

Groningen, 30 April 2017

‘Conditioned Pain Modulation’ effect gemeten met het sequentiële versus het parallelle protocol: een pilot studie

Praktijkgericht onderzoek

Jantine Hop (302297)

Opdrachtgever: Roland Reezigt

Begeleider: Barry Assen

Met medewerking van: Caspar Mylius, Sjoerd Kielstra en Anna Dortmund.



Fortiusfysio (2017)

Voorwoord

Voor u ligt een scriptie met als onderwerp het '*Conditioned Pain Modulation effect*', welke in een tijd van tien weken tot stand is gekomen door een opdracht van docent en onderzoeker Roland Reezigt. Met deze scriptie zal ik afstuderen aan de studie Fysiotherapie van de Hanzehogeschool Groningen.

Tijdens de tien weken van het schrijven van mijn scriptie was het lang wachten op antwoord van de medische ethische commissie voordat we mochten beginnen met meten. Helaas kwam de toestemming te laat en is het besluit genomen eerst een pilot studie te doen voordat begonnen wordt met het echte onderzoek. Dit zorgde ervoor dat ik een week lang niet veel heb kunnen doen aan mijn scriptie. Ik ben blij dat het me uiteindelijk gelukt is deze scriptie binnen de tijd af te krijgen.

Dat de scriptie binnen de tijd afgekomen is, heb ik mede te danken aan Roland Reezigt die me tijdens de gehele scriptie geholpen heeft met de opzet van het onderzoek, het uitvoeren van het onderzoek en het uitleggen van de resultaten. Daarnaast wil ik ook Sjoerd Kielstra bedanken die ook mede verantwoordelijk was voor de opzet van het onderzoek. Verder hebben Caspar Mylius en Anna Dortmund geholpen bij het uitvoeren van het onderzoek en bij deze wil ik ook hen bedanken voor hun hulp.

Ook wil ik mijn begeleider Barry Assen bedanken voor de begeleiding, de eerlijkheid en het vertrouwen tijdens het gehele proces. Een bijzondere dank aan Marina Wissink die mij heeft geholpen met het analyseren van de resultaten. De uitleg die zij mij gaf, heeft ervoor gezorgd dat de resultaten snel geanalyseerd konden worden om zodoende de scriptie op tijd af te krijgen. Daarnaast wil ik iedereen bedanken die mijn scriptie heeft willen lezen en daarbij kritische vragen en opmerkingen heeft durven plaatsen.

Als laatste wil ik mijn vriend Miguel Domingo, mijn vriendinnen: 'de lfc chickens' en mijn ouders bedanken voor de steun, de hulp en het vertrouwen gedurende het schrijven van mijn scriptie.

Samenvatting

Aanleiding: De term *Conditioned Pain Modulation* (CPM) wordt door Yarnitsky et al. (2010) als volgt beschreven: 'Het fenomeen waarbij de geconditioneerde stimulus de teststimulus beïnvloed.' In de aanbeveling van Yarnitsky (2014) wordt beschreven dat het CPM effect gemeten wordt volgens het sequentiële protocol in plaats van het parallel protocol, omdat de representatie van het sequentiële protocol beter is. Echter is er nog nooit wetenschappelijk aangetoond dat de representatie van het sequentiële protocol beter is dan het parallel protocol. Door de hoge klinische relevantie van het meten van het CPM effect bij mensen met chronische pijn volgens Lewis et al. (2012), is het belangrijk hier meer onderzoek naar te doen.

Doel: Het doel van het onderzoek is een antwoord te verkrijgen op de volgende onderzoeksvraag: 'Verschilt het *Conditioned Pain Modulation* effect gemeten met de digitale algometer bij het uitvoeren van het sequentiële protocol in vergelijking met het parallelle protocol bij gezonde volwassenen?'

Methode: Er namen acht participanten deel aan het onderzoek. Tijdens het onderzoek is er gebruik gemaakt van de *cold pressor test* als de geconditioneerde stimulus en van de digitale algometer als de teststimulus. Eerst kon de participant wennen aan alle teststimuli. Vervolgens werd de *cold pressor test* ingesteld. Na tien minuten werd de baselinemeting met de digitale algometer uitgevoerd. Na nogmaals tien minuten vond randomisatie plaats voor sequentiële of parallelle protocol en werd de testmeting uitgevoerd. Daarna had de participant 30 minuten rust en werd de testmeting volgens het nog niet uitgevoerde protocol uitgevoerd.

Resultaten: Uit de resultaten komt geen significant verschil met *Confidence Interval* (CI) van 95%. Verschil tussen protocollen is op meetpunt A [-90,16], punt B [-40,48] en op punt C [-110,11].

Conclusie: In deze pilot studie is geen significant verschil gevonden in *Pressure Pain Threshold* (PPT) in Kilo Pascal (KPa) op het CPM effect, uitgevoerd met de digitale algometer, tussen het sequentiële en parallelle protocol.

Summary

Reason: The term *Conditioned Pain Modulation* defined by Yarnitsky et al. (2010) means: 'A phenomenon through which the conditioning stimulus affects the test stimulus. In the recommendations of Yarnitsky et al. (2014) is described that the CPM effect should be measured with a sequential protocol instead of a parallel protocol, because the sequential protocol gives a better representation. However it is has never been scientifically proven that a sequential protocol gives a better representation than a parallel protocol. According to Lewis et al. (2012) the measurement of the CPM effect has a high clinical relevance for people with chronic pain and is it important to do more research.

Goal: The aim of this pilot study is to get an answer to the following question: 'Is there a difference on the 'Conditioned Pain Modulation' effect measured with a digital algometer when performing the sequential protocol in comparison to the parallel protocol in healthy adults?'

Method: Eight healthy adults participated. In the pilot study the cold pressor test is used for the conditioning stimulus and the digital algometer for the test stimulus. First the participant got familiarised with all the stimuli. In the next phase the setting for the cold pressor test took place. After

resting of ten minutes the baseline test with the digital algometer took place. After a rest of another ten minutes the randomization for the first protocol was completed and the participant was measured. After the first test, the participant rested for 30 minutes and did the other test with the not yet performed protocol.

Results: There was no significance difference found with a confidence interval of 95%. The difference between protocol was for measure point A [-90,16], point B [-40,48] and point C [-110,11].

Conclusion: In this pilot study was no significance difference found in the Pressure Pain Threshold (PPT) in Kilo Pascal (KPa) on the CPM effect, performed with the digital algometer, between the sequential and parallel protocol.

Inhoudsopgave

Inleiding.....	1
Methode.....	2
Participanten	2
Meetinstrumenten	2
Aanpak.....	4
Procedure	5
Resultaten	6
Participanten	6
Normaalverdeling en outliers.....	7
Het CPM effect	7
Het verschil van het CPM effect tussen de protocollen	8
Discussie	9
Conclusie	11
Referentielijst	12
Bijlage 1	15
Bijlage 2	16

Inleiding

Uit onderzoek van Lewis, Heales, Rice, Rome en McNair (2012) blijkt dat volwassenen met chronische pijn een verminderd of beschadigd *diffuse noxious inhibitory control* (DNIC) systeem hebben. Het DNIC systeem is een dalend inhiberend systeem die het onderste deel van de hersenstam (medulla oblongata) verbindt met het ruggenmerg (medulla spinalis) (Lewis, Heales, Rice, Rome & McNair, 2012). Het DNIC systeem is dertig jaar geleden voor het eerst beschreven door Le Bars (1979). De functie van dit systeem is om pijnstimuli te remmen in de gebieden waar zich een secundaire pijnstimulus voordoet (Lewis, Rice & McNair, 2012). Een pijnstimulus is één prikkel die pijnlijk is. Een secundaire pijnstimulus is een tweede pijnprikkel die zich na de eerste pijnprikkel voordoet. Bij mensen wordt dit systeem het *Conditioned Pain Modulation* (CPM) genoemd (Niesters, 2012; Yarnitsky, Granot & Granovsky, 2014). Volgens Yarnitsky (2010) wordt de term CPM als volgt beschreven: 'Het fenomeen waarbij de geconditioneerde stimulus de teststimulus beïnvloed.' De geconditioneerde stimulus wordt beschreven als de stimulus die de verandering in pijnbeleving veroorzaakt en de teststimulus wordt beschreven als een pijnlijke stimulus waarop het geconditioneerde effect wordt getest (Yarnitsky et al., 2010).

Bij het meten van het CPM effect wordt een geconditioneerde pijnstimulus gebruikt om een teststimulus te beïnvloeden (Nir & Yarnitsky, 2015). De geconditioneerde pijnstimulus is in dit onderzoek de *cold pressor test*. De teststimulus in dit onderzoek is een digitale algometer. Het meten van het CPM effect blijkt betrouwbaar te zijn en het heeft daarnaast een hoge klinische relevantie voor mensen met chronische pijn (Lewis, Haeles, Rice, Rome & McNair, 2012; Goubert et al., 2015). Volgens van Griensven, Strong, Unruh en Melzack (2014) hebben volwassenen met chronische pijn een andere pijnbeleving dan volwassenen die geen chronische pijn hebben. Met de pijnbeleving wordt de intensiteit en de duur van de ervaren pijn bedoeld en de pijnbeleving wordt beïnvloed door emoties en ervaringen uit het verleden (Loeser, 2005). Chronische pijn wordt door de *international association for the study of pain* (2016) gedefinieerd als: 'Pijn die langer dan 3 maanden aanhoudt of in perioden terugkeert welke bij sommige patiënten een overheersend klinisch probleem wordt'. Wereldwijd hebben naar schatting ongeveer 20% van de volwassen chronische pijn (International Association for the Study of Pain, 2016). Volgens de standaard 'Pijn' van de Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) heeft 18% van de Nederlandse volwassenen chronische pijn (De Jong et al., 2015). Door de hoge klinische relevantie van het meten van het CPM effect bij mensen met chronische pijn volgens Lewis et al. (2012), is het belangrijk hier meer onderzoek naar te doen.

In 2014 is er door Yarnitsky et al. een aanbeveling gedaan voor het meten van het CPM. Eén van de aanbevelingen is dat er getest wordt volgens het sequentiële protocol in plaats van het parallelle protocol. Het sequentiële protocol houdt in dat er eerst een geconditioneerde stimulus wordt aangeboden, die na een bepaalde tijd wordt weggehaald. Vervolgens wordt de teststimulus aangeboden. Het parallelle protocol houdt in dat er tegelijkertijd een geconditioneerde en een teststimulus worden aangeboden. Volgens Yarnitsky et al. (2014) wordt het sequentiële protocol verkozen boven het parallelle protocol omdat de representatie van de pijnmodulatie beter is. Pijnmodulatie is de vermindering van pijn door middel van medicijnen of behandelingen (Nederlandse Encyclopedie, 2017). Er is echter nog nooit wetenschappelijk onderzocht of de representatie in het sequentiële protocol daadwerkelijk beter is dan in het parallelle protocol. Zo wordt er in verschillende onderzoeken naar het CPM effect gekozen voor het parallelle protocol in plaats van het sequentiële protocol, zoals in het onderzoek van Granovsky, Miller-Barmak, Goldstein, Sprecher en Yarnitsky

(2016) over de betrouwbaarheid van de CPM test en her-test. Het is belangrijk om te onderzoeken of de representatie van het sequentiële protocol beter is dan die van het parallelle protocol, omdat dit kan bijdragen aan de behandeling van patiënten met chronische pijn (Lewis et al., 2012). De onderzoeksvraag is daarom als volgt: ‘Verschilt het *Conditioned Pain Modulation* effect gemeten met de digitale algometer bij het uitvoeren van het sequentiële protocol in vergelijking met het parallelle protocol bij gezonde volwassenen?’

De hypothese is dat er een verschil zit tussen de protocollen, waarbij het parallelle protocol een groter en langduriger CPM effect laat zien dan het sequentiële protocol. De reden voor deze hypothese is dat de geconditioneerde stimulus aanwezig blijft tijdens het uitvoeren van de teststimulus, deze wordt bij het sequentiële protocol na één minuut weggehaald.

Methode

Participanten

Werving

De werving van de participanten vond plaats middels persoonlijke contacten van de onderzoekers.

In- en exclusiecriteria

De participanten die aan het onderzoek deelnamen, waren gezonde volwassenen tussen de 18 en 65 jaar.

Het CPM effect wordt beïnvloed door de volgende factoren, die tevens exclusiecriteria waren: pijn; pijnstilling of medicijnen (Goubert et al., 2015); cardiovasculaire, respiratoire en neurologische aandoeningen; afgelopen 24 uur inname van nicotine, cafeïne en alcohol (Di Cesare Mannelli, Zanardelli & Ghelardini, 2013; Glenon & Richard, 2004; Baratloo et al. 2016); angst of angststoornissen (Burken, 2010); zwangerschap; intolerantie voor kou; problemen met op de buik liggen.

Participanten werden op angst en angststoornissen gescreend middel de Generalize Anxiety Disorder voordat ze konden worden geïncludeerd.

Informatie en informed consent

De participanten werden middels een vooraf opgestelde informatiebrief geïnformeerd over het onderzoek. Vooraf aan het onderzoek werd de participant middels een gestandaardiseerde instructie geïnstrueerd, zodat er geen waardeoordeel of verwachtingen konden ontstaan (zie bijlage 1). Daarnaast gaf de participant toestemming middels informed consent voor het deelnemen aan het onderzoek en werden de overige gegevens zoals geslacht en leeftijd genoteerd.

Meetinstrumenten

Generalized Anxiety Disorder (GAD 7)

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van de Nederlandse versie *Generalized Anxiety Disorder: GAD 7* vragenlijst (zie bijlage 2). Wanneer de participant een score van tien of hoger had, werd de participant geëxcludeerd (Homans, Doosje, Vlasveld & Volker, 2012). Uit onderzoek van Homans (2012) blijkt dat

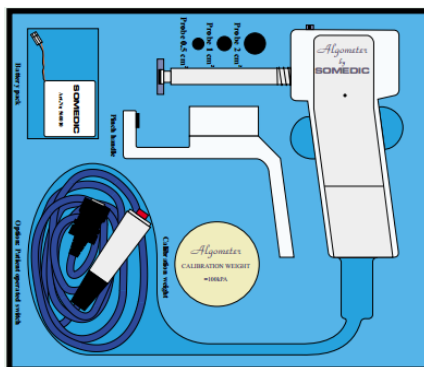
de Nederlandse versie van de GAD-7 betrouwbaar (Cronbach's $\alpha = 0.94$) en valide is (bij een score van 9: sensitiviteit = 0.82, specificiteit = 0.76).

Cold pressor test

De geconditioneerde stimulus was de *cold pressor test*, van het merk polyscience. Dit is een standaard digitale 28 liter bad met een gekoelde circulatiepomp, gevuld met water. De *cold pressor test* heeft een bereik van -30°C tot 170°C . Er is een temperatuur stabiliteit van $\pm 0,04^{\circ}\text{C}$ gebruikt (PolyScience, 2015). De deelnemers zullen tijdens het onderzoek hun hand in dit bad doen.

Digitale Algometer

De secundaire stimulus was de digitale algometer van het merk Somedic type twee (zie afbeelding 1). Deze algometer komt uit Stockholm en meet de Pressure Pain Threshold (PPT) in kilo Pascal (KPa) (Somedic Production AB, 2004). De algometer wordt gebruikt voor het meten van het CPM effect, zoals in de aanbevelingen van Yarnitsky (2014) staat beschreven. Het gebruikte drukpunt had een oppervlakte van 1 cm^2 . De snelheid van de druktoename was 50 KPa/s , welke stopte wanneer de participant op de rode stopknop drukte die was verbonden aan de algometer (Somedic Production AB, 2004). Volgens Park, Kim, Park, Kim en Jang (2010) is de intra-beoordelaarsbetrouwbaarheid hoog voor meting op alle spieren (Cronbach's $\alpha = 0.94\text{-}0.98$). Daarnaast blijkt uit onderzoek van Chesterton, Sim, Wright en Foster (2007) dat de inter-beoordelaarsbetrouwbaarheid ook hoog is ($\text{ICC} = 0,91$). Het meten van de PPT met een algometer is uit onderzoek van Kinser, Sands en Stone (2009) valide gebleken ($r = 0,990$). De algometer werd op de volgende drie punten uitgeoefend: punt A C5/C6; punt B de m. extensor carpi radialis en; punt C de m. tibialis anterior. Er zouden volgens de aanbevelingen van Yarnitsky (2014) op tenminste twee plaatsen getest moeten worden, waarvan een punt zich bevindt in de bovenste extremiteit en een in de onderste extremiteit, om te voorkomen dat er een segmentaal verband is. Daarnaast zijn deze meetpunten gekozen voor het toekomstige onderzoek naar nekpijn (Scott, Jull & Sterling, 2005).



Figuur 1: Digitale Somedic Algometer (Somedic Production AB, 2004).

Numerieke Rating Schaal (NRS)

Om de pijnbeleving van de *cold pressor test* subjectief te meten werd de Numerieke Rating Schaal (NRS) gebruikt. De NRS is een schaal van nul tot tien waarop deelnemers konden aangeven in hoeverre ze pijn ervaarden, waarbij nul helemaal geen pijn is, nul tot drie een onaangename sensatie is, vier een lichte pijn is, zeven ernstige pijn is en tien ondragelijke pijn is. De NRS is betrouwbaar en valide ($r > 0,8$; $p < 0,1$) (Phan et al., 2012).

Aanpak

Betrokkenen

Bij het onderzoek waren een onderzoeker, operator en twee begeleiders betrokken. De onderzoeker voerde de digitale algometer uit. De operator bediende de *cold pressor test*. De begeleiders ontvingen de participanten en noteerde alle resultaten tijdens de metingen. Uit onderzoek van Aslaksen, Myrbakk, Høifødt en Flaten (2006) is gebleken dat mannen minder pijn ervaren wanneer het onderzoek wordt uitgevoerd door een vrouw. Om die reden is de meting in dit onderzoek uitgevoerd door een man.

Randomisatie

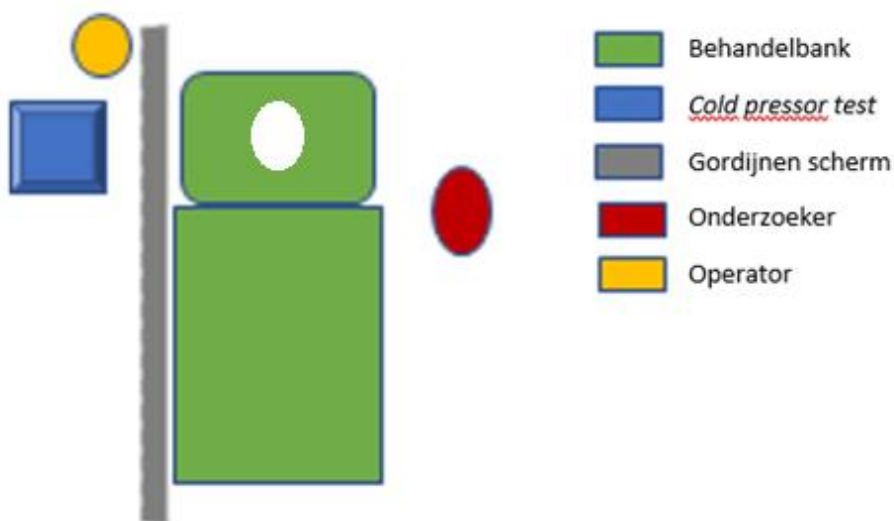
De randomisatie vond plaats middels *flip a coin*. Dit wordt ook wel willekeurige randomisatie genoemd. De randomisatie werd voor het onderzoek uitgevoerd door de operator.

Dubbele Blinding

Naast de randomisatie was er ook sprake van blinding doormiddel van schermen die de onderzoeker afschermden van de operator en de geconditioneerde pijnstimulus. Verder kende de operator alleen de paramaters van de geconditioneerde stimulus en niet van de teststimulus. De participant wist niet welk protocol zou worden uitgevoerd. Hierdoor waren zowel onderzoeker als participant geblindeerd.

Opstelling

De participanten moesten gedurende het onderzoek in buiklig op de onderzoeksbank liggen met het hoofd door de opening in de bank. De linker hand van de participant ging tijdens het onderzoek door een gordijnen scherm en werd door de operator in de *cold pressor test* geplaatst. De operator zat aan het hoofd van de behandelbank. De meetpunten waren aan de rechter zijde van de participant. De onderzoeker stond aan de rechter zijde van de participant om de PPT met de digitale algometer uit te voeren (zie figuur 2). De digitale algomter werd op de m. extensor carpi radialis uitgevoerd met de elleboog in 90 graden flexie, rustend op de behandelbank. De digitale algomter werd op de m. tibialis anterior uitgevoerd met de knie in 90 graden flexie.

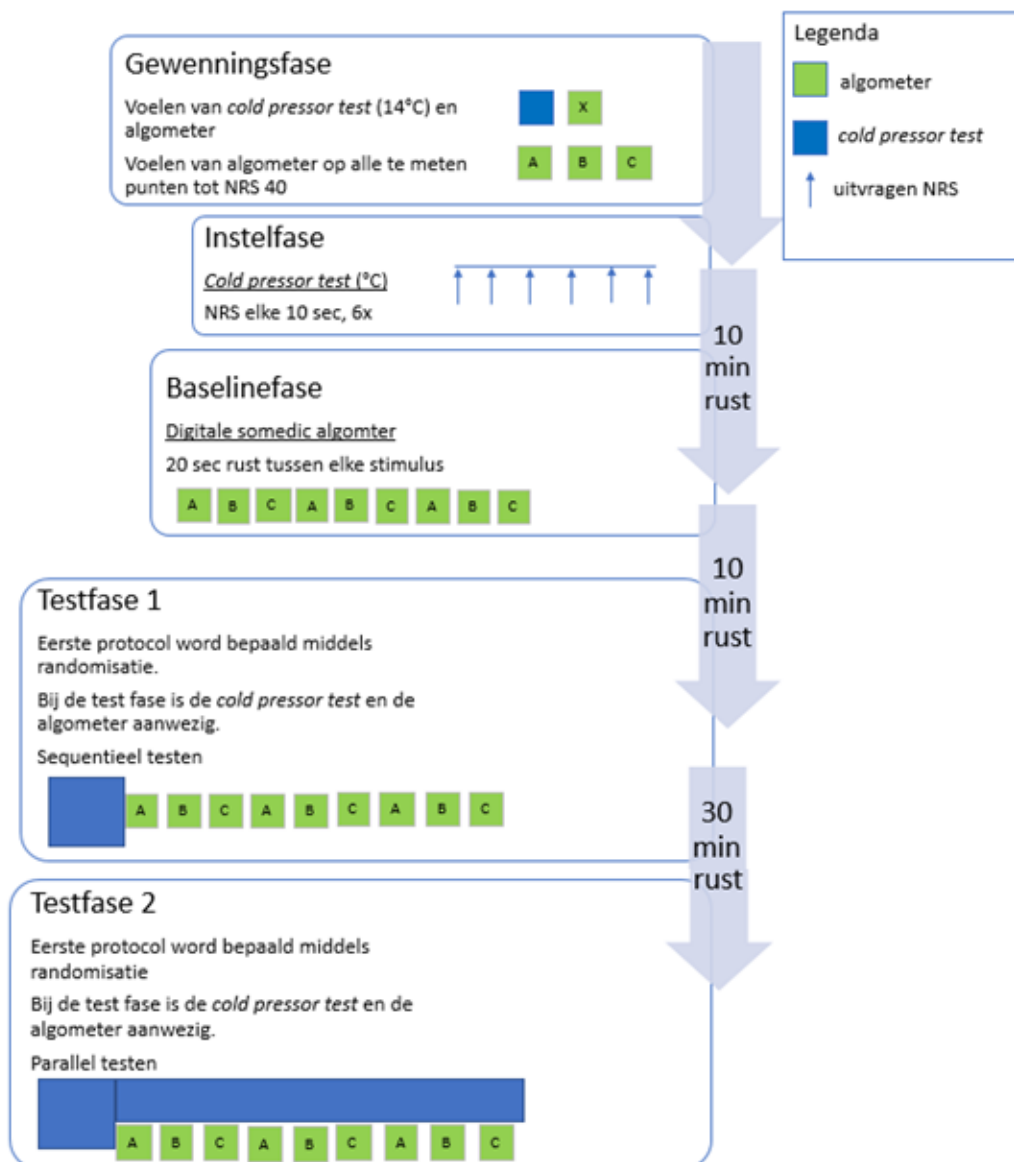


Figuur 2: Opstelling onderzoek

Procedure

Gewenningsfase

De gewenningsfase hield in dat de participanten werden blootgesteld aan alle stimuli. Het doel was om de participant te laten wennen aan de stimuli en om te laten voelen wanneer de druk overging naar pijn. Allereerst werd de linker hand van de participant blootgesteld aan de *cold pressor test* bij een temperatuur van 13°C. Middels de NRS werd door de participant aangegeven hoe intens deze temperatuur aanvoelde. Aan de hand daarvan kon worden bepaald welke temperatuur werd gebruikt voor de instelfase. Indien de temperatuur van 13°C op de NRS werd gescoord met een vier, werd deze temperatuur gebruikt in de instelfase. Indien de NRS lager was dan vier werd de temperatuur tijdens de instelfase bijgesteld naar 11°C en indien de NRS hoger was dan vier werd de temperatuur in de instelfase bijgesteld naar 14°C. Vervolgens werd de participant blootgesteld aan de digitale algometer aan de dorsale zijde van de hand. Daarna werden de drie te meten punten gemarkeerd, waarnaar de participant op alle te meten punten de PPT van de digitale algometer nogmaals ervoer (zie figuur 3).



Figuur 3: Stroomdiagram procedure, waarbij in testfase 1 als voorbeeld het sequentiële protocol is weergegeven.

Instelfase

In de instelfase werd de *cold pressor test* goed ingesteld. De linker hand van de participant ging gedurende één minuut in de *cold pressor test* op de ingeschatte temperatuur, zoals bepaald was in de gewenningsfase. Tijdens de minuut werd er elke tien seconden gevraagd naar de NRS. Op die manier kon bepaald worden op welke temperatuur de *cold pressor test* voor de participant aanvoelde als een NRS vier (zie figuur 1). Deze temperatuur werd vervolgens gebruikt in de testfase. Na de instelfase had de participant tien minuten rust.

Baselinefase

In de baselinefase werd de digitale algometer bij de participant op alle gemarkeerde punten uitgevoerd. Op deze manier werd er een baseline gezet die dan vergeleken kon worden met de meting uit de testfase. De meting vond plaats op de gemarkeerde punten en werd drie en wanneer nodig vier keer uitgevoerd. Tussen de te meten punten zat 20 seconden rust (zie figuur 1). De participant had in de rechter hand een rode knop waarop gedrukt werd, wanneer de PPT pijn begon te doen. Ook naar de baselinefase had de participant tien minuten rust.

Testfase

In de testfase werd de meting uitgevoerd waarbij er sprake is van een CPM effect. In deze fase zijn dus zowel de *cold pressor test* als de digitale algometer aanwezig. Er werd volgens de willekeurige randomisatie (*flip a coin*) bepaald of eerst het sequentiële of parallelle protocol werd uitgevoerd. Als er volgens het sequentiële protocol getest werd, werd de linker hand van de participant na een minuut uit de *cold pressor test* gehaald, waarnaar de digitale algometer werd uitgevoerd zoals beschreven in de baselinefase. Wanneer er volgens het parallelle protocol getest werd, bleef de hand na een minuut in de *cold pressor test* en werd de digitale algometer uitgevoerd volgens de baselinefase (zie figuur 1). Vervolgens had de participant minimaal 30 minuten rust, waarnaar het nog niet eerder uitgevoerde protocol werd uitgevoerd.

Data analyse

De software die gebruikt is voor de analyse is IBM SPSS 23.0. Er werd gebruik gemaakt van de gepaarde T toets om het verschil tussen het sequentiële en parallelle protocol te berekenen. Daarvoor zijn de gemiddelde waarden van de PPT gemeten met de digitale algometer op punt A, punt B en punt C berekend in kPa en is het CPM effect berekend door het verschil tussen de testfase en de baselinefase te berekenen.

Resultaten

Participanten

In deze pilot studie deden in totaal acht participanten mee, waarvan er één geëxcludeerd is wegens het niet voltooien van het volledige onderzoek. De populatie bestond uit vier mannen (57%) en drie vrouwen (43%). De gemiddelde leeftijd was 29 jaar en de gemiddelde score op de GAD-7 was 2. Het sequentiële protocol werd bij 43% van de populatie als eerste uitgevoerd in de testfase en het parallelle protocol bij 57% van de populatie. De temperatuur van de *cold pressor test* op een NRS van vier, lag tussen de 10°C tot 14°C, met een gemiddelde van 11,6 °C ($SD = 1,15$).

Normaalverdeling en outliers

Als eerste is middels de Shapiro Wilk test geanalyseerd of de data normaal verdeeld was. De Shapiro Wilk test is gebruikt, omdat de populatie kleiner was dan 50 (SPSS Statistics IBM Corporation, 2013). De uitkomst van deze test moest groter zijn dan 0,05 om een normale verdeling te hebben. Daarnaast is er gekeken of er outliers zijn die uit de data gehaald moesten worden. Deze zijn berekend door te kijken naar het gemiddelde, de standaard deviatie (SD), het maximum en het minimum. Berekend is wat de maximale en minimale waarde mogen zijn door het gemiddelde op te tellen of af te trekken bij de SD keer de factor 3,29. De berekende maximale en minimale waarden zijn vervolgens vergeleken met de maximale en minimale waarde uit de data. Daaruit bleek dat alle data normaal verdeeld waren en er geen outliers waren.

Het CPM effect

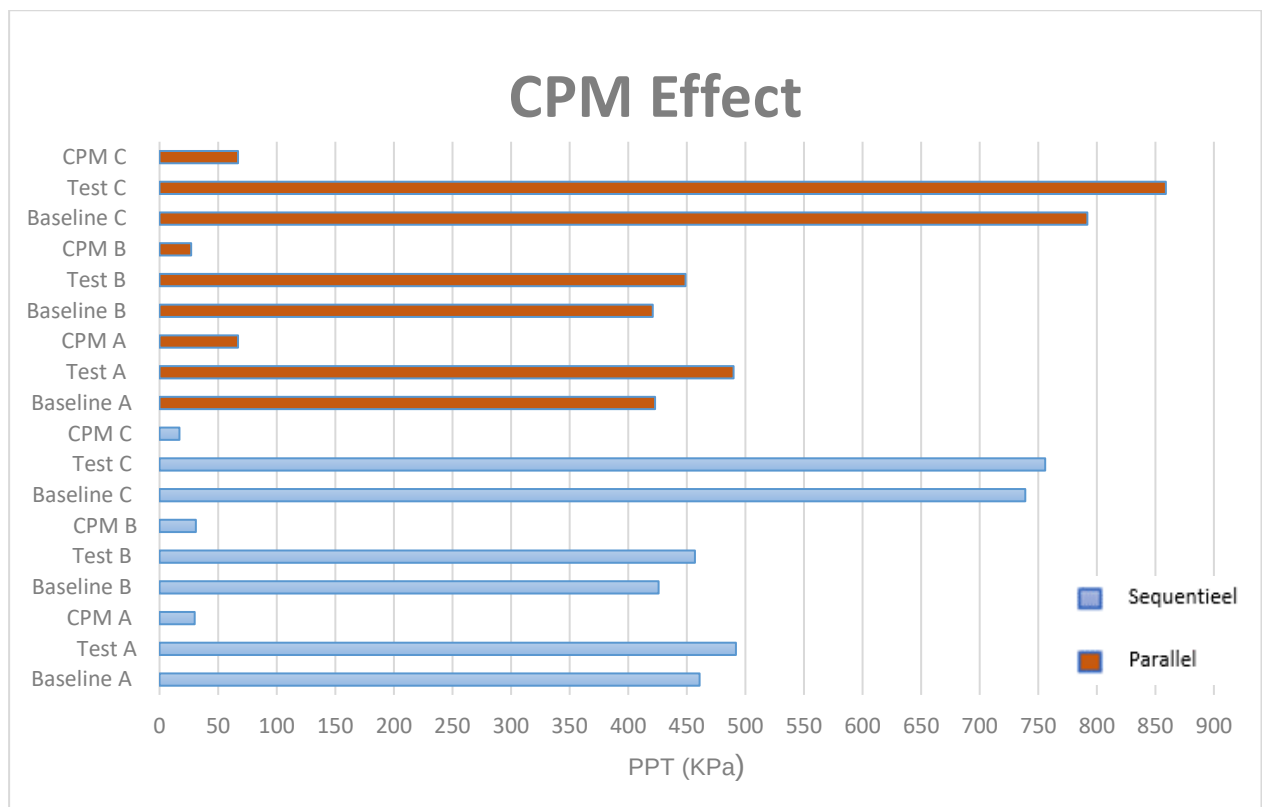
Allereerst is er per meetpunt berekend wat de gemiddelde PPT van de digitale algometer in KPa was, in zowel de baselinemeting als de testmeting. Vervolgens is het verschil berekend tussen de baselinemeting en de testmeting binnen de protocollen. Deze verschillen laten zien hoe groot het CPM effect is binnen het sequentiële protocol en het parallelle protocol. Deze verschillen zijn berekend door de baselinemeting van de testmeting af te trekken. In tabel 1 zijn deze gemiddelde waarden weergegeven voor zowel het sequentiële als het parallelle protocol en in figuur 4 is een grafische weergave te zien.

Tabel 1: Gemiddelde PPT (KPa) op punt A, B en C in baselinemeting en testmeting en het verschil van

	Sequentieel (N=7)				Parallel (N=7)				Protocol verschil (N=7)
	Baseline	Test	CPM	sig (p)	Baseline	Test	CPM	Sig (p)	CPM (95% CI)
A	461 ± 191	492 ± 192	30 ± 70	0,293	423 ± 158	490 ± 174	67 ± 85	0,081	[-90, 16]
B	426 ± 116	457 ± 133	31 ± 48	0,138	421 ± 142	449 ± 133	27 ± 46	0,170	[-40, 48]
C	739 ± 261	756 ± 272	17 ± 72	0,628	792 ± 396	859 ± 392	67 ± 93	0,106	[-110, 11]

het CPM effect tussen de protocollen.

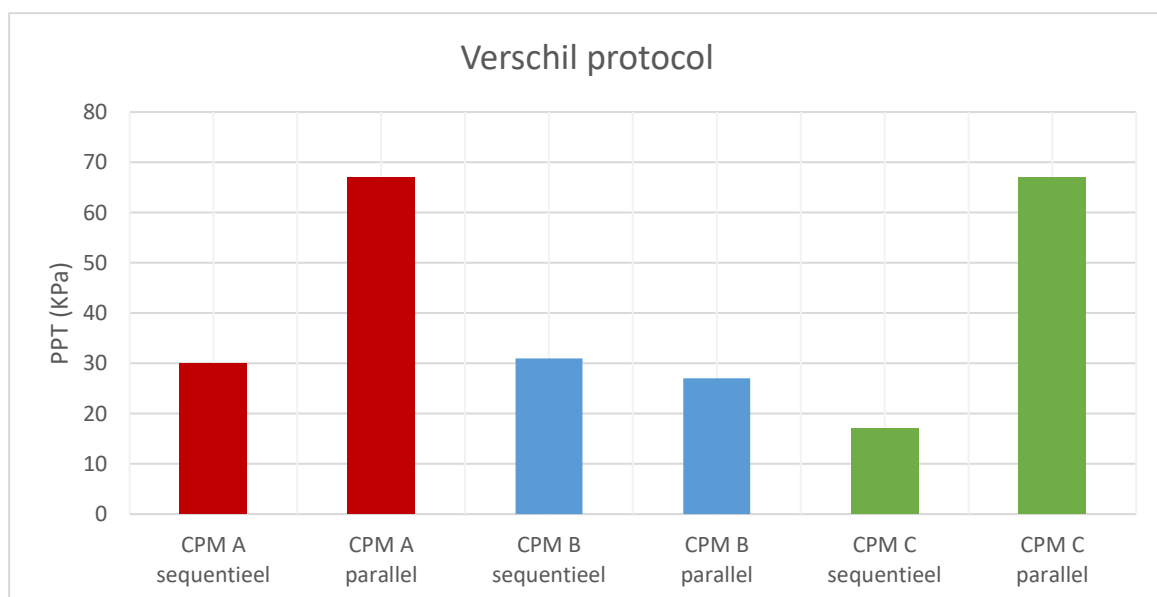
Data gepresenteerd als gemiddelde ± SD in KPa; CPM = Conduted pain modulation effect; sig = significantie; CI = betrouwbaarheidsinterval.



Figuur 4: Gemiddelde PPT (KPa) in baselinemeting en testmeting op alle punten en het CPM effect.

Het verschil van het CPM effect tussen de protocollen

Het CPM effect van het sequentiële protocol en het parallelle protocol zijn per punt naast elkaar gezet om te bekijken of er verschil was van het CPM effect tussen de protocollen. Dit is te zien in de laatste kolom van tabel 1 waar het betrouwbaarheidsinterval is weergegeven. Het betrouwbaarheidsinterval gaat bij alle drie de punten door de oorsprong (0) heen, wat betekent dat er geen significant verschil is. In figuur 5 is een grafische weergave te zien van de verschillen. Waarin rood meetpunt A weergeeft, blauw meetpunt B en groen meetpunt C.



Figuur 5: Verschil CPM effect tussen sequentiële en parallelle protocol.

Discussie

Er is door Lewis et al. (2012) en Goubert et al. (2014) onderzoek gedaan naar het CPM effect. Ook is er onderzoek gedaan naar de betrouwbaarheid van het CPM effect door Lewis et al. (2012), Nir en Yarnitsky (2015) en Granovsky et al. (2015). Daarnaast zijn er door Yarnitsky et al (2014) aanbevelingen gedaan voor het uitvoeren van metingen naar het CPM effect. Hierin wordt beschreven dat het CPM effect volgens het sequentiële protocol zou moeten worden uitgevoerd. Echter is dat nog nooit onderzocht en dat maakt dit onderzoek uniek en interessant. In deze pilot studie werd bekeken of het *Conditioned Pain Modulation* effect, gemeten met de digitale algomter, verschilt bij het uitvoeren van het sequentiële protocol in vergelijking met het parallelle protocol bij gezonde volwassenen. Uit de resultaten blijkt dat er een CPM effect heeft plaats gevonden en dat er een verschil zit in het CPM effect tussen de protocollen. Zo is er een groter CPM effect gevonden op punt A en punt C in het parallelle protocol en een iets groter CPM effect op punt B in het sequentiële protocol (zie figuur 3). Echter zijn de resultaten niet significant bevonden, wat een goede reden is voor vervolgonderzoek. Deze pilot studie kan daarbij een richtlijn zijn voor het opzetten en uitvoeren van een vervolgonderzoek.

Het aantal participanten dat deelnam aan deze pilot studie was klein in vergelijking met de onderzoeken van Lewis et al (2012) en Granovsky et al. (2015). Dit zou een reden kunnen zijn dat er geen significant verschil is gevonden. Ondanks dat het geen significant verschil is, is er met zeven participanten wel een verschil tussen de protocollen gevonden. Daarnaast hadden de participanten bij deze pilot studie kennis van het doel van het onderzoek. Participanten kunnen bepaalde verwachtingen krijgen als ze weten waar het onderzoek over gaat. Deze verwachtingen kunnen het onderzoek vervolgens beïnvloeden. Zo blijken positieve verwachtingen een positief CPM effect weer te geven (Hermans et al., 2016). Doordat het onderzoek dubbel geblindeerd is uitgevoerd konden zowel de participanten als de onderzoeker de resultaten, de pijnintensiteit en het CPM effect niet beïnvloeden.

In de pilot studie is voor de teststimulus de digitale somedic algometer gebruikt. Het meten van de PPT heeft zowel een inter- als intra- beoordelaarsbetrouwbaarheid (Park et al., 2010; Chesterton et al., 2007), wanneer de onderzoeker getraind is met de PPT te werken (Chesterton et al., 2007). De onderzoeker in deze pilot studie had geoefend met het uitvoeren van de PPT. Echter was niet bekend hoe veel en hoe vaak er geoefend moest worden om een inter- en intra- beoordelaarsbetrouwbaarheid te krijgen. Volgens het onderzoek van Chesterton et al. (2007) heeft de betrouwbaarheid van de digitale algometer ook te maken met de consistentie waarin de participanten aangeven wanneer de PPT pijnlijk wordt. De participanten in deze studie hebben in de gewenningsfase kunnen voelen wanneer de PPT overgaat naar pijn.

De *cold pressor test* werd bij zowel het sequentiële als het parallelle protocol één minuut gebruikt voordat de meting van start ging. De reden hiervoor is dat de tijd van de geconditioneerde stimulus in beide protocollen gelijk is voordat de teststimulus wordt uitgevoerd. Echter kon de participant in die tijd wennen aan de temperatuur van de *cold pressor test* en kon het effect van een pijnstimulus afnemen tijdens het uitvoeren van de meting. Met name bij het parallelle protocol waarbij de hand in de *cold pressor test* blijft tijdens de meting. Dit zou een verminder CPM effect kunnen opleveren. Echter is er een circulatiepomp aanwezig in de *cold pressor test* wat er voor zorgt dat het effect van de pijnstimulus zo veel als mogelijk aanwezig blijft. De afname door middel van gewenning zou dan ook minimaal zijn.

De NRS werd ingezet om aan te geven wanneer de *cold pressor test* en de algometer als pijn werden ervaren. Voor de *cold pressor test* werd er in de baseline fase elke tien seconden gevraagd naar de NRS. Dit leidde er soms toe dat wanneer de temperatuur van het water steeg de participant een hogere score aangaf op de NRS. Door na elke tien seconden aan de participant te vragen wat de NRS is, kan de participant de indruk krijgen dat het pijn gaat doen en daardoor denken dat het pijn doet. Dit kan tot bepaalde verwachtingen leiden bij de participant. Deze verwachtingen hebben invloed op het CPM effect (Hermans et al., 2016).

De tijd tussen de metingen in deze studie was vastgesteld op tien minuten. In verschillende onderzoeken is er een pauze tussen de metingen van vijf, tien, vijftien of twintig minuten. Volgens Lewis et al. (2012) is het onduidelijk hoe lang de rust tussen de stimuli moet zijn. Sommige onderzoeken laten zien dat de pijndrempel na vijf minuten weer hersteld is (Kosek, Ordeberg, 2000; Arendt-Nielsen, Sluka & Nie, 2008; Kakigi, 1994). Echter zijn er ook onderzoeken die aangeven dat het herstel langer duurt (France & Suchowiecki, 1999; Serrao et al., 2004). Voor deze pilot studie is gekozen voor tien minuten, omdat het om een pilot studie ging en de participanten niet allemaal drie uur op een dag aanwezig konden zijn. Doordat er voor tien minuten is gekozen was de tijd die er gevraagd werd van de participant ongeveer twee uur.

Uit de resultaten blijkt dat er een CPM effect is opgetreden in beide protocollen. Dit was ook te verwachten wanneer er gekeken wordt naar eerder uitgevoerd onderzoek van Lewis et al. (2012), Nir & Yarnitsky (2015) en Goubert et al. (2014), waarin wordt aangetoond dat het CPM effect bestaat. Echter is het CPM effect dat is gevonden in deze pilot studie niet significant bevonden. Dit kan mogelijk verklaard worden door de grote van de onderzoekspopulatie die kleiner is dan de onderzoekspopulatie uit bijvoorbeeld het onderzoek van Lewis et al. (2012) waar 20 participanten deelnamen. Wanneer er meer participanten zouden deelnemen is het aanneembaar dat er een significant verschil is op het CPM effect. Daarnaast is er een verschil gevonden tussen de protocollen. Zo lijkt het parallelle protocol een groter CPM effect weer te geven. Echter zijn ook deze resultaten niet significant. Om die reden is het van belang dat er een vervolgstudie wordt uitgevoerd.

In een vervolgonderzoek zou het aantal participanten dat deelneemt aan het onderzoek groter moeten zijn om op die manier wellicht een significant verschil te krijgen. Daarnaast zou het verstandig zijn om een Visuele Analoge Schaal (VAS) in plaats van de NRS. De VAS is een getekende horizontale of verticale lijn van 100 millimeter. Op die lijn is nul geen pijn en 100 is ondragelijke pijn (Engelen & Jungen, 2014). De participant kan dan zelf aangeven hoe hoog de pijnintensiteit is, zonder dat de pijnintensiteit om de tien seconden wordt uitgevraagd. Op die manier krijgt de participant geen verwachtingen die de pijnintensiteit en daardoor het CPM effect kunnen beïnvloeden (Hermans et al., 2016). Voor vervolgonderzoek zou er wellicht 20 minuten kunnen worden genomen voor de tijd tussen de metingen, zodat er meer zekerheid is dat de nociceptoren en de pijndrempel hersteld zijn. De metingen zouden eventueel over twee dagen verdeeld kunnen worden, zodat de participanten niet te lang belast worden op één dag. Echter zal er dan rekening met het tijdstip van de metingen moeten worden gehouden. Het zou goed zijn om beide dagen op hetzelfde tijdstip te meten (Herman et al., 2016).

Conclusie

In deze pilot studie is geen significant verschil gevonden in PPT in KPa op het CPM effect, uitgevoerd met de digiatale algometer, tussen het sequentiële en parallelle protocol. Daarnaast kunnen we geen conclusie trekken uit deze studie, aangezien het om een pilot studie gaat. Deze pilot studie zal gebruikt kunnen worden voor vervolgonderzoek.

In deze studie is een indruk verkregen van de verschillen en het lijkt erop dat het CPM effect in het parallelle protocol groter is. Echter is dit alleen te zien op de meetpunten A en C. Daarnaast zal uit het vervolgonderzoek moeten blijken of er een significant verschil is als er meer participanten aan het onderzoek deelnemen. Daarnaast is het van belang om in het vervolgonderzoek de beschreven punten uit de discussie mee te nemen in de aanpak en procedure van het onderzoek.

In de toekomst is het belangrijk om de CPM meer te onderzoeken en de kennis daarvan te communiceren naar de collega's in de praktijk. Dit zal meer kennis geven over pijn en over het behandelen van patiënten met pijn en chronische pijn.

Referentielijst

- Arendt-Nielsen L., Sluka K.A., Nie H.L., (2008, December). Experimental muscle pain impairs descending inhibition. *Pain*, pp. 465-471.
- Aslaksen P.M., Myrbakk I.N., Høiføld R.A., Flaten M.A., (2006). The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *International Association for the Study of Pain*, pp. 260-268.
- Baratloo A., Rouhipour A., Mehdi Forouzanfar M., Safari S., Amiri M., Negida M., (2016, Juni 3). The Role of Caffeine in Pain Management: A Brief Literature Review. *Anesthesiology and Pain Medicine*, pp. 1-4.
- Burken van P. (2010). Angststoornissen. In *Gezondheidspsychologie voor de fysiotherapeut* (pp. 122-123). Houten : Bohn Stafleu van Loghum.
- Chesterton, L.S., Sim J., Wright C.C., Foster N.E., (2007, November / December). Interrater Reliability of Algometry in Measuring Pressure. *The Clinical Journal of Pain*, pp. 760-766.
- De Jong L., Janssen P.G.H., Keizer D., Köke A.J.A., Schiere S., Van Bommel M., Van Coevorden R.S., Van de Vusse A., Van den Donk M., Van Es A., Veldhoven C.M.M., Verduijn M.M., (2015, September). *NHG-Standaard Pijn*. Opgehaald van Nederlandse Huisartsen Genootschap: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn>
- Di Cesare Mannelli L., Zanardelli M., Ghelardini C., (2013). Nicotine is a pain reliever in trauma- and chemotherapy-induced. *European Journal of Pharmacology*, 87-94.
- Engelen van, E.I.S.M., Jungen M.J.H., (2014, Maart). *Visual Analogue Scale (VAS)*. Opgehaald van Meetinstrumenteninzorg: <https://meetinstrumentenzorg.blob.core.windows.net/test-documents/Instrument41/VAS%20form.pdf>
- Fortiusfysio (2017) Fortius Fysiotherapie. Fortius Opgehaald van fortiusfysio: <http://fortiusfysiotherapie.nl/>
- France C.R., Suchowiecki S., (1999, Mei). A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. *Pain*, pp. 77-84.
- Glenon, Richard A., (2004). Nicotine and Pain. In R. A. Glenon, *Medicinal Chemistry Research* (pp. 74-77). Boston: Birkhäuser.
- Goubert D., Danneels L., Cagnie B., Oosterwijck van J., Kolba K., Noyez H., Meeus M., (2015, November 15). Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*, pp. 765-777.
- Granovsky Y., Miller-Barmak A., Goldstein O., Sprecher E., Yarnitsky D., (2016, Maart 17). CPM Test–Retest Reliability: “Standard” vs “Single Test-Stimulus” Protocols. *Pain Medicine*, pp. 521-529.
- Griensven, van H., Strong J., Unruh A.M., Melzack R., (2014). *Pain*. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto: Churchill Livingstone Elsevier.
- Hermans L., Van Oosterwijck J., Goubert D., Goudman L., Crombez G., Calders P., Meeus M., (2016, Juli). Inventory of Personal Factors Influencing. *Pain Practice*, pp. 758-769.

- Homans W., Doosje S., Vlasveld M.C., Volker D., (2012, Juni 30). The validity of the PHQ-9 and the GAD-7 for screening depressive and anxiety disorders in sick-listed workers. *Master thesis Clinical and Health Psychology*. Utrecht, Utrecht, Nederland: Utrecht University.
- International Association for the Study of Pain. (2016, Mei 17). *Definitions of Chronic Pain Syndromes*. Opgehaald van International Association for the Study of Pain: <http://www.iasp-pain.org/Advocacy/icd.aspx?ItemNumber=5354>
- Kakigi R. (1994, September). Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO2 laser stimulation. *Journal of the Neurological Science*, pp. 198-205.
- Kinser A.M., Sands W.M., Stone M.H., (2009). Reliability and validity of a pressure algometer . *The journal of strenght and conditioning research*, 312-314.
- Kosek E., Ordeberg G., (2000, oktober). Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*, pp. 69-78.
- Le Bars D., Dickenson A.H., Besson J.M., (1979, Juni 3). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*, pp. 283-304.
- Lewis G.N., Heales L., Rice D.A., Rome K., McNair P.J., (2012, Maart-April 17). Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Research and Management*, pp. 98-102.
- Lewis G.N., Rice D.A., McNair P.J., (2012, Oktober 13). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain*, pp. 936-944.
- Loeser J.D. (2005, Mei). Pain: Disease or Dis-ease? The John Bonica Lecture: Presented at the Third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Practice*, pp. 77-84.
- Nederlandse Encyclopedie. (2017, april 12). *Pijnmodulatie*. Opgehaald van Nederlandse Encyclopedie: <http://www.encyclo.nl/begrip/pijnmodulatie>
- Niesters M. (2012, Juni). Endogene Pijnstilling en chronische pijn. *Nederlands tijdschrift voor Anesthesiologie*, pp. 7-9.
- Nir R.R., Yarnitsky. D. (2015, Juni 9). Conditioned Pain Modulation. *Current opinion in supportive and palliative care*, pp. 131-137.
- Park G., Woo Kim C., Bog Park S., Jung Kim M., Ho Jang S., (2011). Reliability and Usefulness of the Pressure Pain Th reshold Measurement in Patients with Myofascial Pain . *Annals of Rehabilitation Medicine*, 412-417.
- Phan N.Q., Blome C., Fritz F., Gerss J., Reich A., Ebata T., Augustin M., Szepietowski J.C., Ständer S., (2012). Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. *Acta Dermato-Venereologica*, pp. 502-507.
- PolyScience. (2015). *Refrigerated Circulating Baths*. Opgehaald van PolyScience: <https://www.polyscience.com/products/circulating-baths/refrigerated-circulators>

- Scott D., J. G. (2005, Maart - April). Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. *The Clinical Journal of Pain*, pp. 175-181.
- Serrao M., Rossi P., Sandrini G., Parisi L., Amabile G.A., Nappi G., Pierelli F., (2004, December). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RII reflex in humans. *Pain*, pp. 353-360.
- Somedic Production AB. (2004, April 4). *Algometer*. Opgehaald van Somedic Production AB: <http://www.somedicprod.se/pdf/algometer-brochure-english.pdf>
- SPSS Statistics IBM Corporation. (2013). *Testing for Normality using SPSS Statistics*. Opgehaald van Laerd Statistics: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/testing-for-normality-using-spss-statistics.php>
- Yarnitsky D., Arendt-Nielsen L., Bouhassira D., Edwards R.R., Fillingim R.B., Granot M., Hansson P., Lautenbacher S., Marchand S., Wilder-Smith O., (2010). Recommendations on terminologie and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain*, p. 339.
- Yarnitsky D., Bouhassira D., Drewes A.M., Fillingim R.B., Granot M., Hansson P., Landau R., Marchand S., Matre D., Nilsen K.B., Stubhaug A., Treede R.D., Wilder-Smith O.H.G., (2014, Augustus 7). Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing . *European Journal of Pain*, pp. 805-806.
- Yarnitsky D., Granot M., Granovsky Y., (2014). Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain*, pp. 663-665.

Bijlage 1

In de uitleg wordt géén waarde aan de test meegegeven, dus géén verwacht effect van wat het koude water doet. Een voorbeeld:

“We gaan je allereerst laten ervaren hoe de testprikkel voelt. Daarna proberen we de drukmetingen uit op de locaties, nadat we deze opgezocht hebben. Vervolgens zullen we de temperatuur van het water in stellen. Na een korte pauze van 10 minuten beginnen we met drempelwaarden te bepalen, via drukprikkel. Bij de drukprikkel moet je alleen op de knop drukken. De metingen worden gedaan met een korte pauze ertussen. Als deze metingen gedaan zijn zal er wederom een pauze van 10 minuten zijn. Hierna gaan we het geheel herhalen, terwijl je met je hand in de bak water ligt. Caspar zal je voordat we daarmee beginnen vertellen wat je moet doen. Wanneer de eerste meting gedaan is zal er een pauze van 30 minuten zijn waarna er nogmaals een meting zal worden uitgevoerd. Ook hier zal Caspar voordat we beginnen vertellen wat je moet doen”.

Bijlage 2

GAD-7 vragenlijst

Hoe vaak heeft u gedurende de afgelopen 2 weken last gehad van de volgende problemen?

Zet per rij een X in het vak dat bij u past

	Helemaal niet	Een aantal dagen	Meer dan de helft van de dagen	Bijna iedere dag
Een gespannen, angstig of zenuwachtig gevoel				
Niet in staat zijn om te stoppen met piekeren of om controle te krijgen over het piekeren				
Je teveel zorgen maken over verschillende dingen				
Moeite om je te ontspannen				
Zo rusteloos zijn dat het moeilijk is om stil te zitten				
Snel geïrriteerd of prikkelbaar zijn				
Een bevreesd gevoel alsof er iets afschuwelijks zou kunnen gebeuren				

Wanneer u enigerlei mate last hebt gehad van (een van) bovengenoemde problemen, hoe moeilijk was het voor u om, vanwege deze problemen, uw werk uit te voeren en/of huishoudelijke taken te verrichten, of met andere mensen om te gaan?

Helemaal niet moeilijk

☐

Een beetje moeilijk

☐

Erg moeilijk

☐

Uiterst moeilijk

☐

In te vullen door de onderzoekers

Totaal score

--	--