldes minst en lesjon i grå eller hvit substans i sentralnervesystemet. Smerten er observert i forkant, rett etter eller flere måneder etter lesjonen, og man har ikke kunne påvise et spesifikt tidspunkt hvor den sentrale smerte skal ha oppstått. I tillegg til den sentrale smerten viser det seg at også temperatursansen ofte blir affisert ved slike lesjoner. Andre fellestrekk er at en lesjon i sentralnervesystemet som regel gir sentral smerte på kontralateral kroppshalvdel, og da oftest nært knyttet til stedet med somatomotorisk eller somatosensorisk dysfunksjon (49).

Basalganglienes funksjon

Nevronene i substantia nigra blir utsatt for degenerering ved Parkinsons sykdom, noe som over tid gir alvorlig mangel på dopamin i basalganglienes mesolimbiske, mesocortikale og hypotalamiske system. Man har også registrert mangel på andre neurotransmittere ved Parkinsons sykdom, og det har derfor blitt spekulert i om også dette bidrar til smerte.

En oversiktsartikkel fra 1995 konkluderer med at basalganglielesjoner, enten de er forårsaket av traume, kardiovaskulære hendelser eller degenerative prosesser, påvirker smertemoduleringen i CNS (51). En annen artikkel fra 2005 hevder at dopaminerg dysfunksjon enten vil øke en persons oppfatning av smerte eller redusere smerteinhiberingen (46). Man går derfor ut i fra at den diffuse, sentrale smerten som rapporteres hos endel parkinsonpasienter, enten er et resultat av selve sykdommen i basalgangliene, eller en dysfunksjon i smertebanene. Fordi patofysiologien og mekanismene bak dette fenomenet fortsatt er uklare, ansees denne smerten å være primær (50;51).

Dopamins rolle i smertemodulering

Det har blitt fastslått at endringer i basalgangliene fører til endring av smertepersepsjon, og at disse smertene ikke har sitt opphav fra muskelskjelettpatologi. Både nucleus caudatus, putamen og globus pallidus inneholder opiatreseptorer i høye konsentrasjoner. I både nevrofysiologiske, farmakologiske og patologiske studier har man konkludert med at disse reseptorene, i tillegg til deres opiater, spiller en viktig rolle i smertemoduleringen i CNS. Man har også funnet ut at smerteterskelen øker ved inntak av en dopaminagonist (51).

I en elektrofysiologisk studie fra 1979 påviste man at et smertestimulus mot lamina V i ryggmargen ble direkte inhibert ved å stimulere substantia nigra elektrofysiologisk. Man konkluderte derfor det hele med at inhiberingen måtte skje via supraspinale mekanismer, da substantia nigra ikke er direkte forbundet med dette området i ryggmargen. Dopamin måtte også spille en rolle siden nevronene i substantia nigra er dopaminerge (55).

De dopaminerge nevronene har en viktig inhiberende effekt på smertestimuli, og lesjoner i de dopaminerge teminalene endrer smerteoppfattelsen. Frontallappen skal også ha en viktig funksjon i sentral smertemodulering, da lesjoner også her gir liknende smertebilde. Det har blitt hevdet at sentral smerte kan oppstå hvis det blir en ubalanse mellom det GABAerge og dopaminerge system i basalgangliene (56).

Lesjoner i dopaminerge nevroner i striatum har deretter vist seg å påvirke det dopaminerge systemet, samt også å være assosiert med orofasiale kroniske smerter. På bakgrunn av dette registrerte en studie at pasienter med lav D2-bindekapasitet (blant annet på grunn av få fungerende dopaminreseptorer eller for liten utskillelse av dopamin fra nevronene) hadde dårligere smertemoduleringsmekanismer ved varmetester (57). Ved hjelp av PET-scan og D2-reseptorantagonist-radiomarkører har man oppdaget at D2-reseptorer i det striatonigrale system har økt utskillelse av dopamin ved smertestimuli. Det ble samtidig påvist at mesolimbiske nucleus accumbens' D2 og D3-reseptorer også ble aktivert. Dette taler for at emosjoner også kan spille en viktig rolle i tolkningen av smerte (58).

Sentral smerte og andre neurotransmittersubstanser

Det er ikke bare dopamin som er viktig i smertemoduleringen. I banene mellom substantia nigra og striatum, og striatum og globus pallidus, har GABA blitt ansett som den viktigste neurotransmitteren i smerteinhiberingen. Baumeister hadde i et forsøk, som ble publisert i 1986, injisert GABA direkte i substantia nigra, og slik fått påvist dens analgetiske effekt (51;59). Som for dopamin regner man med at GABA's smertemodulering foregår i høyere

grad på et supraspinalt nivå, uten ryggmargens deltagelse. To år senere reduserte Baumeister konsentrasjonen av disse neurotransmitterene, hvor man da fikk observert økt smerteintensitet hos forsøkspersonene (51;60).

Serotonin har også blitt antatt å spille en rolle i smertemodulering. Man har funnet ut at parkinsonpasienter med smerter har et lavere nivå av monoaminene 5-HIAA (et nedbrytningsprodukt av serotonin) i cerebrospinalvæsken enn parkinsonpasienter uten smerter. Denne pasientgruppen har også signifikant lavere smertetoleranse målt i sekunder enn de pasientene uten smerter. Denne smerten samsvarte ikke med autonome eller motoriske symptomer, og ble heller ikke forbedret med L-dopa eller analgetika. Grunnet følgende resultater har man også her konkludert med at denne typen smerte har opphav i sentralnervesystemet, og at den blant annet kan skyldes en dysfunksjon i det serotonerge system (51;61).

Det er også funnet at parkinsonpasienter med smerter har lavere konsentrasjon av beta-endorfiner i CSF enn pasienter uten smerter. Samtidig er det også påvist at det er redusert toleranse for smerte og lavere smerteterskler hos pasientene som har hatt lesjoner i basalgangliene (51;62).

Hos pasienter med sentral smerte og endret temperatursans har man oppdaget en korrelasjon mellom hvor stor konsentrasjon av transmittorreseptorer som er affisert i tractus spinothalamicus, og grad av endret smertemodulering. En fokal lesjon kan skape en ubalanse i selve smertemoduleringen, eller i en eller flere neurotransmittere. Dette kan så være årsak til sentral smerte (49).

Casey utførte selv en studie der han testet spinothalamicus' funksjon indirekte ved å måle LEP (laser evoked potentials). Pasienter med sentalt smertesyndrom hadde redusert LEP, økt heatpain og økte varmeterskler ipsilateralt til lokalisasjonen av den sentrale smerten. Kontralateral side var uaffisert. Det ble da konkludert med at redusert LEP samsvarte med smerten og temperaturforstyrrelsene, og at lesjonen måtte befinne seg i spinothalamicus' baner. Det ble slik også påvist at et stort tap av opioidreseptorer på den ene hjernehalvdel gir kontralateral sentral smerte (63).

Temperatur- og smerteterskler hos parkinsonpasienter

P. Schestatsky og hans partnere hadde også noen hypoteser om opprinnelsen til sentral smerte hos parkinsonpasienter. De mente at denne type smerte kunne skyldes dysfunksjon i enten smertebanene eller i CNS-områdene som er ansvarlig for smertemoduleringen. De undersøkte derfor pasienter med PD ved hjelp av nevrofysiologiske tester. De oppdaget at parkinsonpasientene med sentral smerte i off-fase blant annet har lavere smerteterskel for varme, i forhold til kontrollgruppen og parkinsonpasienter uten et slikt smertebilde. De perifere smertefibrene og deres baner ble undersøkt hos parkinsonpasientene med sentral smerte, og det viste seg at disse fungerte normalt. Dette er med på å bekrefte at denne smertetyper mest sannsynlig skyldes sentrale mekanismer (50).

Djaldetti et al. studerte fenomenet sentral smerte ved hjelp av termotesting. Resultatene ble at parkinsonpasienter med selvrapportert sentral smerte hadde lavere smerteterskler ved varmestimuli enn parkinsonpasienter uten smerter og kontrollgruppen. Det ble også påvist at pasienter med PD generelt har lavere smerteterskel ved varmestimuli enn kontrollgruppen. Reduksjon av denne smerteterskelen ga størst utslag på den mest affiserte kroppshalvdel, og reduksjonen hadde også sammenheng med varighet av sykdommen. Alder, kjønn, UPDRS motorscore, om pasientene var i on- eller off-fase og varmesensibilitet hadde derimot ikke hatt noen innvirkning på resultatet (42).

Kvantitativ sensorisk testing; Termotest

Varme integreres til sentralnervesystemet via myeliniserte C-fibre mens kuldefølelse medieres via A-deltafibre. Smertesignaler ledes via A-delta og myeliniserte C-fibre (51;64). Ved å måle temperatur og smertegrenser ved hjelp av nevrofysiologiske metoder, kan man studere funksjon og aktivitet i disse tynnfiberene. Metoden som brukes hyppigst i Norge i dag omtales QST (quantitative sensory testing), og utføres ved hjelp av Thermotest (Somedic, Stockholm, Sweden). Tidligere ble Marstock-Thermotest fra 1976 hyppigst anvendt ved undersøkelse av tynnfibere, og Somedic Thermotest som brukes mest i dag ansees som en fornyet utgave av denne. Termotesten omfatter en standardisert algoritme kalt "Method of Limits", som er enkel å utføre, og fullført i løpet av 25-35 minutter. Kort oppsummert går testen ut på å plassere termoprober på forskjellige områder på kroppen, for så å registrere grensene for kulde- og varmfølelse, samt kulde- og varmesmerte. Det har tidligere vært mange studier som har forsket på hvilket oppsett som gir best resultat og størst reproduserbarhet. Siden terskelverdier har vist seg å stige parallelt med stigende stimulfrekvens, har dette vist seg å kunne resultere i feilaktige høye terskler. Man har derfor kommet fram til en felles standard for utførelse av Somedic Thermotest:

Temperaturendringen skal være på maks 1 °C per sekund. Størrelsen på termoproben har blitt anbefalt å være 2,5 cm x 5,0 cm når man tester flate kroppsområder. På ujevne overflater anbefales en mindre termoprobe på 1,5 cm x 2,5 cm. Standardtemperaturen man går ut i fra før hver terskel måles er blitt satt til 32 °C.

Det at denne testen er så rask å utføre, har også vist seg å være en stor fordel for resultatene, særlig ved testing av større barn og av kronisk syke pasienter. Man unngår at pasienten går lei og blir uoppmerksom, som kan gi et feilaktig resultat. Ved hjelp av "Method of Limits" kan man derfor lett påvise patologi i tynnfiberene ved å sammenligne resultatene opp mot standardiserte normalreferanser. Terskelverdier for varme over 95-percentilen, eller terskelverdier for kulde under 5-percentilen blir ansett som patologiske. Abnormaliteter i refraktærperiodene kan også lett registreres på denne måten (64-67). Kjønn og alder har ikke vist seg å ha signifikant innvirkning på resultatet ved en termotest (65).

PainDETECT

PainDETECT er et screeningsverktøy som benyttes til å identifisere sannsynligheten for tilstedeværelse av nevropatiske komponenter ved en aktuell smerteproblematikk. Skjemaet består først av syv delspørsmål som dekker ulike smertekvaliteter ved et nevropatisk smertesyndrom. Hver av de syv kvalitetene kan graderes med en poengsum fra 0-5, avhengig av hvor ofte og intens pasienten synes denne smertekvaliteten er. Skjemaet har også fokus på hvilket smertemønster pasienten opplever, og om smerten er utstrålende. Totalt gir skjemaet en score fra 0 til 38 poeng som kan gi et bilde på hvorvidt den smerten pasienten opplever er av nevropatisk karakter. Ved en poengsum fra 0 til 12 er det < 15% sannsynlighet for at pasienten hadde nevropatiske smerter. Ved en poengsum mellom 13 og 18 er det uklart om smerten er nevropatisk eller ikke. Ved resultat over 18 til 38 er det > 90% sannsynlighet at pasienten hadde nevropatiske smerter.

PainDETECT-skjemaet inneholder også tre smerteskalaer som hver spenner fra 0-10 poeng, hvor 0 poeng utgjør ingen smerte, mens 10 poeng er et tall på den verst tenkelige smerte. Den første skalaen avspeiler smerter i øyeblikket, den andre hvor intens den sterkeste smerten var i løpet av de siste fire ukene, og den siste avspeiler gjennomsnittssmerten i de siste fire ukene. Poengsummen fra disse tre smerteskalaene inngår imidlertid ikke i beregning av sannsynlighet for nevropatisk smerte (68).

Pilotstudien

Etter å ha lest mange artikler som omhandlet Parkinsons sykdom og ikke-motoriske symptomer, registrerte vi at det fortsatt er et stort behov for ytterligere forskning på fenomenet "sentral smerte" hos denne pasientgruppen. Vi valgte derfor å ta forskningen til Djaldetti og hans kolleger et skritt lenger, og hadde en hypotese om at den sentrale smerten hos parkinsonpasienter vil bli redusert etter implantasjon av DBS i bilaterale nucleus subthalamicus. Det er hevdet at det kun eksisterer en kasusrapport som viser effekt mot både smerter og bevegelsesforstyrrelser etter innsetting av en DBS (46). Denne rapporten er fra 1998, og omhandler en pasient med kontinuerlig, brennende smerte i trigeminusområdet, samt ufrivillige bevegelser i en arm. Det tok én time fra stimulatoren ble slått på, til man så forbedringer både i smerteintensitet og i ufrivillige bevegelser. På kontroll 10 måneder senere var effekten fortsatt tilstede (69).

Da Rikshospitalet både utfører DBS-operasjoner og kontroll av disse pasientene, samtidig som det finnes et nevrofysiologisk laboratorium på sykehuset, var det gode muligheter for å få testet hvilken effekt en DBS-operasjon hadde på smerter hos parkinsonpasienter.

Vår hypotese var at pasienter som har fått operert inn en dyp hjernestimulator i STN, opplever mindre smerter etter operasjonen da denne hjernestimulatoren også vil ha en effekt på de sentrale smertene. For å teste ut dette ønsket vi å studere temperatur- og smerteterskeler hos parkinsonpasienter med DBS. Ved å slå av hjernestimulatoren og utføre en termotest, var idèen at man ville få et resultat som reflekterte slik situasjonen i tynnfiberene var før pasienten ble operert. Ved deretter å slå stimulatoren på igjen og gjenta termotesten, hadde vi en idè om at resultatene fra termotesten ville være annerledes, og at dette ville bekrefte vår teori om at dyp hjernestimulator også har effekt på pasientenes smerter i tillegg til de motoriske effektene.

Materiale og metode

Testpersoner

Før vi gikk i gang ble forskningsstudien godkjent av etisk komitè. Vi rekrutterte adekvate pasienter fra nevrologisk sengepost ved Rikshospitalet, som alle var innlagt for kontroll av sin DBS. Alle pasientene hadde diagnosen Parkinsons sykdom, og alle hadde fått operert inn en dyp hjernestimulator i bilaterale nucleus subthalamicus. Når operasjonen hadde funnet sted hadde ingen betydning for forskningsstudien. Personer med pågående infeksjon ble ekskludert fra studien. Samme gjalt for personer med redusert kognitiv funksjon. Dette grunnet at man var avhengig av at vedkommende klarte å følge instruksjonene som ble gitt. Alle pasientene mottok et informasjonsskriv om hva studien gikk ut på og hvordan prosedyren foregikk. Før studien startet skrev testpersonene under på en samtykkeerklæring, og var informert om at de når som helst kunne trekke seg fra studien dersom de ønsket dette.

Av i alt 28 spurte pasienter, valgte 10 pasienter å bli med i forskningsstudien, hvorav to pasienter avbrøt underveis. Av de åtte personene som fullførte studien, var fire testpersoner kvinner og fire testpersoner menn.

Prosedyre

Etter at pasientene hadde signert samtykkeerklæringen, ble deres DBS slått av manuelt på nevrologisk sengepost ved Rikshospitalet. Deretter ble testpersonene fulgt ned til nevrofysiologisk laboratorium. Navn og fødselsnummer ble registrert, og pasientene fikk

gjentatt instruksjonene for hvordan forsøket skulle skje. 15 minutter etter av DBS ble slått av, startet man Somedic Termotest (med algoritme Methods of Limits) hvor man først testet høyre thenar og deretter venstre thenar. Testen ble innledet med at en termoelektrode på 2,5 cm x 5,0 cm ble festet til aktuelle thenar.

Algoritmen "Methods of Limits" ble brukt, og testpersonen fikk standardiserte instruksjoner om å gi verbal tilbakemelding for hver av de ulike temperaturkvalitetene i termotesten. Først ble testpersonen bedt om å respondere ved aller første antydning til kulde og deretter ved aller første antydning til varme. Etter dette ble varme- og kuldesmerte testet, hvor testpersonen ble bedt om å respondere med en gang vedkommende merket at temperaturen gikk over til å bli sviende og vond. For hver gang testpersonen responderte, ble temperaturen i elektroden reversert til basaltemperatur på 32 °C. Fem stimuli ble brukt for å måle gjennomsnittsterskel for varme- og kuldefølelse, og tre stimuli ble brukt for å måle gjennomsnittsterskel for varme- og kuldesmerte. Hvis pasienten ennå ikke kjente smerte ved temperaturer over 50° eller under 11,5°, valgte vi å avbryte testen da termotestapparatet ikke hadde kapasitet til å registrere temperaturer utenfor disse områdene.

Når man hadde utført de fire ulike testene på høyre thenar, ble tilsvarende temperatursanser testet på venstre thenar. Etter dette ble testpersonens hjernestimulatorene slått på og stilt tilbake til de opprinnelige innstillingene den hadde før forsøket ble satt i gang. I påvente av at hjernestimulatoren skulle stabilisere seg, utførte vi to smerteskjemaer på pasienten av screeningskjemaet "PainDETECT", for å vurdere om pasienten hadde smerter av nevropatisk karakter. Det første skjemaet avspeilet retrospektivt hva slags smertesituasjon pasienten var i før sin DBS-operasjon. Det andre skjemaet omhandlet den nåværende situasjonen, det vil si om pasienten opplevde smerter også etter operasjonen. Disse skjemaene tok tilsammen ca. 15 minutter. Etter dette gjentok vi termotesten på høyre og deretter venstre thenar, nå med hjernestimulatoren slått på. Etter dette var forsøket ferdig, og pasienten ble fulgt tilbake til nevrologisk sengepost.

Resultater og funn

Tabell 1 viser resultatene fra termotesten fra de åtte rekrutterte pasientene. For å gjøre det hele mer oversiktlig har vi valgt å forholde oss til differansen mellom basaltemperatur på 32° og utslagene på termotesten. Alle resultatene er derfor oppgitt i avvik fra basaltemperatur. Temperaturverdier over 50° eller under 11,5° har vi utelatt fra beregningene.

Tabell 2 viser gjennomsnittsverdi og median av resultatene fra tabell 1. Da ingen av forsøkspersonene rapporterte kun unilaterale smerter, har vi dessuten valgt å slå sammen verdier for høyre og venstre thenar. Som et eksempel har vi ved utregning av gjennomsnitt for varmesmerte uten DBS inkludert 14 av 16 verdier, da to av verdiene havnet utenfor målbare områder.

Det er vanskelig å trekke noen klare konklusjoner da kun åtte pasienter ble rekruttert til studien. Dette er helt klart et for lite antall forsøkspersoner, slik at en beregning av signifikans ikke vil ha noen verdi på nåværende tidspunkt. Gjennomsnittstemperaturen for varmesmerte uten DBS ligger på 42,9°, som vil si et avvik fra basaltemperaturen (32°) på +10,9° (se tabell 2). Med DBS slått på øker terskelen for varmesmerte til en gjennomsnittstemperatur på 43,2°, nå med et avvik på +11,2°. I kategorien varmesmerte ser man derfor en liten tendens til at smerteterskelen øker når hjernestimulatoren er slått på. Dette er i samsvar med vår hypotese om at parkinsonpasienter med DBS har økt smerteterskel for varmesmerte, og det må mer til før disse pasientene opplever smerte. For gjennomsnittsverdiene av kuldesmerte ser vi imidlertid en tendens til det motsatte. Uten DBS ligger avviket på -12,5°, med en temperatur på 19,5°. Avviket fra basaltemperaturen med

DBS blir noe mindre med en verdi på $-11,2^{\circ}$, som tilsvarer en temperatur på $20,8^{\circ}$. Tendensen her er derfor en redusert smerteterskel for kulde når DBS er slått på, og samsvarer derfor ikke med vår hypotese om at DBS øker tersklene for smertepersepsjon.

Tabell 2 viser også utregnet median for resultatene fra tabell 1. For varmesmerte med DBS er medianen $+11,70$, med et avvik fra basaltemperaturen på $+11,70^{\circ}$. Median for varmesmerte uten DBS er $+11,75$. Medianen av kuldesmerte viser samme tendens som for gjennomsnittet; smerteterskel for kuldesmerte reduseres når hjernestimulatoren er slått på.

Verdiene for første antydning til temperaturendring (for varme og kulde) omregnet i gjennomsnitt og median er i samsvar med verdiene for utvikling av varme- og kuldesmerte. Vi har derfor valgt å ikke kommentere disse noe nærmere.

I tabell 3 har vi summert opp den poengsum hver av pasientene fikk på painDETECT-skjemaet, samt den totale poengsum pasienten fikk på de tre smerteskalaene. "PainDETECT-score" indikerer sannsynlighet for at pasienten opplevde smerter av nevropatisk karakter. Av studiens åtte testpersoner, hadde kun en person en painDETECT-score over >12 , og denne personen fikk dessuten en høyere sum etter operasjonen. Ingen av studiens forsøkspersoner hadde en poengsum over 18, som er forbundet med stor sannsynlighet for at det foreligger nevropatisk smerte. Med bakgrunn i disse resultatene kan man derfor gå ut i fra at det totalt er under 15% sannsynlighet for at studiens forsøkspersoner hadde smerter av nevropatisk karakter. Det kan derfor tenkes at vi dermed ikke fikk utført studien på ønsket pasientgruppe. I kolonnen med VAS-score er pasientens tre smerteskalaer oppsummert i én sum, og denne summen er ikke medregnet i painDETECT-score. Selv om VAS-score ikke er medregnet i vurderingen av nevropatisk smerte, kan man ut i fra våre resultater se en liten tendens til at pasientene opplever mindre smerter etter DBS-operasjonen uten at man vet den klare årsaken til dette.

Tabell 1

Pasient	Kulde	Varme	Varmesmerte	Kuldesmerte
Pasient 1: Kvinne				
Hø. Thenar uten DBS	-3,6	+2,6	+6,4	-11,2
Ve. Thenar uten DBS	-3,3	+4,2	+6,8	-9,5
Hø. Thenar med DBS	-2,4	+2,2	+5,5	-4,5
Ve. Thenar med DBS	-2,7	+4,5	+8,7	-7,6
Pasient 2: Mann				
Hø. Thenar uten DBS	-2,1	+2,6	*	**
Ve. Thenar uten DBS	-1,9	+2,4	*	**
Hø. Thenar med DBS	-2,0	+3,2	*	**
Ve. Thenar med DBS	-2,6	+3,7	*	**
Pasient 3: Mann				
Hø. Thenar uten DBS	-1,9	+2,2	+10,9	-18,2
Ve. Thenar uten DBS	-1,3	+3,0	+12,0	-11,7
Hø. Thenar med DBS	-1,9	+5,3	+10,8	-11,3
Ve. Thenar med DBS	-1,3	+2,8	+15,1	-11,8
Pasient 4: Mann				
Hø. Thenar uten DBS	-1,5	+2,2	+5,2	-3,4
Ve. Thenar uten DBS	-1,7	+2,2	+6,4	-2,9
Hø. Thenar med DBS	-1,9	+2,7	+6,8	-3,8
Ve. Thenar med DBS	-2,0	+2,6	+6,7	-4,6

Pasient 5: Kvinne	Kulde	Varme	Varmesmerte	Kuldesmerte
Hø. Thenar uten DBS	-2,2	+2,7	+11,6	-14,2
Ve. Thenar uten DBS	-2,2	+2,2	+10,3	-9,8
Hø. Thenar med DBS	-2,0	+2,8	+11,7	-10,7
Ve. Thenar med DBS	-1,8	+1,7	*	-8,7
Pasient 6: Mann				
Hø. Thenar uten DBS	-2,2	+2,6	+14,9	**
Ve. Thenar uten DBS	-3,0	+2,6	+13,0	-15,6
Hø. Thenar med DBS	-1,9	+4,2	+14,3	-19,1
Ve. Thenar med DBS	-2,2	+2,7	+14,8	**
Pasient 7: Kvinne				
Hø. Thenar uten DBS	-3,4	+2,5	+11,9	**
Ve. Thenar uten DBS	-2,1	+4,3	+12,0	-16,1
Hø. Thenar med DBS	-2,6	+3,3	+14,8	-19,0
Ve. Thenar med DBS	-4,7	+5,1	+13,6	-15,9
Pasient 8: Kvinne				
Hø. Thenar uten DBS	-1,7	+1,9	+16,6	-20,1
Ve. Thenar uten DBS	-3,9	+2,0	+15,0	-17,9
Hø. Thenar med DBS	-2,6	+2,6	*	-17,3
Ve. Thenar med DBS	-3,1	+2,1	*	**

Tabell 1: Resultater fra de åtte pasientene med og uten DBS. Temperaturene er omregnet til avvik fra basaltemperaturen på 32 °.

* Avbrutt ved temp. >50 °

** Avbrutt ved temp. < 11,5 °

Tabell 2

	MEAN	MEDIAN
Kuldefølelse uten DBS	-2,375	-2,15
Kuldefølelse med DBS	-1,96875	-2,00
Varmefølelse uten DBS	+2,6375	+2,55
Varmefølelse med DBS	+3,21875	+2,80
Varmesmerte uten DBS	+10,92857143	+11,75
Varmesmerte med DBS	+11,16363636	+11,70
Kuldesmerte uten DBS	-12,55	-12,95
Kuldesmerte med DBS	-11,19166667	-11,00

Tabell 2: Gjennomsnittsverdi og median med og uten DBS for de fire ulike modalitetene, basert på tabell 1.

Tabell 3

Pasient	PainDETECT-score (0-38)	VAS-score (0-30)
Pasient 1: Kvinne		
Før DBS-operasjon	2	12
Etter DBS-operasjon	0	0
Pasient 2: Mann		
Før DBS-operasjon	0	16
Etter DBS-operasjon	0	6
Pasient 3: Mann		
Før DBS-operasjon	0	0
Etter DBS-operasjon	0	8
Pasient 4: Mann		
Før DBS-operasjon	10	11
Etter DBS-operasjon	0	0
Pasient 5: Kvinne		
Før DBS-operasjon	15	25
Etter DBS-operasjon	17	19
Pasient 6: Mann		
Før DBS-operasjon	6	12
Etter DBS-operasjon	2	9
Pasient 7: Kvinne		
Før DBS-operasjon	2	0
Etter DBS-operasjon	0	0
Pasient 8: Kvinne		
Før DBS-operasjon	9	25
Etter DBS-operasjon	4	24

Tabell 3: Resultatene fra PainDETECT-skjemaet. PainDETECT-score forteller noe om sannsynligheten for at pasienten opplever nevrologiske smerter. VAS-score er totalsum av de tre ulike smerteskalaene på skjemaet, men som ikke er inkludert i PainDETECT-summen.

Diskusjon og fortolkning

Det er desverre ikke mulig å trekke noen klare konklusjoner ut fra vår studie da resultatene er for få og for sprikende til å ha en klinisk signifikant verdi. Hovedårsaken er først og fremst det lave antall av pasienter som inngår i studien. Som studenter opplevde vi det problematisk å rekruttere aktuelle pasienter fra post i deres besøkstid på kvelden. Et forslag til bedre oppslutning kunne vært om innleggende lege, som på dagtid kontrollerer pasientens DBS på nevrologisk poliklinikk, kunne ha informert pasienten om studien samt delt ut et informasjonsskriv med samtykkeerklæring. En lege vil i tillegg ha større tillitt hos en pasient enn hva studenter har, slik at mulig flere pasienter hadde funnet studien interessant dersom det var en lege som introduserte studien for dem.

Videre kom det tidlig frem at mange av pasientene syntes at det var skremmende å skulle få sin hjernestimulatur slått av, da dette kunne innebære endel ubehag. Nettopp av denne grunn valgte to av forsøkspersonene å avbryte forsøket underveis. Det resterende antall

av pasienter som fullførte studien ble derfor redusert til åtte personer. Pasient nr. 2 hadde dessuten tidligere jobbet som elektriker og hadde av den grunn tykkere hud i håndflatene. På grunn av dette hadde han problemer med å registrere temperaturendringer og smerter. Dersom dette hadde vært en større studie med tydeligere forhåndsdefinerte eksklusjonskriterier, hadde denne pasienten mest sannsynlig vært ekskludert fra studien da hans håndflater ikke var egnet for termotesting.

Da en avslått DBS kan føre til endel ubehag hos pasienten, følger derfor også diskusjonen om hvor lenge en hjernestimulatur bør vært avlått før et forsøk som dette utføres. I artikkelen "Deep Brain Stimulation: Postoperative Issues" fra 2006 konkluderes det med at 30 minutter som regel er nok før man kan foreta en "OFF stimulation assessment" (70). Da vi på forhånd av studien var klar over at endel av pasientene kan oppleve det svært ubehagelig å få sin DBS slått av, valgte vi å vente i ca. 15 minutter før vi utførte termotesten. Hvorvidt dette da var nok for å gjenspeile smerte- og temperatursituasjonen hos pasienten før DBS-operasjonen, er derfor noe usikkert.

I tillegg til betydningen av antall forsøkspersoner har vi også sett verdien av å ha strengere inklusjonskriterier for de aktuelle pasientene. Fenomenet vi ønsker å studere i denne studien er først og fremst sentral smerte. Av pasienter med Parkinsons sykdom har opp mot 80% smerter, hvor kun 10% av disse opplever å ha smerter av sentral karakter (3). Derfor burde pasientene i denne studien vært bedre selektert ut på forhånd. Ved å for eksempel ta i bruk painDETECT-skjemaet i forkant av studien, kunne man slik ha funnet pasienter med sikre smerter, hvorav en del av disse kunne gitt oss en mistanke på forhånd om at deres smerte var av en sentral karakter. Da også definisjonen av begrepet "sentral smerte" fortsatt er uavklart, er dette med på å komplisere utvalget av forsøkspersoner ytterligere.

I vår studie gjenspeiler PainDetect en retrospektiv situasjon, mens termotesten utgjør et øyeblikksbilde. Dette kan for en fremtidig studie være et punkt til forbedring. Det ideelle ville selvfølgelig være å følge pasientene over flere år, med termotest og painDETECT-skjema både før og etter selve DBS-operasjonen. For en del av de rekrutterte pasientene var det problematisk å gjengi sin smertesituasjon før operasjonen, som for mange fant sted for mange år siden.

En ikke ubetydelig feilkilde vil også kunne være tidspunktet for pasientenes medisinerings i forhold til selve forsøket. Noen av forsøkspersonene hadde nylig inntatt medikamenter kun minutter i forkant av termotesten, og dette kan tenkes å ha betydning for resultatene.

Et annet aspekt det er viktig å kommentere er at parkinsonpasienter har en mer eller mindre uttalt bradykinesi. Man kan derfor anta at det vil være en viss grad av latens fra da pasienten faktisk opplever temperaturendringen/smerte til han klarer å gi beskjed om dette. I tillegg må man regne med en latens fra pasientens tilbakemelding til det tidspunktet vi trykker på knappen. Sistnevnte forhold er imidlertid felles for alle pasientene vi testet, og vi kan derfor se bort fra denne feilkilden her.

Selv om vi med våre resultater verken kan bekrefte eller avkrefte vår hypotese, er det fortsatt grunnlag for å tro at parkinsonpasienter vil oppleve mindre smerter etter implantasjon av DBS. Det man i dag vet er at parkinsonpasienter med smerter har lavere smerteterskler enn parkinsonpasienter uten smerter (42;61). Disse resultatene har man blant annet kommet fram til ved hjelp av Termotest. Man antar også at basalgangliene spiller en viktig rolle i denne endringen av smerteperspsjon (42). DBS har vært tatt i bruk ved smertebehandling lenge før man introduserte den som en del av behandlingen ved Parkinsons sykdom. Det foreligger dessuten betydelige bevis, både i basalforskning og i kliniske studier, på at DBS kan modifisere aktiviteten til de nociseptive nevronene og dermed være et godt alternativ til behandling av kronisk, intraktabel smerte (71). Nettopp av denne grunn velger vi å ikke

forkaste vår hypotese om at en DBS-operasjon kan ha effekt hos parkinsonpasienter med sentrale smerter, og vi mener fortsatt at denne hypotesen kan påvises ved hjelp av Termotest.

Vi har med denne studien sett at smerteproblematikk hos parkinsonpasienter er et viktig tema og i aller høyeste grad et aktuelt forskningsområde. Videre forskning på de patofysiologiske mekanismene ved sentrale smerter kan igjen gi bedre forutsetninger for riktig behandling. Vi ønsker med denne prosjektoppgaven derfor å inspirere til videre kunnskap om emnet og håper noen i fremtiden ønsker å fortsette på det vi allerede har påbegynt. Med bakgrunn i litteraturen som allerede foreligger er det derfor fortsatt grunn til å tro at en videreføring av dette prosjektet vil kunne frembringe resultater, slik at denne pasientgruppen kan få den behandlingen som trengs for å bedre deres livskvalitet.

Takk til

Prof. Espen Dietrichs, avdelingsjef ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet i Oslo, Norge.

Prof. Ellen Jørum, overlege ved Nevrofysiologisk laboratorium, Rikshospitalet i Oslo, Norge.

Vedlegg

1. Informasjonsskriv om å delta i en forskningsstudie og samtykkeerklæring, s. 26-27
2. PainDETECT, s. 28-29

Referanseoversikt

1. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Clin.Neurosci.* 1998;5(2):63-72.
2. Negre-Pages L, Rezagui W, Bouhassira D, Grandjean H, Rascol O. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord.* 2008;23(10):1361-9.
3. Beiske AG, Loge JH, Ronningen A, Svensson E. Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain* 2009;141(1-2):173-7.
4. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1(1):45-9.
5. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34(7):957-9.
6. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976;26(5):423-9.
7. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 2002;14(2):223-36.
8. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373(9680):2055-66.
9. Larsen JP. Parkinson's disease as community health problem: study in Norwegian nursing homes. The Norwegian Study Group of Parkinson's Disease in the Elderly. *BMJ* 1991;303(6805):741-3.
10. Marsden CD. Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1994;57(6):672-81.
11. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser. Handlingsplan for parkinsons sykdom i Norge. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom. 3-4-2007.
12. Tandberg E, Larsen JP, Nessler EG, Riise T, Aarli JA. The epidemiology of Parkinson's disease in the county of Rogaland, Norway. *Mov Disord.* 1995;10(5):541-9.
13. Wermuth L, Joensen P, Bungler N, Jeune B. High prevalence of Parkinson's disease in the Faroe Islands. *Neurology* 1997;49(2):426-32.
14. Wermuth L, Bech S, Petersen MS, Joensen P, Weihe P, Grandjean P. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in The Faroe Islands. *Acta Neurol.Scand.* 2008;118(2):126-31.
15. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004;363(9423):1783-93.

16. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol.Aging* 2003;24(2):197-211.
17. Davie CA. A review of Parkinson's disease. *Br.Med.Bull.* 2008;86:109-27.
18. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am.J.Manag.Care* 2008;14(2 Suppl):S40-S48.
19. Clarke CE. Parkinson's disease. *BMJ* 2007;335(7617):441-5.
20. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2008;79(4):368-76.
21. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann.Neurol.* 1997;41(1):58-64.
22. Larsen JP, Beiske AG, Bekkelund SI, Dietrichs E, Tysnes OB, Vilming ST et al. [Motor symptoms in Parkinson disease]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 2008;128(18):2068-71.
23. Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J, Roste GK, Pedersen L, Skogseid IM et al. [Treatment of movement disorders with deep brain stimulation]. *Tidsskr.Nor Laegeforen.* 2008;128(17):1972-6.
24. Yu H, Neimat JS. The treatment of movement disorders by deep brain stimulation. *Neurotherapeutics.* 2008;5(1):26-36.
25. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser. Kirurgisk behandling. Veiledende retningslinjer for diagnostisering og behandling ved Parkinsons sykdom. 3-4-2007.
26. Chang VC, Chou KL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and motor outcomes. *Med.Health R.I.* 2006;89(4):142-4.
27. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(13):956-63.
28. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N.Engl.J.Med.* 1998;339(16):1105-11.
29. Ostergaard K, Sunde NA, Dupont E. [Surgical treatment of Parkinson disease and essential tremor]. *Ugeskr.Laeger* 2000;162(41):5484-8.
30. Kumar K, Toth C, Nath RK. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery* 1997;40(4):736-46.
31. Pfeiffer RF. Parkinson disease. Nonmotor symptoms in Parkinson disease: the PRIAMO study. *Nat.Rev.Neurol.* 2009;5(10):531-2.

32. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59(3):408-13.
33. Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47(5):1180-3.
34. Nicoletti A, Sofia V, Bartoloni A, Bartalesi F, Gamboa BH, Giuffrida S et al. Prevalence of Parkinson's disease: a door-to-door survey in rural Bolivia. *Parkinsonism.Relat Disord.* 2003;10(1):19-21.
35. Charcot JM. Lectures on the diseases of the nervous system. Vol 1. London: La Salpêtrière. Translated and edited by George Sigerson, printed for The New Sydenham Society; 1881.
36. Ford B, Pfeiffer R.F. Pain Syndromes and Disorders of Sensation. In: Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I., editors. *Current Clinical Neurology. Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction.* Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2008. p. 255-67.
37. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1(8494):1366-9.
38. Defazio G, Berardelli A, Fabbrini G, Martino D, Fincati E, Fiaschi A et al. Pain as a nonmotor symptom of Parkinson disease: evidence from a case-control study. *Arch.Neurol.* 2008;65(9):1191-4.
39. Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J. [Pain in Parkinson's disease]. *Rev.Neurol.(Paris)* 2005;161(4):407-18.
40. Letro GH, Quagliato EM, Viana MA. Pain in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3A):591-4.
41. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, Ottaviani S, Smania N, Moretto G et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2006;77(7):822-5.
42. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004;62(12):2171-5.
43. Nicoletti A, Sofia V, Bartoloni A, Bartalesi F, Gamboa BH, Giuffrida S et al. Prevalence of Parkinson's disease: a door-to-door survey in rural Bolivia. *Parkinsonism.Relat Disord.* 2003;10(1):19-21.
44. Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Barone P. The PRIAMO study: background, methods and recruitment. *Neurol.Sci.* 2008;29(2):61-5.
45. National Parkinson Foundation and www.parkinson.org. Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS). 2009.

46. Drake DF, Harkins S, Qutubuddin A. Pain in Parkinson's disease: pathology to treatment, medication to deep brain stimulation. *NeuroRehabilitation*. 2005;20(4):335-41.
47. Schott GD. Pain in Parkinson's disease. *Pain* 1985;22(4):407-11.
48. Boivie J. Central pain and the role of quantitative sensory testing (QST) in research and diagnosis. *Eur.J.Pain* 2003;7(4):339-43.
49. Casey KL. Central pain: distributed effects of focal lesions See related article, by Willoch et al., in this issue. *Pain* 2004;108(3):205-6.
50. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Sole J, Valldeoriola F, Marti MJ, Tolosa E et al. Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2007;69(23):2162-9.
51. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60(1):3-38.
52. Canavero S, Bonicalzi V. Central pain syndrome: elucidation of genesis and treatment. *Expert.Rev.Neurother*. 2007;7(11):1485-97.
53. Pay S, Barasi S. A study of the connections of nociceptive substantia nigra neurones. *Pain* 1982;12(1):75-89.
54. Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1996;11(4):421-6.
55. Barnes CD, Fung SJ, Adams WL. Inhibitory effects of substantia nigra on impulse transmission from nociceptors. *Pain* 1979;6(2):207-15.
56. Saade NE, Atweh SF, Bahuth NB, Jabbur SJ. Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Res*. 1997;751(1):1-12.
57. Hagelberg N, Martikainen IK, Mansikka H, Hinkka S, Nagren K, Hietala J et al. Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity. *Pain* 2002;99(1-2):273-9.
58. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J.Neurosci*. 2006;26(42):10789-95.
59. Baumeister AA, Frye GD. Involvement of the midbrain reticular formation in self-injurious behavior, stereotyped behavior, and analgesia induced by intranigral microinjection of muscimol. *Brain Res*. 1986;369(1-2):231-42.
60. Baumeister AA, Hawkins MF, Anderson-Moore LL, Anticich TG, Higgins TD, Griffin P. Effects of bilateral injection of GABA into the substantia nigra on spontaneous behavior and measures of analgesia. *Neuropharmacology* 1988;27(8):817-21.

61. Urakami K, Takahashi K, Matsushima E, Sano K, Nishikawa S, Takao T. The threshold of pain and neurotransmitter's change on pain in Parkinson's disease. *Jpn.J.Psychiatry Neurol.* 1990;44(3):589-93.
62. Nappi G, Petraglia F, Martignoni E, Facchinetti F, Bono G, Genazzani AR. beta-Endorphin cerebrospinal fluid decrease in untreated parkinsonian patients. *Neurology* 1985;35(9):1371-4.
63. Casey KL, Beydoun A, Boivie J, Sjolund B, Holmgren H, Leijon G et al. Laser-evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain. *Pain* 1996;64(3):485-91.
64. Palmer ST, Martin DJ, Steedman WM, Ravey J. C- and Adelta-fibre mediated thermal perception: response to rate of temperature change using method of limits. *Somatosens.Mot.Res.* 2000;17(4):325-33.
65. Hilz MJ, Stemper B, Axelrod FB, Kolodny EH, Neundorfer B. Quantitative thermal perception testing in adults. *J.Clin.Neurophysiol.* 1999;16(5):462-71.
66. Orstavik K, Mork C, Kvernebo K, Jorum E. Pain in primary erythromelalgia--a neuropathic component? *Pain* 2004;110(3):531-8.
67. Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 1992;115 (Pt 3):893-913.
68. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr.Med.Res.Opin.* 2006;22(10):1911-20.
69. Taira T, Kawamura H, Takakura K. Posterior occipital approach in deep brain stimulation for both pain and involuntary movement. A case report. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 1998;70(1):52-6.
70. Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G, Kubu C, Lozano AM, Lyons KE et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord.* 2006;21 Suppl 14:S219-S237.
71. Duncan GH, Bushnell MC, Marchand S. Deep brain stimulation: a review of basic research and clinical studies. *Pain* 1991;45(1):49-59.

Vedlegg 1

Forespørsel om å delta i en forskningsstudie

Informasjonsskjema til pasienter som deltar i studie: ”Dyp hjernestimulering og smerter ved Parkinsons sykdom” ved Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet.

Mange pasienter med Parkinsons sykdom opplever smerter i muskel og skjelett. Dette er en undersøkelse som ønsker å kartlegge om smerte og smerteopplevelse endrer seg hos parkinsonpasienter som behandles med dyp hjernestimulering. Vi ønsker å teste funksjonen i følesansfibrene med og uten hjernestimulering. Undersøkelsen er frivillig. Om du ikke ønsker å ta prøven, kommer dette ikke til å påvirke din videre behandling eller forhold til sykehuset. Selve resultatet av prøven vil ikke direkte komme deg til gode.

Hva går denne studien ut på ?

Vi ønsker å undersøke hvordan din smerte påvirkes av hjernestimulering og om dine temperaturterskler er påvirket i forhold til pasienter uten smerte, samt om temperaturtersklene påvirkes av stimuleringen. Derfor vil vi først slå av stimulatoren og teste temperaturterskler, deretter slå på stimulatoren igjen og gjenta testen.

Hvorfor måles temperaturterskler ?

Smerte ved sykdom i det sentrale nervesystemet skyldes som regel påvirkning av såkalte tynnfiberbaner, dvs. bunter med tynne nervefibre som videreformidler impulser av smerte og temperatur fra kroppen, blant annet fra huden. Vi har mulighet til detaljert å måle funksjon til tynnfiber-baner ved å måle eksakte terskler for din temperaturfølelse. Vi måler dine terskler for å oppleve varme, kulde, varme-smerte og kulde-smerte.

Hvordan foregår måling av temperaturterskler ?

Vi bruker et apparat som heter Termotest. Du får en metallplate festet til huden. Temperaturen på denne platen ligger på 32 °C. Ved hjelp av et dataprogram kan temperaturen i denne platen endres, enten i kald eller varm retning. Vi starter med å teste kuldesansen. Temperaturen i platen senkes, og du får beskjed om å si ifra når du kjenner den minste antydning til kulde. Da vil vi trykke på en knapp, slik at temperaturen går opp til utgangspunktet. Maskinen vil teste deg tilsammen fem ganger. Deretter tester vi din terskel for å oppleve varme på nøyaktig samme måte, men nå stiger temperaturen til du kjenner den aller minste antydning av varme. Dette gjør vi også fem ganger. Deretter vil vi teste din terskel for å oppleve varmesmerte. Da stiger temperaturen i metallplaten inntil du kjenner at den ikke bare blir varm, men begynner å gjøre vondt. Da skal du si ifra, og temperaturen går tilbake til utgangspunktet. Vi spør ikke om hvor mye vondt du tåler, men om grensen på det som begynner å gjøre vondt. Dette innebærer derfor ikke noe mer smerte. Du har selv full kontroll og gir beskjed når du føler at det begynner å gjøre vondt. Dette gjør vi tilsammen tre ganger. Deretter måler vi terskel for kuldesmerte, i praksis på samme måte, men nå med synkende temperatur, også tilsammen tre ganger.

Hva kan du risikere ?

Du risikerer ingen skade eller direkte smerte ved disse målinger. Fordi du gir beskjed ved den aller minste følelse av at det begynner å gjøre vondt, vil du ikke oppleve smerte. Du risikerer ingen skade av huden selv om du eventuelt skulle ha redusert temperatur- og smertesans, for temperaturen vil slå seg automatisk av ved temperatur på 50 °C eller 11,5 °C. Slike undersøkelser er nå blitt rutinemålinger ved mange laboratorier rundt i landet, inkludert Klinisk nevrofysiologisk laboratorium ved avdelingen her.

Hvem vil utføre studien ?

Studien utføres av forskere ved Nevroklinikken, Rikshospitalet, og øverst ansvarlige vil være avdelingssjef, professor dr.med. Espen Dietrichs ved Nevrologisk avdeling.

Oslo, 02.07.2008

Anna Linn Hødnebo
Legestudent

Tonje Rambøll Johannessen
Legestudent

Espen Dietrichs
Avdelingssjef, professor dr. med.

Samtykkeerklæring

Jeg har fått utlevert og lest et eksemplar av informasjonen om denne studien. Jeg har i tillegg fått muntlig informasjon og har fått anledning til både å diskutere studien og fått mine spørsmål besvart.




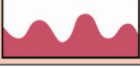


Jeg er klar over at samtykket mitt ikke hindrer meg fra når som helst å trekke meg fra studien, uten at jeg må oppgi grunn.

Sted

Dato

Pasient/Kontrollperson

Vedlegg 2

painDETECT®		SPØRRESKJEMA OM SMERTE												
Dato:	<input type="text"/>	Pasient: Etternavn:	<input type="text"/>											
	<input type="text"/>		Fornavn: <input type="text"/>											
Hvordan vil du vurdere smerten din nå , i dette øyeblikk? <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Ingen		Maksimal												
Hvor sterk var den sterkeste smerten i løpet av de siste 4 ukene? <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Ingen		Maksimal												
Hvor sterk har smerten vært i løpet av de siste 4 ukene i gjennomsnitt ? <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Ingen		Maksimal												
Kryss av for det bildet som best beskriver smerteforløpet ditt:														
	Vedvarende smerte med mindre svingninger	<input type="checkbox"/>												
	Vedvarende smerte med smerteanfall	<input type="checkbox"/>												
	Hyppige smerteanfall, men smertefri mellom anfallene	<input type="checkbox"/>												
	Smerteanfall med smerte mellom anfallene	<input type="checkbox"/>												
Vennligst merk av ditt hovedområde for smerte														
														
Stråler smerten ut til andre deler av kroppen? ja <input type="checkbox"/> nei <input type="checkbox"/>														
Hvis ja, tegn og vis med piler i hvilken retning smerten stråler ut.														
Plages du av en brennende følelse (for eksempel som brennesler) i det markerte området? slett ikke <input type="checkbox"/> nesten ikke <input type="checkbox"/> litt <input type="checkbox"/> middels <input type="checkbox"/> sterkt <input type="checkbox"/> meget sterkt <input type="checkbox"/>														
Har du en kriblende eller prikkende følelse i smerteområdet (som krypende maur eller elektrisk kribling)? slett ikke <input type="checkbox"/> nesten ikke <input type="checkbox"/> litt <input type="checkbox"/> middels <input type="checkbox"/> sterkt <input type="checkbox"/> meget sterkt <input type="checkbox"/>														
Er lett berøring (fra klær, et teppe) i dette området smertefullt? slett ikke <input type="checkbox"/> nesten ikke <input type="checkbox"/> litt <input type="checkbox"/> middels <input type="checkbox"/> sterkt <input type="checkbox"/> meget sterkt <input type="checkbox"/>														
Har du plutselige smerteanfall, som elektriske støt, i smerteområdet? slett ikke <input type="checkbox"/> nesten ikke <input type="checkbox"/> litt <input type="checkbox"/> middels <input type="checkbox"/> sterkt <input type="checkbox"/> meget sterkt <input type="checkbox"/>														
Er kulde eller varme (for eksempel vann når du vasker deg) i dette området av og til smertefullt? slett ikke <input type="checkbox"/> nesten ikke <input type="checkbox"/> litt <input type="checkbox"/> middels <input type="checkbox"/> sterkt <input type="checkbox"/> meget sterkt <input type="checkbox"/>														
Plages du av en følelse av nummenhet i det området du har avmerket? slett ikke <input type="checkbox"/> nesten ikke <input type="checkbox"/> litt <input type="checkbox"/> middels <input type="checkbox"/> sterkt <input type="checkbox"/> meget sterkt <input type="checkbox"/>														
Utløser lett trykk, for eksempel med fingeren, smerte i dette området? slett ikke <input type="checkbox"/> nesten ikke <input type="checkbox"/> litt <input type="checkbox"/> middels <input type="checkbox"/> sterkt <input type="checkbox"/> meget sterkt <input type="checkbox"/>														
(Skal fylles ut av legen)														
slett ikke	nesten ikke	litt	middels	sterkt	meget sterkt									
<input type="checkbox"/> x 0 = <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> x 1 = <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> x 2 = <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> x 3 = <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> x 4 = <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> x 5 = <input type="text"/>									
Samlet skår <input type="text"/> av 35														

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PDQ - Norway/Norwegian - Final version - 22 Jun 07 - Mapi Research Institute.
 f:\institutcultadap\project4101\study4101\final_versions\pd-qnorq.doc-22/06/2007

Dato: _____ Pasient: Etternavn: _____ Fornavn: _____

Vennligst overfør samlet skår fra spørreskjema om smerte:

Samlet skår

Vennligst legg sammen de følgende tallene, avhengig av det avkryssede mønster for smerteforløp og smerteutstrålingen. Legg deretter sammen tallene til en sluttsum:



Vedvarende smerte med mindre svingninger

0



Vedvarende smerte med smerteanfall

-1

hvis krysset av, eller



Hyppe smerteanfall, men smertefri mellom anfallene

+1

hvis krysset av, eller



Smerteanfall med smerte mellom anfallene

+1

hvis krysset av



Utstrålende smerte?

+2

hvis ja

Sluttsum

Screeningresultat

om det foreligger en nevropatisk smertekomponent



Dette skjemaet erstatter ikke en medisinsk diagnose. Det brukes som screening for en nevropatisk smertekomponent.

