

Johanne Bakken Moe
Hanna Årsvoll Ryen
Stefan Brage Skjølsvik

Transkraniell likestrømstimulering som mulig behandlingsform for fibromyalgi og uforklart kronisk smerte

En dobbeltblindet studie av subjektivt opplevd
smerte og smerterelatert nevralt dysfunksjon

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i psykologi

Veileder: Stig Arvid Hollup

Medveileder: Gerit Pfuhl

Mai 2024

Johanne Bakken Moe
Hanna Årsvoll Ryen
Stefan Brage Skjølsvik

Transkraniell likestrømstimulering som mulig behandlingsform for fibromyalgi og uforklart kronisk smerte

En dobbeltblindet studie av subjektivt opplevd
smerte og smerterelatert nevralt dysfunksjon

Hovedoppgave i profesjonsstudiet i psykologi
Veileder: Stig Arvid Hollup
Medveileder: Gerit Pfuhl
Mai 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for samfunns- og utdanningsvitenskap
Institutt for psykologi



Kunnskap for en bedre verden

Abstrakt

Man vet i dag lite om årsak til fibromyalgi og kroniske uforklarte smerter. Videre rapporteres mangel på tilstrekkelig behandling for lidelsen. Lidelsen rammer ofte flere aspekter ved livet; slik som arbeidskapasitet, fritid og søvnkvalitet. Komorbiditet med andre lidelser er ikke uvanlig. Ved denne dobbeltblindede studien er det blitt benyttet subjektive mål og electroencefalografi (EEG) under hvile og med Visual Continuous Performance test (VCPT). Hensikten med studien var å undersøke effekten av transkraniell likestrømstimulering (tDCS) nærmere ut fra de følgende tre hypotesene: (1) deltakere som mottar aktiv tDCS-behandling 5 x 30 min, med elektroder bilateralt plassert over M1/S1, vil rapportere en signifikant bedring i symptomtrykk assosiert med fibromyalgi og uforklart kronisk smerte, sammenlignet med deltakere som mottar sham-behandling (Cheng mfl., 2023). (2) Effekten av aktiv tDCS vil vare minimum 12 uker (Forogh et al, 2021). Vi kan trolig forvente noe tilbakefall ved siste posttest, 24 uker etter behandling (Kang mfl., 2020), og (3) Deltakere som mottar behandling med tDCS vil ha en reduksjon av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet. Reduksjonen av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet vil manifesteres ved (i) en økning av alfabølger i occipitalkorteks under EEG-opptak med øynene lukket (Alshelh mfl., 2018; Clancy mfl., 2022; Compton mfl., 2019; Furman mfl., 2020; Hiltunen mfl., 2014; Jann mfl., 2009; Knyazev mfl., 2011; Knyazev, 2013; Mantini mfl., 2007; Monto mfl., 2008), og (ii) ved en styrket P3 NoGo ved EEG-opptak med VCPT (Brunner mfl., 2015; Jiang mfl., 2016). Det var åtte deltakere i aktiv gruppe og fem deltakere i kontrollgruppen. Det ble innhentet subjektive mål, EEG under hvile og VCPT før behandlingsintervensjon med tDCS (pretest), like etter intervensjon (posttest 1), 12 uker etter intervensjon (posttest 2) og 24 uker etter intervensjon (posttest 3). For å måle deltakernes subjektivt symptomtrykk ble skjema fra American College of Rheumatology (ACR), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) og Visual Analogue Scale (VAS) benyttet. I tillegg, ble anamnesticke opplysninger innhentet fra hver deltaker. For å måle nevralt endringer tilknyttet smertereduksjon, ble det benyttet EEG mål under hvile og med VCPT. Innad EEG datamaterialet, ble P3 NoGo respons analysert ved en VCPT oppgave, som indikator på forandring i funksjon ved central executive network (CEN) over tid. I tillegg, ble oscillatorisk aktivitet innad alfa frekvensbånd analysert under hvile med øynene lukket, som indikator på forandring i funksjon ved default mode network (DMN) over tid. Mann-Whitney U ble anvendt for å undersøke forskjeller mellom gruppene, og Friedmans variansanalyse (ANOVA) ble benyttet for å undersøke forskjeller innad i gruppene. Resultatene viste ingen signifikante funn, og null-hypotesen står. Trolig skyldes resultatene lavt deltakerantall,

medierende faktorer og begrensninger ved studiens design. På grunn av fremdeles manglende forståelse for mekanismer ved lidelsen og mangel på tilstrekkelige behandlingsmetoder, oppfordres det til mer forskning.

Nøkkelord: *tDCS, Fibromyalgi, Smerte, EEG, ACR, FIQ, VAS, Alfa, oscillasjoner, DMN, P3 NoGo, DPC, VCPT.*

Abstract

Not much is known about the etiology of fibromyalgia and unexplained chronic pain. Furthermore, reports cite a lack of effective treatment for the syndrome. The syndrome often affects multiple aspects of daily life; such as capacity for work, free time, and the quality of sleep. Comorbidities with other illnesses are not uncommon. In this double-blind study, we applied subjective measurements and electroencephalogram (EEG) at rest and during a Visual Continuous Performance Test (VCPT). The purpose of this study was to examine the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) in accordance with the following three hypotheses: (1) subjects who receive active tDCS-treatment 5 x 30 min, with electrodes, bilaterally placed over M1/S1, will report a significant improvement in symptoms associated with fibromyalgia and unexplained chronic pain, compared to subjects who receive sham-treatment (Cheng et al., 2023). (2) The effect of active tDCS will last a minimum of 12 weeks (Forogh et al., 2021). We can probably expect a degree of relapse by the last post test, 24 weeks after treatment (Kang et al., 2020). And (3) subjects who receive treatment with tDCS will have a reduction in dysfunctional pain-related neural activity. Reduction of dysfunctional pain-related neural activity will be made manifest in (i) an increase of alpha-waves in the occipital cortex under EEG recording with eyes closed (Alshelh mfl., 2018; Clancy mfl., 2022; Compton mfl., 2019; Furman mfl., 2020; Hiltunen mfl., 2014; Jann mfl., 2009; Knyazev mfl., 2011; Knyazev, 2013; Mantini mfl., 2007; Monto mfl., 2008), and (ii) by a strengthened P3 NoGo under EEG recording with VCPT (Brunner mfl., 2015; Jiang mfl., 2016). The subjects were divided in two randomized groups in order to achieve a doubleblind study-design, with eight subjects in an active group and five subjects in a control group. Subjective, EEG and VCPT measurements were collected before tDCS treatment (pre test), just after intervention (post test 1), 12 weeks after intervention (post test 2) and 24 weeks after intervention (post test 3). In order to measure the subjective symptoms of the subjects, American College of Rheumatology (ACR), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), and Visual Analogue Scale (VAS) were used. In addition, a medical history was collected from each subject. In order to measure neural changes associated with pain reduction, EEG measurements were used. Within the EEG data, P3 NoGo responses were analysed during a VCPT task, as an indicator of change in the central executive network (CEN) function across time. In addition, oscillatory activity within the alpha frequency band were analysed under rest with eyes closed, as an indicator of change in default mode network (DMN) function across time. Mann-Whitney U was applied to examine differences between the groups, and

Friedmans analysis of variance (ANOVA) was utilized to examine differences within the groups. The results showed no significant findings, and the null hypothesis stands. The results are probably due to a low number of subjects, mediating factors and limitations of the study design. Due to a still-remaining lacking understanding for the mechanisms of the syndrome, lack of effective treatment, future research is encouraged.

Key words: *tDCS, Fibromyalgia, Pain, EEG, ACR, FIQ, VAS, Alpha, oscillations, DMN, P3 NoGo, DPC, VCPT.*

Forord

Fibromyalgi og uforklart kronisk smerte er et utbredt helseproblem, både i Norge og i store deler av verden. Individuer med denne type lidelse opplever at symptomene, da i hovedsak kronisk smerte, setter begrensninger for livskvaliteten. Gjennom dette prosjektet har vi møtt flere deltakere som har måttet satt til side arbeid, fritidsinteresser og sosiale relasjoner på grunn av smertene, noe som for de fleste medfølger en stor sorg. Per i dag finnes det ingen kurativ behandling mot fibromyalgi, og man vet lite om mekanismene bak lidelsen. Dette bidrar som motiverende faktorer til denne studien.

Vi startet med prosjektet våren 2022, da Johanne og Hanna begynte å designe studien sammen med veileder Stig Arvid Hollup. På høsten ble Stefan med på gruppen, ettersom studien så ut til å kreve arbeid fra flere studenter. Studien er godkjent av REK og bygger videre på instituttets forskningshistorikk rundt fibromyalgi, da spesielt arbeidet til Luckman og Gulbrandsen (2019). Rekruttering og datainnsamlingen ble utført av de tre prosjektstudentene Stefan, Johanne og Hanna. På grunn av blant annet vansker med rekruttering ble prosjektet utsatt. I tillegg oppstod et par uforutsette problemer underveis i prosjektet. Det ble oppdaget at hetta benyttet til intervensjon potensielt kan ha ledet vann mellom elektrodene fremfor nevralt, noe som kan ha forårsaket mangel på effekt. I tillegg ble nødvendig utstyr for tDCS-stimulering (en knapp på NeuroConn DC-Stimulator) ødelagt, noe som satt en stopper for videre intervensjoner i prosjektet. Ved starten på nyåret 2024 ble Gerit Pfuhl med som ekstra veileder, og det ble gjort spesifiseringer i hypoteser og valg av analysemetoder. Statistiske analyser ble vurdert og utført av prosjektstudentene, og EEG-analysene ble utført av prosjektstudentene etter opplæring av veileder. Vi vil rette en stor takk til deltakerne som møtte opp for testing og intervensjoner gjennom hele 6 måneder, i henhold til prosedyren. Vi vil også takke veilederne våre, Stig Arvid Hollup og Gerit Pfuhl, for å ha veiledet oss gjennom prosjektet med høy kompetanse.

Innholdsfortegnelse

Abstrakt.....	1
Forord.....	5
Innholdsfortegnelse	6
Liste over forkortelser	9
1. Introduksjon	10
1.1 Fibromyalgi	10
<i>1.1.1 Historikk</i>	<i>11</i>
<i>1.1.2 Etiologi</i>	<i>12</i>
<i>1.1.3 Behandling</i>	<i>14</i>
1.2 Smerte	14
<i>1.2.1 Den afferente smertebanen.....</i>	<i>15</i>
<i>1.2.2 Efferent regulering av smerte</i>	<i>15</i>
<i>1.2.3 Den efferente smertebanen</i>	<i>16</i>
<i>1.2.4 Patologisk smerte</i>	<i>16</i>
1.3 The Dynamic Pain Connectome	17
1.4 Oscillasjoner	17
<i>1.4.1 Funksjonell betydning av oscillasjoner i adskilte frekvensbånd.....</i>	<i>18</i>
1.5 Nevral dysfunksjon ved fibromyalgi og uforklart kronisk smerte	19
<i>1.5.1 Avvikende funksjonelle nettverk ved fibromyalgi</i>	<i>19</i>
<i>1.5.2 Oscillatoriske avvik ved fibromyalgi.....</i>	<i>20</i>
<i>1.5.3 Teoretiske perspektiver på avvik ved fibromyalgi</i>	<i>20</i>
<i>1.5.4 Teoretisk rasjonale for denne studien</i>	<i>22</i>
1.6 Interaksjon mellom smerte og oppmerksomhet	22
<i>1.6.1 Under hvile</i>	<i>22</i>
<i>1.6.2 Under oppgaveutførelse</i>	<i>27</i>
1.7 Transkraniell likestrømstimulering (tDCS).....	28
<i>1.7.1 Mekanismer ved tDCS</i>	<i>28</i>
<i>1.7.2 Elektrode plassering</i>	<i>30</i>
<i>1.7.3 Sikkerhetsparametere.....</i>	<i>31</i>
1.8 Viktigheten ved studien.....	31
1.9 Hypoteser.....	33
2. Metode	33
2.1 Design.....	33

2.1.1	<i>Deltakere</i>	34
2.1.2	<i>Dobbeltblinding</i>	34
2.2	tDCS-intervensjoner.....	35
2.3	Måleverktøy.....	37
2.3.1	<i>Visual Analogue Scale</i>	37
2.3.2	<i>American College of Rheumatology</i>	37
2.3.3	<i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>	38
2.3.4	<i>Elektroencefalografi</i>	38
2.3.5	<i>Anamnese</i>	41
2.3.6	<i>Bivirkningsskjema</i>	42
2.4	Prosedyre.....	42
2.5	Analyse av datamateriale fra EEG-opptak.....	44
2.5.1	<i>Artefaktkorrigerering</i>	44
2.5.2	<i>Spekteranalyse</i>	44
2.5.3	<i>Beregning av P3 NoGo</i>	45
2.6	Statistiske analyser.....	46
2.6.1	<i>Normalfordeling</i>	46
2.6.2	<i>Ikke-parametriske tester</i>	46
2.6.3	<i>Mann-Whitney U test</i>	47
2.6.4	<i>Friedmans ANOVA</i>	47
2.7	Tematiske analyser av anamneser.....	48
2.8	Oppsummering av bivirkningsskjema.....	48
3.	Resultat.....	48
3.1	Deskriptiv statistikk.....	48
3.1.1	<i>Subjektive mål</i>	48
3.1.2	<i>Nevrale mål</i>	49
3.2	Subjektiv effekt av tDCS.....	50
3.2.1	<i>Gruppeforskjell i subjektivt rapporterte mål</i>	50
3.2.2	<i>Effektvarighet målt ved subjektive mål</i>	53
3.3	Nevral effekt av tDCS.....	54
3.3.1	<i>Gruppeforskjell i nevralt dysfunksjon</i>	54
3.3.2	<i>Effektvarighet målt ved nevralt dysfunksjoner</i>	55
3.4	Gjentakende temaer fra anamneser.....	55
3.5	Rapporterte bivirkninger.....	55
4.	Diskusjon.....	56

4.1 Tolkning av resultat	56
4.1.1 Observerbare tendenser	57
4.1.2 Ustabilitet i ACR-skåre	59
4.1.3 Nevrale biomarkører for oppmerksomhet vekk fra smerte	61
4.1.4 Forstyrrende variabler	62
4.1.5 Bivirkninger	62
4.2 Begrensninger	63
4.2.1 Deltakere og eksklusjonskriterier	63
4.2.2 Forskningsdesign	64
4.2.3 Spørreskjemaenes validitet	66
4.2.4 Validitet ved EEG	67
4.2.5 Valg av analysemetoder	68
4.3 Implikasjoner for videre forskning	69
5. Konklusjon	71
Referanser	72
Appendiks	92

Liste over forkortelser

ACR	American College of Rheumatology
AS	Antinociceptive System
CEN	Central Executive Network
CNS	Sentralnervesystemet
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex
DMN	Default Mode Network
DPC	Dynamic Pain Connectome
EEG	Electroencefalografi
ERP	Event-related potential
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
FK	Funksjonell konnektivitet
ICA	Independent Component Analysis
ISO	Infra-slow oscillasjoner
M1	Primære Motor Korteks
PAG	Periaqueductal gray
PCC	Posterior cingulate
PM	Pain matrix
qEEG	Kvantitativ Electroencefalografi
S1	Primære Somatosensorisk Korteks
SN	Saliency Network
SS	Symptom Severity
TCD	Thalamokortikal dysrytmi
tDCS	Transkraniell likestrømstimulering
VAS	Visual Analogue Scale
VCPT	Visual Continuous Performance test
WPI	Widespread Pain Index
ØÅ	Øynene åpne
ØL	Øynene lukket

1. Introduksjon

Folkehelse rapporten opplyser at omtrent 30% av den voksne norske befolkningen opplever langvarige smerter, definert ved varighet på over tre måneder (Steingrimsdottir mfl., 2023). Dette inkluderer blant annet mennesker med kroniske smerter og fibromyalgi. Ifølge Sarzi-Puttini (2020) diagnostiseres om lag 2,7% av verdens befolkning med fibromyalgi. Etersom symptomer ved fibromyalgi overlapper med andre lidelser og årsakene til smertetilstanden er diffuse (White & Harth, 2001), oppleves ofte diagnostiseringsprosessen som krevende for pasienter (Choy mfl., 2010). Davis og kollegaer (2018) peker på at manglende forståelse av fibromyalgi fører til mangel på suksessfull behandling. Det benyttes per i dag en rekke håndteringsrettede behandlingsmetoder, som f.eks. smertestillende medikamenter og livsstilsendringer, fremfor remisjonsrettede behandlingsmetoder (Davis mfl., 2018).

Den neurologiske forståelsen av fibromyalgi og kroniske uforklarte smerter hevder at smertene skyldes dysfunksjoner i sentralnervesystemet (Clauw mfl., 2011; Ploner mfl., 2017), ved at smerte kaprer oppmerksomheten fra andre nevralt nettverk (Moore mfl., 2012; Moriarty mfl., 2011; Jiang mfl., 2016). På grunnlag av denne forståelsen er transkranieell likestrømstimulering (tDCS) blitt foreslått som mulig behandlingsmetode (Lloyd mfl., 2020). Noen studier har vist signifikant effekt av tDCS mot subjektiv smerte, depresjon og fungering relatert til fibromyalgi, men effekten varierer (Cheng mfl., 2023). I denne studien akter vi å videre undersøke en behandlende intervensjon med tDCS for det neurologiske avviket og subjektivt opplevd smerte hos fibromyalgipasienter. Studien vil være dobbeltblindet, randomisert og kontrollert, og det vil bli benyttet selvrapportering og elektrofysiologiske måleverktøy.

1.1 Fibromyalgi

Fibromyalgi er et syndrom som hovedsakelig defineres av utbredt kronisk smerte (Sarzi-Puttini, 2020). Clauw (2014) foreslår at fibromyalgi kan forstås som en “sentralisert smertetilstand” (s. 1548), med et fokus på nervesystemets feilaktige amplifikasjon av smerte. Fibromyalgi karakteriseres også av en rekke mer eller mindre kroniske symptomer; deriblant ofte utbredt kronisk muskuloskeletal smerte, men også en rekke andre symptomer som søvnproblematikk, utslitthet, samt somatiske symptomer og kognitive symptomer som kognitiv fatigue, med mer. (Clauw, 2014; Bair & Krebs, 2020; Häuser mfl., 2015; Wolfe mfl., 2011). Det estimeres at et sted mellom 0.7-9.3% av verdens befolkning lider av fibromyalgi, der de fleste er kvinner (Clauw, 2014; Queiroz, 2013; Sarzi-Puttini mfl., 2020). Om lag er det en prevalens på gjennomsnittlig 2.7% på verdensbasis (Sarzi-Puttini, 2020). I tillegg til å være

kvinne, finnes en rekke andre faktorer for å mer sannsynlig utvikle syndromet; å være i aldersgruppen 30-50 eller 50+, å ha lavere utdanning og sosioøkonomisk status, samt overvekt hos kvinner (Queiroz, 2013).

Fibromyalgi er assosiert med en rekke komorbide tilstander og diagnoser, der irritabel tarm syndrom, hodepine, angst, posttraumatisk stresslidelse, stemningslidelser (hovedsakelig depresjon), hypertensjon og hjertesykdom, ryggproblemer, kronisk fatigue syndrom, uspesifiserte brystmerter, med mer, er de vanligste å finne (Haviland mfl., 2011; Weir mfl., 2006; Queiroz, 2013). Fibromyalgi har i lang tid blitt ansett som en diffus klinisk tilstand med betydelig overlapp til andre lignende syndromer og tilstander, og som følger har fibromyalgi mottatt kritikk og skepsis (Aaron & Buchwald, 2001; White & Harth, 2001).

Fibromyalgi har en betydelig innvirkning på livskvaliteten. Arnold og kollegaer (2008) identifiserte følgende vanskeligheter i en kvalitativ studie: smerte, søvnproblematikk, fatigue, depresjon, angst, kognitive vansker (nedsatt hukommelse og konsentrasjon). Disse vanskene påvirker livet til pasienten, der det fremkommer eksempelvis økt sosial isolasjon og interpersonlig problematikk, samt reduksjon av daglige aktiviteter, fritidsaktiviteter, fysisk aktivitet, og utdannings- og karriererelaterte aktiviteter (Arnold mfl., 2008). Veien til hjelp er vanskelig for pasienter som lider av syndromet, der mange opplever en lang diagnostisk prosess som varer gjennomsnittlig 11.1 måneder, og tiden mellom første legebesøk og mottakelse av diagnosen var gjennomsnittlig 2.3 år (Choy mfl., 2010). Videre gikk pasientene til gjennomsnittlig 3.7 forskjellige helsearbeidere før de fikk diagnosen (Choy mfl., 2010).

1.1.1 Historikk

Historisk sett har fibromyalgi blitt ansett som et diagnostisk diffust syndrom helt siden begynnelsen av diagnosens konseptualisering (Inanici & Yunus, 2004; White & Harth, 2001). Muskel- og skjelettsmerter har blitt beskrevet av leger siden det 16. århundre, og har blitt differensiert i subkategorier i løpet av 18. og 19. hundretallet (Inanici & Yunus, 2004). Gjennom denne tiden har fibromyalgilignende symptomer blitt beskrevet under en rekke fagterminologier, helt frem til 1904 da den britiske nevrologen Sir William Gowers foreslo betegnelsen “fibrositis” for somatiske og kognitive fibromyalgi-relaterte symptomer som han feilaktig antok å være grunnet smertefulle inflammete muskler i et avgrenset område (White & Harth, 2001, s. 320; Inanici & Yunus, 2004). Først i 1972 ble det karakteristiske diagnostiske bildet på fibrositis beskrevet av Smythe, der det ble vektlagt en utbredt smertetilstand i flere sensitive punkter, definert av Borchers og Gershwin, (2015, s. 101) “anatomic sites that exhibit excessive tenderness upon palpation”, i tillegg til fatigue, søvnproblematikk og emosjonell engstelse (Inanici & Yunus, 2004). I senere tid ble

fibrositisbetegnelsen byttet ut med fibromyalgi (Inanici & Yunus, 2004). I 1990 ble mange av Smythes (1972, i Inanici & Yunus, 2004) grunnleggende trekk ved fibrositis del av American College of Rheumatology sine (ACR) diagnostiske kriterier for fibromyalgi syndrom - der fokuset lå på utbredt smerte, i tillegg til sensitive punkter på kroppen (White & Harth, 2001; Wolfe mfl., 1990, s. 169-171). Året etter utarbeidet Burckhardt og kollegaer (1991) et reliabelt og valid selvrappoteringskjema for oversikt over fibromyalgi symptomer og daglig fungering. I nyere tid har fibromyalgi inkludert i World Health Organization sin ICD-11, ikke som en egen diagnostisk kategori, men heller inkludert i MG30.01 - kronisk utbredt smerte, en underkategori av MG30 - primær kronisk smerte (Treede, 2022). Fibromyalgis plassering i en samlekategori der kronisk smerte er fellesnevneren kan tolkes til å reflektere en pågående usikkerhet rundt hvordan man bør forstå tilstanden, utover det åpenbare smertesymptomet. Etersom tidligere symptomfokuseret forskning har vist seg subjektiv, overlappende og dermed helhetlig diffus (White & Harth, 2001; Aaron & Buchwald, 2001; Clauw, 2014; Borchers & Gershwin, 2015), kan det tenkes at å konseptualisere fibromyalgi på annet grunnlag enn symptomer vil være fruktbart. Aaron og Buchwald (2001) peker til at økt forståelse for nevrologisk endring i f.eks. smertesensitivitet vil være nyttig for å kunne forstå både overlapp og differensiering av tilstandene. Inanici og Yunus (2004) fremhever påfølgende forskning på sentral sensitisering av nervesystemet som et stort steg fremover i veien mot å forstå syndromet.

1.1.2 Etiologi

Etiologien til fibromyalgi er i stor grad ukjent (Arnold mfl., 2013). Ingen validerte biomarkører finnes og dermed diagnostiseres tilstanden hovedsakelig basert på symptomer (D'Agnelli mfl., 2019; Bellato mfl., 2012). Noen pasienter kan beskrive konkrete episoder der symptomene startet, eksempelvis tilknyttet en traumatisk situasjon, mens andre opplever en lengre smertehistorie (Choy mfl., 2010). Al-Allaf og kollegaer (2002) fant at 39% av fibromyalgi pasienter opplevde et fysisk traume innen 6 måneder før symptomene oppstod, sammenlignet med 24% hos kontrollpasienter. Andre faktorer i omgivelsene som kan spille en rolle kan eksempelvis være fysisk traume og smerte i tidlig alder, samt psykososiale stressorer (D'Agnelli mfl., 2019). D'Agnelli og kollegaer (2019) henviser til studier som viser at uheldige opplevelser i tidlig alder som for tidlig fødsel, fysisk og/eller seksuell mishandling, og andre former for stress kan modulere smertesensitivitet og stress-responser i voksen alder.

Videre, har en genomstudie av 116 familier, hvor flere familiemedlemmer har fibromyalgi, funnet en 13.6% økning i risiko for utviklingen av fibromyalgi blant førsteleddslektninger av fibromyalgi pasienter (Arnold mfl., 2013). Oppsummerende skriver

Bellato og kollegaer (2012) at de viktigste genene som har blitt forsket på er de som assosieres med neurotransmittere. Noen kandidatgener viser seg involvert i sentral sensitisering og forstyrrelse i HPA-aksen (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) (D'Agnelli mfl., 2019). Buskila og kollegaer (2007) skriver at det kan tenkes at sannsynligheten for å utvikle fibromyalgi økes dersom noen med en genetisk predisposisjon for fibromyalgi blir utsatt for stressorer i omgivelsene (s. 67). Epigenetisk modulasjon kan være en relevant faktor i utviklingen av fibromyalgi (D'Agnelli mfl., 2019). Til oppsummering kan det vises til Perrot (2019), som påpeker at fibromyalgi kan forstås som et resultat av mange etiologiske faktorer, og at det dermed er vanskelig å plassere syndromet i en etiologisk modell som dekker alle mulige symptomer assosiert med det.

Ettersom fibromyalgi fremstår som diffus og heterogen, har syndromet hovedsakelig blitt forstått i kontekst av symptomer - eksempelvis kriteriene fra American College of Rheumatology (Wolfe mfl., 2010; Davis mfl., 2018; Sarzi-Puttini, 2020). Nylig har forskere vurdert hvorvidt det er bedre å konseptualisere fibromyalgi som et kontinuum av kronisitet og subkategorier av symptomer (Davis mfl., 2018). Perrot (2019) foreslår at fibromyalgi bør forstås som en egen fysiologisk tilstand, og at det er mindre viktig å se fibromyalgi i kontekst av den tradisjonelle forståelsen av en sykdom som et nærliggende mekanistisk forhold mellom etiologisk utslag og symptom. Som alternativ, presenterer Perrot (2019) en forståelse av fibromyalgi som en helhetlig feilkobling mellom kropp og hjerne i persepsjon av nociplastisk smerte; som beskrevet av Woolf (2010), og Fitzcharles og kollegaer (2021). Å anse fibromyalgi som en dysfunksjon i sentralnervesystemet kan hjelpe til å forklare hovedsymptomet kronisk utbredt smerte, samt en rekke andre symptomer som påvirkes av sensitivitet til innkommende stimuli (Clauw mfl., 2011). Inanici og Yunus (2004) har fremhevet sentral sensitisering, og Aaron og Buchwald (2001) har fremhevet neurologisk forandring i smertesensitivitet som alternativer for bedret forståelse av fibromyalgi. Økende forskningsgrunnlag tilsier at både afferente bottom-up smertebaner i ryggmargen og top-down efferente regulerende/inhiberende nettverk opptrer maladaptivt, og at de sammen skaper en plastisk forsterkning av smerte (Clauw mfl., 2011; Fregni & Pascual-Leone, 2007). Hos fibromyalgi pasienter ser vi en økt mengde av neurotransmittere i cerebrospinalvæske som fasiliterer eksitatorisk for innkommende nociseptiv stimuli (substans P, glutamat og nervevekstfaktorer), samt en reduksjon av inhibitoriske baner og neurotransmittere i cerebrospinalvæske som inhiberer nociseptiv stimuli; noradrenalin, serotonin og dopamin (Clauw mfl., 2011). Til sammen, leder alle disse faktorene til en amplifikasjon av nociplastisk smerte, allodyni og hyperalgesi (Clauw mfl., 2011).

1.1.3 Behandling

Ettersom fibromyalgi karakteriseres av kronisitet, er det dermed ingen kjente måter å oppnå full sykdomsremisjon på (Bair & Krebs, 2020). Behandling av fibromyalgi fokuserer heller på pasientedukasjon, holistiske valg av farmakologiske og ikke-farmakologiske intervensjoner for håndtering av symptomer, samt promotering av sunn livsstil og behandling av eventuelle komorbide lidelser (Macfarlane mfl., 2017; Sarzi-Puttini mfl., 2020). The European League Against Rheumatism (EULAR) har sammenfattet evidensbaserte anbefalinger for håndtering av syndromet, der det vektlegges pasientedukasjon, fysioterapi og fysisk aktivitet som førstelinje, mens en rekke alternative behandlingsformer kan kombineres som en individualisert behandling dersom førstelinjen ikke håndterer symptomene godt nok (Macfarlane mfl., 2017). The European League Against Rheumatism sine anbefalinger fremhever kognitiv atferdsterapi for psykologiske følgesymptomer av fibromyalgi, trening, og farmakologiske behandlinger for større smerter og søvnproblematikk (Macfarlane mfl., 2017). En stor andel pasienter opplever at symptomene ikke kan håndteres tilstrekkelig av dagens anbefalte farmakologiske og ikke-farmakologiske behandling (Choy mfl., 2010). 35% av pasientene rapporterer misnøye med behandling av kronisk utbredt smerte, som er merkverdig ettersom kronisk utbredt smerte fremstår som hovedproblematikken i fibromyalgi (Choy mfl., 2010; Sarzi-Puttini, 2020). Som forskningen peker til, blir det dermed en prioritet å søke til bedre måter å behandle syndromet på, slik at flere pasienter kan unngå kronisiteten som ofte assosieres med syndromet, oppleve varig symptomremisjon og dermed oppnå bedre livskvalitet enn dagens behandlingsintervensjoner kan tilby. Borchers og Gershwin (2015) fremhever at behandling for fibromyalgi burde involvere et fokus på at syndromet ikke er en livstruende lidelse og at det dermed trengs et positivt blikk på tilstanden, med støtte, edukasjon, fysioterapi, trening og næring. I tillegg burde leger unngå at pasientene blir overmedisinert, som i seg selv kan forårsake betydelige bivirkninger (Borchers & Gershwin, 2015).

1.2 Smerte

Smerte er en nødvendig del av livet. I prinsipp opptrer smerte som et varselsignal ved skade eller fare for skade i omgivelsene våre, ved å fange oppmerksomheten, vekke følelsene, og oppfordre oss til å handle på et beskyttende vis (Woolf, 2010). Den Internasjonale Assosiasjonen for Studiet av Smerte (IASP) definerer smerte slik: “an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage” (Raja mfl., 2020, s. 1977). Woolf (2010) beskriver forskjellige typer smerte; der *nociceptiv* smerte tilsier et faresignal for sansingen av farlige (oversatt fra engelsk:

noxious) stimuli som kan lede til skade, til forskjell fra inflammatorisk smerte som kommer av smertesensitivitet under reparasjon av skadet vev. Smerte kommuniseres til hjernen via den afferente smertebanen (Freberg, 2018).

1.2.1 Den afferente smertebanen

Den afferente smertebanen bærer nociceptiv informasjon fra ytre nociseptorer, eksempelvis frie nerveendinger i hudoverflaten (Almeida mfl., 2004; Steeds, 2009), på afferent vis innover i det sentrale nervesystemet (Freberg, 2018). Nevronal aktivitet i nociseptorer iverksettes normalt av mekanisk, termisk eller kjemisk stimuli mot nociseptive nevrone (Almeida mfl., 2004; Steeds, 2009; Freberg, 2018). Nociseptorisk aktivitet bærer signalet gjennom smertefibre inn gjennom aksoner i dorsalerøttene til substantia gelatinosa i ryggmargen, gjennom kontralateral spinothalamisk bane (Freberg, 2018). I substantia gelatinosa møter det nociseptive signalet på efferente smerteregulerende signaler. Derfra følger det nociseptive signalet den spinothalamiske banen opp anterolateral hvit materie i ryggraden til hjernestammen og videre opp til thalamus, der de møter efferente smerteregulerende baner. Fra thalamus fortsetter afferente smertebaner til somatosensorisk korteks, til prefrontale områder og til anterior cingulate korteks, der det behandles forventning til smerte og emosjonelle assosiasjoner til smerte (Freberg, 2018; Steeds, 2009).

1.2.2 Efferent regulering av smerte

Smerte har historisk blitt forstått som en respons på skade i form av nevralt signaler fra nerver knyttet til det skadede kroppslige vevet mot hjernen på et bottom-up vis, uten noen møtende kommunikasjon fra kognitive prosesser i hjernen (Kucyi & Davis, 2015; Loeser & Melzack, 1999). Derimot har det i senere tid blitt avdekket et bidireksjonalt forhold mellom afferente bottom-up nociseptive signaler og top-down efferente kognitive regulerende signaler (Woolf, 2011; Boly mfl., 2007; Freberg, 2018). Top-down nevralt prosessering kan defineres som «...the signaling that occurs along outward pathways in the neocortex in relation to sensory or motor events» (Bressler & Richter, 2015, s. 62). Bressler og Richter (2015) beskriver en hierarkisk konseptualisering av nevralt aktivitet i hjernen, der den øvre del av hierarkiet består av mer abstrakte og assosiative nettverk som fyrer efferent (top-down) mot afferent (bottom-up) firing fra sensoriske nettverk. Top-down nevralt aktivitet kan påvirke smerteperspeksjon ved å kombinere innkommende smertestimuli med andre kontekstuelle faktorer – eksempelvis emosjon, personlighet, kognisjon, motivasjon eller oppmerksomhet (Clauw mfl., 2011; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Ploner mfl., 2010; Ploner mfl., 2017; Kucyi & Davis, 2015; Saavedra mfl., 2014; Woolf, 2010). Etersom smerte er tidsavgrenset til en objektiv skade (Raja mfl., 2020; Woolf, 2010), vil den påfølgende subjektive

smertepersepsjon være et resultat av en fleksibel prosess som integrerer flere nettverk i spredte hjernedeler i tidsavgrensede episoder (Ploner mfl., 2017).

1.2.3 Den efferente smertebanen

Den efferente smertebanen bærer smerteregulerende informasjon fra mange kortikale områder, samt thalamus, hypothalamus og amygdala ned til periaqueductal grey (PAG) i midthjernen, der efferente smerteregulerende signaler møter og modulerer afferente nociseptive signaler (Freberg, 2018). Studier har vist at både elektrisk stimulering og morfininjeksjoner fremkaller analgesisk effekt i PAG (Freberg, 2018; Steeds, 2009). Efferent regulering av smerte fortsetter fra PAG ned til raphe nuclei i medulla, og videre ned til substantia gelatinosa i ryggmargen, der tidligere nevnte modulering av afferente baner finner sted (Freberg, 2018). Lignende PAG, vil stimulering av nucleus raphe magnus av raphe nuclei produsere analgesisk effekt (Steeds, 2009).

1.2.4 Patologisk smerte

Woolf (2010) betegner en tredje type smerte, patologisk smerte, som ikke oppstår som et beskyttende verktøy. Patologisk smerte oppstår enten som nevropatisk smerte (et resultat av skade i nervesystemet - eksempelvis en nevralt lesjon), eller som dysfunksjonell smerte (et resultat av dysfunksjonalitet i nervesystemet der smerte oppstår uten nevralt lesjon, inflammasjon, eller annen skade) (Woolf, 2010). Nylig har dysfunksjonell smerte fått navnet *nociplastisk smerte* og kan defineres som: “pain arising from the altered function of the pain-related sensory pathways in the periphery and CNS, causing increased sensitivity” (Fitzcharles mfl., 2021, s. 397). Slik endret funksjon i nervesystemet kan omfatte en rekke faktorer som leder til maladaptiv regulering av smerte, eksempelvis allodyni, definert som: “a heightened sensitivity to stimuli that are not normally painful” (Clauw mfl., 2011, s. 907), og/eller hyperalgesi, definert som: “an increased response to painful stimuli” (Clauw mfl., 2011, s. 907). Nociplastisk smerte forstås som et resultat av maladaptiv smertemodulering, eksempelvis ved sentral sensitisering, som refererer til bruk-avhengig plastiske sensitiseringsendringer i nociseptorer i ryggraden etter skade som leder til økt smertesensitivitet (Fitzcharles mfl., 2021; Woolf, 2011). Woolf (2010) beskriver sentral sensitisering som en representasjon for frakobling mellom nociseptiv smertesignalisering og farlige stimuli. Nociplastisk smerte kan være utbredt i kroppen og er relatert til en rekke andre symptomer som kan relateres til sentralnervesystemet; eksempelvis fatigue, og søvn- og kognisjonsproblematikk (Fitzcharles mfl., 2021). Nociplastisk smerte kan opptre selvstendig, eller sees som et symptom i en rekke diagnoser, deriblant fibromyalgi (Woolf, 2011; Fitzcharles mfl., 2021).

1.3 The Dynamic Pain Connectome

Ettersom smerte er fremtredende og kaprer oppmerksomheten, har det blitt plassert fokus på oppmerksomhet som en mulig modulerende faktor ved smerte (Kucyi & Davis, 2015). Eksempelvis kan top-down prosessering modulere fremtredelse av visse aspekter ved innkommende (bottom-up) sensorisk informasjon for å bestemme oppmerksomhetens retning (Bressler & Richter, 2015). Boly og kollegaer (2007) demonstrerte at økt pre-stimulus nevralt aktivitet i hjernedeler som assosieres med ekstern oppmerksomhet korrelerte med subjektiv evne til å oppfatte smerte induisert via en laser. The Dynamic Pain Connectome (DPC) er et eksempel som demonstrerer hvordan subjektiv smerteperspsjon interagerer med oppmerksomhet gjennom tidsavgrenset dynamisk funksjonell konnektivitet mellom spredte nettverk (Kucyi & Davis, 2015; Ploner mfl., 2017). DPC tar utgangspunkt i funksjonell konnektivitet (FK, oversatt fra engelsk: functional connectivity); at spredte hjernenettverk spontant sammenfatter deres aktivitet i tid, og at slik korrelasjonell aktivitet kan si noe om nettverkens funksjon i forhold til hverandre (Kucyi & Davis, 2015, s. 87).

Kucyi og Davis (2015, p. 86) definerer DPC slik: «the spatiotemporal signature of brain network communication that represents the integration of all cognitive, affective, and sensorimotor aspects of pain». DPC tar utgangspunkt i FK (Kucyi & Davis, 2015). Ettersom FK nettverk i hjernen kan påvirke tilbøyelighet til smerteperspsjon (Ploner mfl., 2010), representerer DPC et forsøk på å etablere et helhetlig dynamisk FK nettverk for modulering av smerteperspsjon (Kucyi & Davis, 2015). DPC deles inn i tre deler; 1 - salience network (SN), 2 - default mode network (DMN), og 3 - antinociceptive system (AS); der firing i SN-relaterte regioner assosieres med oppmerksomhet mot ekstern stimuli - eksempelvis smerte, firing i DMN-relaterte regioner assosieres med det motsatte av SN - uoppmerksom hvile, mens firing i AS-relaterte regioner assosieres med kontrollert oppmerksomhet, styrt enten mot tankeflyt eller smerte avhengig av individuelle forskjeller i evne til å ignorere smerte (Kucyi & Davis, 2015).

1.4 Oscillasjoner

Hjernerytmer, eller oscillasjoner, kan defineres som “rhythmic fluctuations of neural mass signals recorded by local field potentials (LFPs)” (Ploner mfl., 2017, s. 101). Større nettverk av utsprede hjerneområder i neokorteks koordinerer sin nevralt firing i bestemte oscillasjonsfrekvenser, som tillater dem å kommunisere i bestemte tidsavgrensede vinduer (Bressler & Richter, 2015). Med andre ord baserer målinger med electroencefalografi (EEG) seg på å lese større konsentrasjoner av elektrisk aktivitet som beveger seg i rytmiske mønstre gjennom hjernedeler, der deler som ligger nærme overflaten (eks. korteks) har større

innflytelse på EEG-målinger enn dypere hjernedeler (Teplan, 2002). Moderne EEG-målinger måler flere rytmer i en rekke segmenterte frekvensbånd: delta – 0.5-3.5 Hz, theta – 4-7 Hz, alfa – 8-12 Hz, beta – 13-30 Hz, gamma - >30 Hz (Engel & Fries, 2010).

Oscillatorisk aktivitet i en del av hjernen kan synkronisere seg med oscillatorisk aktivitet av samme frekvens i en helt annen del av hjernen (Ploner mfl., 2017; Karakaş & Barry, 2017). Nevrale oscillasjoner i forskjellige frekvenser i forskjellige hjernedeler assosieres med en rekke forskjellige kognitive prosesser; og at en oscillasjons frekvens, tidsintervall, og plassering i hjernen, samt koherens (eller mangel derpå) i tid, frekvens eller plassering med andre oscillasjoner, kan fortelle oss noe om hvilke kognitive prosesser hjernen tar i bruk (Herrmann mfl., 2016; Karakaş & Barry, 2017). Med andre ord, er oscillasjoner et verktøy hjernen bruker til å temporalt adskille og koordinere nevralt aktivitet (Engel & Fries, 2010) og representerer en konkret del av funksjonell konnektivitet, som vi ser eksempelvis i DPC (Kucyi & Davis, 2015).

1.4.1 Funksjonell betydning av oscillasjoner i adskilte frekvensbånd

En oscillasjon i et av de forskjellige frekvensbåndene har blitt assosiert med nesten alle kognitive prosesser, og dermed anses oscillatorisk aktivitet som en del av kognisjon (Herrmann mfl., 2016). Eksakt hvilken rolle oscillasjonene spiller i kognisjon er omdiskutert, men ettersom det finnes mange flere kognitive prosesser enn det gjør segmenterte frekvensbånd, er det sannsynlig at en oscillasjons rolle i en kognitiv handling kommer an på en rekke tilleggsfaktorer som plassering i hjernen, tilhørende frekvensbånd, og forhold til andre oscillasjoner (Herrmann mfl., 2016). I tillegg, har det blitt demonstrert individuelle forskjeller i hvilken kognitiv funksjon som assosieres med hvilket frekvensbånd (Kim & Davis, 2021).

Det er utfordrende å differensiere betydningen av de forskjellige frekvensene ettersom enhver tolkning må sees i kontekst av en stor variasjon av kognitive, perseptuelle og atferdsmessige begivenheter som de kan assosieres med (Ploner mfl., 2017; Karakaş & Barry, 2017). Ved tolkning av hvilken rolle oscillatorisk aktivitet i forskjellige frekvenser kan spille i hjernefunksjoner, må man trå med forsiktighet ettersom det ikke finnes en en-til-en korrespondanse mellom frekvens og funksjon (Ploner mfl., 2017; Herrmann mfl., 2016). Karakaş og Barry (2017, s. 340) differensierer to typer multiplisitet mellom funksjon og oscillasjon, der 1) et avgrenset frekvensbånd kan være involvert i forskjellige funksjoner, og 2) en kognitiv funksjon kan være representert av flere avgrensede frekvensbånd. Oscillatorisk aktivitet er nyansert og kontekstuell - der en rekke faktorer medspiller i differensieringen av funksjon på tvers av de fem frekvensbåndene (Ploner mfl., 2017; Karakaş & Barry, 2017), og

dermed vil diskusjon av oscillatorisk aktivitet i denne oppgaven være forbeholdt at forholdet mellom oscillasjon og funksjon er mer komplekst og nyansert enn fremstilt. Likevel, har replikerte studier observert at noen oscillatoriske frekvensbånd er nærmere assosiert visse kognitive prosesser enn andre (Herrmann mfl., 2016; Engel & Fries, 2010). Se Kim og Davis (2021, tabell 1, s. 546) for en oppsummering av funksjoner som de forskjellige frekvensbåndene assosieres med.

1.5 Nevral dysfunksjon ved fibromyalgi og uforklart kronisk smerte

1.5.1 Avvikende funksjonelle nettverk ved fibromyalgi

Som nevnt, vil smerteopplevelse kapre oppmerksomheten (Kucyi & Davis, 2015; Moore mfl., 2012). Desto mer smerte som forstyrrer, desto mer vil det gå utover kognitiv fungering, deriblant oppmerksomhet, prosesseringshastighet, og arbeidsminne (Moore mfl., 2012; Moriarty mfl., 2011). De nevnte kognitive funksjonene, samt oppgaveutførelse og læring, driftes av det nevralt nettverket central executive network (CEN) (Cao mfl., 2016). Ifølge Jiang mfl. (2016) vil pasienter med kroniske smerter ha overdreven abnormal funksjonell konnektivitet mellom amygdala og CEN, og redusert funksjonell konnektivitet mellom amygdala og DMN. Disse dysfunksjonene så ut til å være sterkere desto sterkere smerter som ble rapportert (Jiang mfl., 2016). Amygdala er en sentral hjernestruktur i SN (Seeley, 2019). SN regulerer aktivitet ved andre nettverk og bytter vekselvis mellom CEN og DMN (Goulden mfl., 2014), og anses også som en essensiell del av DPC (Kucyi & Davis, 2015).

Saavedra og kollegaer (2014) påpeker at selv om M1 ikke direkte er del av det smerterelaterte nettverket i hjernen, spiller M1 fortsatt en stor rolle i inhibering av smertesignalisering. Primær motorkorteks (M1) fremstår med maladaptiv plastisk endring som forsterker afferent nociseptiv stimuli hos pasienter som lider av kronisk smerte (Saavedra mfl., 2014). M1 avviker også hos fibromyalgipasienter (Salerno mfl., 2000; Mhalla mfl., 2010). Ved bruk av ikke-invasiv hjernestimulering av M1 oppnås en analgesisk effekt hos pasientene med fibromyalgi (Villamar mfl., 2013; Saavedra mfl., 2014; Fregni mfl., 2006b). Saavedra og kollegaer (2014) presenterer som hypotese at M1 fungerer som modulator av smertepersepsjon og at M1 hos fibromyalgi pasientene avviker i inhibisjon av innkommende smertestimuli som resultat av en noe ukjent nevroplastisk tilbakekoblingssyklus. Trolig spiller M1 en rolle i forsterkning av smerte gjennom nevralt koblinger til sensoriske integrative sentre i thalamus som videre sammenkobler efferente og afferente smertebaner til ryggmargen, men forskerne tar høyde for at andre hjernedeler er involvert (Saavedra mfl.,

2014). Med andre ord ser det ut til at avvikende aktivitet i smerterelaterte nettverk kan forstyrre funksjon i andre nettverk de deler funksjonelle dynamikker med.

1.5.2 Oscillatoriske avvik ved fibromyalgi

Ved eksperimentelt induisert *langvarig* (oversatt fra engelsk: tonic) smerte, som antatt eksperimentell ekvivalens for kronisk smerte, ble det observert mindre aktivitet i gammabåndet over sensorimotoriske områder, men heller mer i medial prefrontal korteks (Ploner mfl., 2017). Dette kan tyde på at ved langvarig smerte, prosesseres smerte i større grad i samsvar med emosjonelle-motivasjonelle nettverk, og påfølgende prediksjonsfeil av disse nettverkene, heller enn sensomotoriske (Ploner mfl., 2017). Forskning på kronisk smerte observerer abnormal aktivitet i theta-, alfa-, beta- og gammabåndene, især i områder med en afferent nociseptiv bane, og i smerte-relaterte nettverk som SN og DMN (Kim & Davis, 2021; Di Pietro mfl., 2018). Forskning viser avvikende struktur i DPC-nettverk hos pasienter med kronisk smertetilstander sammenlignet med en normalpopulasjon, og Kucyi og Davis (2015) spekulerer hvorvidt kronisk smerte til dels skyldes en avvikende funksjonell konnektivitet i DPC-nettverkene. DPC antas å være ansvarlig for interaksjoner mellom smerte og oppmerksomhet - at spontan og vedvarende oppmerksomhet til smerte kan forsterke funksjonell konnektivitet i de ansvarlige nettverkene som opprettholder smerte-rettet oppmerksomhet (Kucyi & Davis, 2015).

1.5.3 Teoretiske perspektiver på avvik ved fibromyalgi

Forskning har pekt til muligheten for at top-down oscillasjoner spiller et iterativt fortolkende samspill med bottom-up sensorisk informasjon (Bastos mfl., 2015; Mesulam, 2008), i tråd med paradigmet i prediksjonsteori (Bastos mfl., 2020; Kim & Davis, 2021). Innenfor dette paradigmet, har hjernen blitt foreslått som en “prediksjonsmaskin”, der den bruker et opparbeidet minnetemplat av tidligere erfaring til å predikere fremtidig forutsigbare stimuli og dermed optimalisere bruk av tid og ressurser i persepsjonsprosessen (Bastos mfl., 2015; 2020; Kim & Davis, 2021; Ploner mfl., 2017). Dersom en prediksjon av innkommende stimuli er feil, fremstår en prediksjonsfeil som kan føre til korrigerende av fremtidig prediksjon (Ploner mfl., 2017).

Videre, har det blitt foreslått at prediksjonens perseptuelle fortolkning av innkommende stimuli baserer seg på en bias av forventning fra tidligere erfaringer, oppmerksomhet og arbeidshukommelse (Engel mfl., 2001; Bastos mfl., 2015). I tillegg, har det blitt foreslått at oscillatorisk aktivitet fasiliterer for prediksjon av stimuli og sammenligning av prediksjon med reelle stimuli ved å skape temporale vinduer av oscillatorisk funksjonell konnektivitet (Kim & Davis, 2021; Ploner mfl., 2017). Det beskrives

en hierarkisk fordeling av oscillasjonsfrekvenser som er ansvarlige for prediksjon og stimuli; der oscillatorisk aktivitet i beta- og alfabåndene assosieres med top-down prediksjon, mens aktivitet i gammabåndet assosieres med innkommende bottom-up stimuli (Ploner mfl., 2017, s.102; Bastos, mfl., 2015; 2020). Noe forskning støtter forslaget (Kim & Davis, 2021; Engel & Fries, 2010). En større andel studier har etablert at stimulusdrevne sensoriske oppgaver der det antas svakere krav for top-down regulering assosieres med redusert aktivitet i betabånd men økt aktivitet i gammabånd, og en rekke studier foreslår mer betafrekvent aktivitet i oppgaver der det antas at det stilles større krav til top-down regulering (Engel & Fries, 2010). Nylig har ikke-invasiv stimulering av frekvenser i betabåndet (20 Hz) fremkalt stereotype prediksjoner under en eksperimentell persepsjonsoppgave, sammenlignet med stimulering i gammabåndet og sham-stimulering (Draganov mfl., 2023).

Som del av den evolusjonære nytteverdien av smerte, opptrer opplevelsen av smerte som en begivenhet for læring innenfor det Pavlovianske paradigmet (Millecamps, 2007). Å opprettholde et kognitivt skjema som forventer smerte kan øke reaktivitet til å tolke senere tegn til smerte som faktisk smerte (Bayer mfl., 1998). Slik standhaftig og varig assosiativ læring i bl.a. prefrontale områder har blitt foreslått som mulig forklaringsmodell ved kronisk smerte, der utslettelse av læringen ikke finner sted, men heller forsterkes over tid (Millecamps, 2007). Ettersom aktivitet i betabåndet representerer prediksjon av innkommende stimuli (Draganov mfl., 2023) er basert på tidligere kunnskap (Engel mfl., 2001; Bastos mfl., 2015), vil avvikende alfa- og betaaktivitet kunne anses som tegn til at maladaptive minnetemplater får overtaket i den perseptuelle integrasjonsprosessen i møte med nye stimuli. Det er lite skrevet om dette. Det er også lite skrevet om hvorvidt avvikende alfa- og betaaktivitet kan anses som tegn til maladaptive smerteminnetemplater innen smertepersepsjon. Dersom vi antar at avvikende forhøyet alfa- og betaaktivitet kan anses som tegn til maladaptivt sterke smerteminnetemplater som overstyrer stimuli i persepsjonsprosessen, vil den nevrologiske forståelsen av fibromyalgi bli tydeligere.

I tillegg har det blitt foreslått at thalamokortikal dysrytmi (TCD, oversatt fra engelsk: thalamocortical dysrhythmia) i visse kortikale områder korresponderer med opplevde symptomer (Llinás & Steriade, 2006). Dersom dysrytmi oppstår i smerterelaterte nettverk, vil smerte fremkalles (Llinás & Steriade, 2006). Di Pietro og kollegaer (2018) belyser thalamus relatert til persepsjon av smerte, ved å fremheve litteratur som belyser en sammenheng mellom avvikende aktivitet i thalamiske nevroner og smerte, samt assosiasjoner mellom lesjon i somatosensorisk thalamus og smerte. Det har blitt rapportert analgesieffekt og normalisering av oscillatorisk aktivitet etter central lateral thalamotomy for kronisk smerte

(Stern mfl., 2006; Sarnthein mfl., 2006). I tillegg, påpeker Di Pietro og kollegaer (2018) til litteratur som assosierer kronisk nevropatisk smerte med TCD. TCD fremstår dermed i kombinasjon med prediktiv koding som en potensiell forklarende modell på nevrologiske avvik ved fibromyalgi.

1.5.4 Teoretisk rasjonale for denne studien

Det observeres endringer i hjernen hos mennesker med fibromyalgi og kronisk utbredt smerte (Kim & Davis, 2021; Kucyi & Davis, 2015; Ploner mfl., 2017; Jiang mfl., 2016; Saavedra mfl., 2014; Salerno mfl., 2000; Mhalla mfl., 2010; Nordvoll & Bruun, 2021; Skre & Venli, 2022; Eide, 2020; Ingvaldsen, 2019; Stern mfl., 2006). Endringene som observeres hos pasienter med fibromyalgi har ukjent etiologi (Arnold mfl., 2013). Likevel, kan endringene konseptualiseres som en prosess der feilaktige minnetemplater relatert til smerte varer og forsterkes over tid (Millecamps, 2007), kanskje ved at prediksjon av innkommende stimuli, får større makt enn bottom-up stimuli i den perseptuelle prosessen (Ploner mfl., 2017, s.102; Bastos, mfl., 2015; 2020; Kim & Davis, 2021; Engel & Fries, 2010; Draganov mfl., 2023). Etersom endringene kronifiseres, kan det spekuleres at sluttresultatet representeres gjennom en tilstand (Perrot, 2019) av en slags TCD (Vanneste mfl., 2018; Llinás & Steriade, 2006; Di Pietro mfl., 2018), som defineres av kronisk utbredt smerte, der afferent og efferente smertebaner opptrer med avvik som leder til økt persepsjon av smerte; allodyni og hyperalgesi (Clauw mfl., 2011; Fregni & Pascual-Leone, 2007; Inanici & Yunus, 2004; Aaron & Buchwald, 2001). Selv om vi her har oppsummert et forsøk på en forståelse av nevrologiske avvik ved fibromyalgi, har ikke forskningsfeltet, såvidt forfatterne er kjent, opparbeidet en valid teoretisk forståelse av det nevrologiske avviket ved diagnosen. Manglende valid teoretisk rammeverk gjør det vanskelig å operasjonalisere nevrologiske mål på bedring av diagnosen over tid. I kontekst av denne oppgaven, anser vi det helhetlige bildet på nevrologiske avvik ved fibromyalgi som for komplekst for omfanget til denne oppgaven. Dermed akter vi å ikke måle bedring i de nevrologiske avvikene over tid direkte, men heller måle hvorvidt deltakerne bedres over tid i deres evne til å ikke la oppmerksomheten deres kapres av smerte - under hvile og under en kognitivt krevende oppgave.

1.6 Interaksjon mellom smerte og oppmerksomhet

1.6.1 Under hvile

Etersom vi i denne oppgaven søker å videre belyse hvorvidt intervensjon med tDCS kan redusere kronisk smerte hos pasienter med fibromyalgi og uforklart kronisk smerte, tar vi i bruk nevronale mål på bedring av kronisk smerte. Bedring av kronisk smerte kan eksempelvis operasjonaliseres som mindre smerte under hvile, som målt ved at

oppmerksomheten ikke kapres av smerte. Forholdet mellom smerte og oppmerksomhet er komplekst og har et større omfang enn hva denne oppgaven tillater. I kontekst av denne oppgaven, trengs en forenklet modell av forholdet mellom oppmerksomhet og smerte, som tillater for målbare biomarkører ved EEG. Som nevnt tidligere, viser DPC-modellen til forholdet mellom tre nettverk som antas å være fundamentale i persepsjonen av smerte (Kucyi & Davis, 2015). Nærmere forklart, peker Kucyi og Davis (2015) til observasjoner der pre-stimulus variasjon i oppmerksomhet påvirker persepsjonen av stimulusen - eksempelvis smerte, og at slike variasjoner kan relateres til nettverkene SN, DMN og AS. Kucyi og Davis (2017, figur 9, s. 409) fremhever at dersom vedkommende hviler, og dermed ikke er oppmerksom på smertestimuli, vil en slik tilstand relateres til økt aktivisering i DMN, og betydelig mindre aktivisering i SN og AS. Dersom vedkommende retter oppmerksomheten mot smerte, vil det observeres mer aktivitet i SN og AS enn DMN (Kucyi & Davis, 2017, figur 9, s. 409).

DMN består av en rekke hjernedeler; medial prefrontal korteks (mPFC), posterior cingulate korteks (PCC), inferior parietal korteks (IPC) og precuneus (Alshelh mfl., 2018). Ifølge modellen til Kucyi og Davis (2015; 2017) vil DMN aktiveres i større grad når man er i hvile, uoppmerksom på stimuli - eksempelvis smerte. DMN-aktivitet assosieres heller med internt rettet kognisjon som tankeflyt, selvprosessering eller spontan tankegang (Compton mfl., 2019; Alshelh mfl., 2018). Når hjernen antas å iverksette en kognitiv prosess som stiller krav til ekstern oppmerksomhet, og når det observeres aktivisering av sensoriske kortikale områder, observeres mindre grad av aktivitet i DMN (Mo mfl., 2013). DMN har dermed relevans for denne oppgaven, ettersom det å observere aktivitet i DMN kan anses som en biomarkør som assosieres med det å ikke være oppmerksom mot ytre smertestimuli (Kucyi & Davis, 2015; 2017), men heller det å la tankene vandre (Compton mfl., 2019).

Når øynene lukkes, observeres det at SN iverksetter et bytte fra FK med visuelle nettverk, til FK med DMN (Han mfl., 2023). Ved lukkede øyne, observeres det også en posterior (for eksempel i visuelle områder i occipital korteks) økning i oscillatorisk aktivitet i alfabåndet (Clayton mfl., 2018). Denne observasjonen er tydelig etablert i forskning og har primært blitt assosiert med frakobling av oppmerksomheten til visuelle stimuli, der styrke (oversatt fra engelsk: power) av alfa økes i visuelle hjerneområder ved fravær av ekstern visuell oppmerksomhet og reduseres ved oppmerksomhet mot visuelle stimuli (Clayton mfl., 2018). Oscillatorisk aktivitet i alfabånd har blitt observert med et omvendt forhold med kortikal eksitabilitet (eksempelvis i occipital korteks), og har dermed blitt tolket som en biomarkør for aktiv inhibering av områder / strukturer som ikke er av relevans for nåværende

kognitiv oppgave (Mo mfl., 2013; Herrmann mfl., 2016; Clayton mfl., 2018). Med andre ord spiller oscillatorisk aktivitet i alfabåndet en aktiv rolle i moduleringen av nettverk ved å forårsake inhibisjon (Sadaghiani & Kleinschmidt, 2016; Clayton mfl., 2018).

Ettersom aktivering i DMN er sammenlignbart med aktivitet i alfabånd, har det blitt foreslått en korrelasjon mellom dem (Mo mfl., 2013). To kjernedeler av DMN, PCC og precuneus (Alshelh mfl., 2018), plasseres nærmere posterior hjerneoverflate, og oscillatorisk aktivitet i alfabånd observeres i occipitale områder under hvile med øynene lukket (ØL) (Clayton mfl., 2018). Er det da mulig å skissere et forhold mellom oscillatorisk aktivitet i alfabånd og DMN, der posterior (“occipital”) oscillatorisk aktivitet i alfabånd under ØL-opptak kan brukes som en indikator på DMN-aktivering spesifikt, og dermed få et konkret EEG-mål på oppmerksomhet fraværende fra stimuli som smerte? Forskning på forholdet mellom aktivitet i alfafrekvens og DMN har produsert vekslende resultater (Compton mfl., 2019; Mo mfl., 2013). Mo og kollegaer (2013) påpeker i sin artikkel at mesteparten av studier som tolker en sammenheng mellom DMN og alfafrekvent aktivitet tar utgangspunkt i ØL-opptak. I sin studie fant Mo og kollegaer (2013) kun en korrelasjon mellom alfafrekvent oscillatorisk aktivitet og aktivering i DMN under opptak med øynene åpne (ØÅ), men ikke under ØL-opptak. Forskerne fremhever en mulig tolkning av resultatene; der det kan være at sterkere alfaaktivitet under ØÅ-opptak oppnevnes for å inhibere visuelle stimuli, og la DMN-relaterte mentale prosesser forbli uforstyrret - samt at slik inhibisjon da ikke kreves under ØL-opptak, grunnet manglende konkurrerende visuelle stimuli (Mo mfl., 2013). Forholdet mellom alfa og DMN blir videre komplisert av at det finnes flere prosesser i hjernen enn det gjør frekvensbånd, og det er dermed vanskelig å tolke hvilken funksjonell prosess en oscillasjon hovedsakelig involveres med i en gitt kontekst. I tillegg til å ha rollen som inhibitor av sensorisk prosessering, har alfarytmen også blitt assosiert med prediksjon, kommunikasjon, og stabilisering (Clayton mfl., 2018).

Det har blitt observert en assosiasjon mellom aktivitet i hvilerelaterte nettverk og infra-slow oscillatorisk aktivitet (Hiltunen mfl., 2014). Infra-slow oscillasjoner (ISO) finnes utenfor de konvensjonelle frekvensbåndene introdusert i seksjon 1.5, og kan defineres som “brain electrical rhythm with maximal spectral power in the frequencies from 0.01 Hz to 0.1 Hz” (Watson, 2018, s. 1). Hiltunen og kollegaer (2014) observerte at spontan ISO- og BOLD-aktivitet under ØL-opptak korrelerer og overlapper med hverandre i spesifikke hvilerelaterte nettverk; herunder en korrelasjonskoeffisient på 0.26 for DMN (PCC). Infra-slow oscillatorisk aktivitet kan ikke måles med vårt EEG-utstyr. Likevel anser vi det som mulig å måle aktivitet i DMN indirekte, ettersom det eksisterer et forhold mellom ISO og kjappere oscillasjoner

mellom 1 - 40 Hz (Monto mfl., 2008). Især gjelder dette for alfa og gammabånd (Mantini mfl., 2007 i Ploner mfl., 2017, box 1). Det vil dermed gagne denne oppgaven å finne frem til et spesifikt frekvensbånd som best demonstrerer ISO innad DMN, og dermed kan representere et konkret mål på DMN-aktivering. Å finne et spesifikt frekvensbånd som kan representere DMN er vanskelig å forestille seg, ettersom antakelsen at et frekvensbånd representerer ett funksjonelt nettverk er usannsynlig (Mantini mfl., 2007). Selv individuelle nevroner kan oscillere i forskjellige frekvensbånd og forskjellige frekvensbånd kan både konkurrere og interagere innad samme strukturelle område (Mantini mfl., 2007). Likevel er det verdt å forsøke å finne frem til et bånd som best oppsummerer DMN-aktivering, ettersom vi trenger et forenklet mål på oppmerksomhet bort fra smerte under ØL hvile.

Det har blitt observert et koherent forhold mellom ISO og høyt gammabånd (65-100 Hz) i DMN (Ko mfl., 2011). Dette forholdet kan vi ikke måle i denne oppgaven fordi EEG-utstyret vi har brukt kun tillater et begrenset spekter av frekvensbånd. Foster og Parvizi (2012) fant et forhold mellom ISO og thetabånd i posterior DMN (definert her som posteromedial korteks) under ØL hvile, samt en kryssfrekvent modulering av høy gammabånd (70-180 Hz) gjennom thetabånd. Det observeres her at thetafrekvent aktivitet i posteromedial korteks skilte seg fra alfafrekvent aktivitet i visuelle områder (Foster & Parvizi, 2012). Hacker og kollegaer (2017) har også observert sterkere korrespondanse mellom theta og DMN. Videre har det blitt observert signifikant bedret FK innad flere DMN områder ved bruk av alfa / theta neurofeedback trening, der en akter å øke theta over alfa under ØL hvile (Imperatori mfl., 2017). Å observere theta innad en DMN-struktur kan gi mening i kontekst av funksjonene assosiert med DMN - spontan tankeflyt og selvprosessering (Compton mfl., 2019; Alshelh mfl., 2018), ettersom theta er involvert i hukommelsesrelaterte kognitive funksjoner og gjenhenting av minner (Herrmann mfl., 2016; Kim & Davis, 2021). Oppsummerende om forholdet mellom theta og DMN-BOLD, skriver Knyazev (2013) hovedsakelig om studier der det observeres et motsatt forhold mellom theta og DMN-aktivering. Forholdet mellom theta og DMN blir dermed utfordrende å tolke. Om gamma skriver Knyazev (2013) at det finnes studier som viser en positiv korrelasjon til DMN, men at gamma også viser positiv korrelasjon med de fleste kognitive prosesser og det er dermed vanskelig å demonstrere spesifisitet for DMN ved gamma aktivitet.

Det kan argumenteres for at alfabåndet best representerer posterior/occipital DMN-aktivering under hvile. Aktivitet i alfabåndet observeres under ØL-hvile (Clayton mfl., 2018), og dersom vi anser de inhibitoriske egenskapene til alfabåndet som overflødige under ØL-opptak, slik Mo og kollegaer (2013) spekulerer, kan det tenkes at occipital alfa under ØL

representerer noe annet enn inhibisjon. Mantini og kollegaer (2007) målte kildelokalisert styrke i diverse frekvensbånd via EEG og BOLD-signaler via fMRI (som relateres til ISO) til å finne frem til hvilket bånd som best representerte seks hvilerelaterte nettverk. De fant at DMN fremstod med sterkere positiv korrelasjon med alfa- og betafrekvente oscillasjoner (Mantini mfl., 2007). Forskerne målte ikke oscillasjoner over 50 Hz, og det er dermed uvisst om de hadde funnet høye gammaoscillasjoner, slik som Ko og kollegaer (2011) og Foster og Parvizi (2012) fant. Likevel representerer studien til Mantini og kollegaer (2007) evidens for at alfa og beta best representerer DMN, heller enn theta (Foster & Parvizi, 2012; Hacker mfl., 2017). I en lignende studie fant Jann og kollegaer (2009) bevis som tyder på en assosiasjon mellom DMN og øvre del av alfabåndet. Denne studien tok utgangspunkt i ØL-opptak, der øynene åpnes i 20 sekunder hvert andre minutt (Jann mfl., 2009). Nevneverdig fant Jann og kollegaer (2009) ingen forhold mellom alfafrekvent oscillatorisk aktivitet og occipital visuelt nettverk. Knyazev og kollegaer (2011) studerte hvorvidt et spatialt kart av DMN kunne rekonstrueres på basis av EEG-data. De fant kun signifikante assosiasjoner mellom posterior DMN-struktur og oscillatorisk aktivitet i alfabånd under ØL EEG-opptak (Knyazev mfl., 2011). Videre, fant forskerne at kun posterior alfafrekvent aktivitet under ØL-opptak kunne både overlappes med DMN-strukturen og korrelere med studiens mål på spontane interne mentale prosesser - karakteristiske for DMN-relatert tankeflyt (Knyazev mfl., 2011). Compton og kollegaer (2019) utførte en studie der forholdet mellom alfa og DMN ble undersøkt under en Stroop oppgave (ØÅ), der forskerne fant bevis for en assosiasjon mellom alfafrekvent oscillatorisk aktivitet og spontan tankeflyt. Videre har det blitt observert at induert alfafrekvent aktivitet via transkranieell stimulering har økt aktiviteten innad DMN (Clancy mfl., 2022). Knyazev (2013) oppsummerer i sin reviewartikkel at alfafrekvent oscillatorisk aktivitet i parietale og occipitale områder assosieres mest med DMN-aktivering og spontant selv-prosessering, versus andre frekvensbånd.

Denne oppgaven tar dermed utgangspunkt i at posterior alfafrekvent oscillatorisk aktivitet anses som et valid mål på aktivitet innad DMN - hovedsakelig PCC og precuneus (Alshelh mfl., 2018; Clancy mfl., 2022; Compton mfl., 2019; Furman mfl., 2020; Hiltunen mfl., 2014; Jann mfl., 2009; Knyazev mfl., 2011; Knyazev, 2013; Mantini mfl., 2007; Monto mfl., 2008). Dette er til tross for at et nettverk sannsynlig tar i bruk flere frekvensbånd (Mantini mfl., 2007), og til tross for usikkerheten for hvilken funksjon den alfafrekvente aktiviteten som vi måler er involvert i (Clayton mfl., 2018). Hos pasienter med fibromyalgi og kronisk smerte, observeres det at FK innad og på tvers av DPC fremstår som avvikende for pasienter med kronisk smerte (Ploner mfl., 2017). Alshelh og kollegaer (2018) fremhever

innledningsvis en rekke studier der det har blitt observert forstyrret oppmerksomhet og mental fleksibilitet hos mennesker som lider av kronisk smerte. Videre fremhever de fMRI-studier som demonstrerer nevralt endringer i DMN funksjon hos pasienter som lider av en rekke kroniske smertetilstander (Alshelh mfl., 2018). Det observeres redusert styrke i infra-slow oscillatorisk aktivitet i fleste DMN-relaterte områder under påført smertestimuli hos både deltagere med kronisk smerte og deltagere uten kronisk smerte (Alshelh mfl., 2018). Det har blitt observert lavere hastighet på alfafrekvent oscillatorisk aktivitet hos mennesker som lider av kronisk smerte, og at hastigheten på aktivitet i alfabåndet viser en omvendt korrelasjon med smertesensitivitet - selv når smerte ikke oppleves (Furman mfl., 2020). Det ble observert et omvendt forhold mellom kronisk nevrologisk smerte og aktivitet i øvre alfabånd, men dataene er heterogene (Mussigmann mfl., 2022). Vi forventer dermed å se redusert alfa hos våre deltagere ved studiens start, og en økning av alfafrekvent oscillatorisk aktivitet i occipitale områder hos intervensjonsgruppen, sammenlignet kontrollgruppe under ØL-opptak.

1.6.2 Under oppgaveutførelse

Smerte vil gå utover kognitiv fungering, deriblant oppmerksomhet involvert i oppgaveutførelse (Moore mfl., 2012; Moriarty mfl., 2011). Smerte er positivt korrelert med maladaptiv kognitiv fungering, som vil si at den kognitive fungeringen antas å være dårligere ved sterkere smerte (Moore mfl., 2012; Moriarty mfl., 2011). Kroniske uforklarte smerter assosieres med overdreven abnormal funksjonell konnektivitet mellom amygdala og CEN, og oppmerksomheten hos deltakere med fibromyalgi og uforklart kronisk smerte rettes mot smerteopplevelse i større grad enn hos friske individer (Jiang mfl., 2016).

Ved oppgaveutførelse opererer en rekke spesifikke kognitive funksjoner i samhandling (Brunner mfl., 2015). Brunner peker på tre slike interagerende prosesser, energisering (oversatt fra engelsk: energization), monitorering og oppgavesettingsprosess (oversatt fra engelsk: task setting process). Energisering refererer til prosesser som fasiliterer og forsterker andre oppmerksomhets- og planleggingsrelaterte prosesser, da særlig de som er nødvendige for beslutningstaking ved initiering og å opprettholde optimale responsmønstre. Altså opptrer energisering idet man gjør seg klar til å respondere. Monitoreringsprosesser tenkes å sørge for kvalitetskontroll av adferd ved å sjekke oppgaveprestasjon og utfall over tid, noe som er en forutsetning for hensiktsmessig justering av adferd. Oppgavesettingsprosessen handler om å organisere skjema for å fullføre den spesifikke oppgaven. Her inkorporeres kriteriene for hvordan man skal utføre oppgaven og å respondere konkret. Til tross for at disse prosessene interagerer, kan de både beskrives og måles separat. Responsene kan fremprovoseres ved spesifikke oppgaver, eksempelvis ved Visual Continuous Performance test (VCPT), som vil

bli benyttet i denne oppgaven. VCPT-betingelsen hvor deltakerne gjør seg klar til å respondere, men deretter må undertrykke responsen, fremkaller en respons kalt P3 NoGo. Den måles med Event-related potential (ERP), og kan observeres frontalt og sentralt. Responsen kan dekomponeres i P3 NoGo tidlig og P3 NoGo sen, som skiller seg fra hverandre spatiotemporal. Her assosieres P3 NoGo tidlig til energiseringsprosessen og P3 NoGo sen til monitoreringsprosessen (Brunner mfl., 2015). Ved denne studien forventer man økte P3 NoGo-responser ved smertereduksjon etter behandling med tDCS, da dette vil indikere økt oppmerksomhet og mer adaptiv fungering i CEN (Brunner mfl., 2015; Jiang mfl., 2016).

1.7 Transkraniell likestrømstimulering (tDCS)

Transkraniell likestrømstimulering (oversatt fra engelsk: Transcranial Direct Current Stimulation; tDCS) er en ikke-invasiv behandlingsform med foreløpig få kjente bivirkninger (Rroji mfl., 2015). Ved å benytte seg av svak likestrøm mellom to elektroder, plassert på hodet, moduleres spontan aktivitet i det underliggende nevralt nettverket i det kortikale området (Nitsche mfl., 2008). Foreløpig forskning viser at behandlingsformen har effekt mot blant annet uforklart kronisk smerte, fibromyalgi, stemningslidelser, schizofreni og migrene (Fagerlund mfl., 2015; Lloyd mfl., 2020; Rahimi mfl., 2020; Short mfl., 2009; Yamada, & Sumiyoshi, 2021).

1.7.1 Mekanismer ved tDCS

tDCS har vist å lindre symptomer ved en rekke lidelser, men mekanismene bak er fremdeles uklare, grunnet manglende forskning (Chang mfl., 2021). Forskningsfeltet ser ut til å ha enighet om at tDCS induserer nevralt plastisitet, som fører til symptomreduksjon (Chang mfl., 2021; Rroji mfl., 2015).

Det foreslås, som nevnt tidligere, at fibromyalgi og kroniske uforklarte smerter skyldes dysfunksjoner ved det sentrale nervesystemet (Lloyd mfl., 2020). Mer spesifikt pekes det på abnormal aktivitet i thalamus, noe som kan moduleres ved å stimulere primære motor korteks (M1), som er koblet til thalamus (Boggio mfl., 2008; Conde-Antón mfl., 2023; Fagerlund mfl., 2015). I thalamus overføres afferente smertesignaler videre til korteks, da blant annet til primære somatosensoriske korteks (S1) (Aziz mfl., 2006). Ifølge Vaseghi og kollegaer (2015) vil det ikke være forskjeller på hvilke overfladiske strukturer ved pain neuromatrix som stimuleres ved tDCS, ettersom de relevante strukturene på grunn av funksjonell konnektivitet modulerer hverandre. Ifølge Chang og kollegaer (2021) vil både nærliggende og funksjonelt sammenkoblede hjernestrukturer påvirkes av tDCS-stimulering. Hele det relevante hjernenettverket vil dermed moduleres ved stimulering av et tilhørende lokalt kortikalt område (Chang mfl., 2021). Dermed konkluderer Vaseghi og kollegaer (2015)

med at tDCS-stimulering over både M1, S1 og dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), vil føre til reduksjon av hyperaktivitet i thalamus og hjernestammen, som knyttes til kronisk smerte. Forskning gir støtte for at stimulering med tDCS over M1 reduserer smerte idet hyperaktivitet i thalamus blir redusert (Fagerlund mfl., 2015; Fregni mfl., 2006a; Lenz mfl., 1989). Ved anodestimulering styrkes funksjonell konektivitet mellom M1 og ipsilateral thalamus (Chang mfl., 2021; Polanía mfl., 2012), og smertereduksjon oppstår trolig på grunn av modulering av inhibitoriske koblinger mellom M1 og thalamus (Valle mfl., 2009). Det argumenteres også for at stimulering med tDCS over M1 øker nevralt aktivitet i en rekke andre hjernestrukturer, som indirekte involveres i smerteoppfatning, deriblant anterior cingulate korteks, parieto-occipital junction, superior temporal sulcus og cerebellum (Fagerlund mfl., 2015; Lang mfl., 2005).

Ifølge Luft og kollegaer (2018) vil synkroniserte hjernenettverk forsterkes ved tDCS. Luft og kollegaer (2018) forener inkonsistente forskningsfunn ved å foreslå at tDCS forsterker dominerende oscillasjonsfrekvens fremfor hurtige oscillasjonsfrekvenser, ved at synkroniserte nevroner blir mer sensitive for innkommende stimuli, både eksitatoriske og inhiberende. Etersom fibromyalgi trolig skyldes dysfunksjonell overvekt av top-down-prosesser, fremfor smerte induert av innkommende smertestimuli, kan denne teorien bidra til å forklare smertereduksjon ved tDCS. Ifølge denne teorien kan man tolke at thalamocortical dysrhythmia reguleres ved tDCS, slik at smerterelevante nettverk justeres fra å være top-down-dominerte, til å balanseres med bottom-up-signaler, som nettopp gjør nettverket mer sensitivt for innkommende stimuli. Når funksjonell konektivitet styrkes, vil trolig top-down og bottom-up-signaler interagere i en mer adaptiv balanse. Ifølge Luft og kollegaer (2018) kan dermed funn av blant annet økte alfarytmer og lavfrekvente oscillasjoner, økte ERP-responser og individuelle effektvariasjoner være forenlige.

En rekke studier viser at tDCS med stimulering over CEN-relaterte hjernestrukturer, som DLPFC, styrker CEN (Nejati mfl., 2020; Miler mfl., 2018). Selv om vi ved denne studien ikke stimulerer CEN-relaterte strukturer direkte, vil vi likevel kunne forvente forbedrede eksekutive funksjoner hos fibromyalgipasienter som har mottatt tDCS-stimulering over M1. Dette fordi man ved å stimulere M1 vil redusere smerteopplevelsen som kaprer oppmerksomheten (Moore mfl., 2012). Altså vil man forvente bedret oppmerksomhet ved smertereduksjon (Moore mfl., 2012).

Teorien om de nevrobiologiske mekanismene bak tDCS og nevralt plastisitet er fremdeles uklare og krever mer forskning (Cheng mfl., 2023). Strømmen som påføres ved tDCS ser ut til å være i stand til å justere den kortikale eksitabiliteten lokalt, hvor anodepolen

øker eksitabiliteten og katodepolen reduserer eksitabiliteten (Nitsche mfl., 2005). Likevel tyder forskning på at anodestimulering og katodestimulering ikke gir motsatte effekter, men heller ulike effektstyrker (Chang mfl., 2021). Når eksitabiliteten øker, øker hvilemembranpotensialer i nevronene, slik at aksjonspotensialer avfyres hyppigere og mer glutamat skilles ut (Lefaucheur & Wendling, 2019; Short mfl., 2009). Dette tilrettelegger for plastiske prosesser som forårsaker ettervirkende effekter etter tDCS-intervensjon (Medeiros mfl., 2012), slik at smertereduksjon fortsetter etter behandlingsintervensjonen med tDCS (Cummiford mfl., 2016; Nitsche mfl., 2005; Rroji mfl., 2015). Økt kortikal plastisitet kan motvirke den abnormale aktiviteten ved uforklart kronisk smerte. tDCS modulerer ikke bare eksitabiliteten til eksitatoriske nevroner, men også inhibitoriske internevroner (Nitsche mfl., 2005; Short mfl., 2009). Dette kan bidra til å forklare sprikende forskningsfunn, hvor tDCS ser ut til å øke aktivitet i enkelte kortikale strukturer, men samtidig hemme aktivitet i andre kortikale strukturer (Luft mfl., 2018).

1.7.2 Elektrodeplassing

De fleste studiene med tDCS benytter seg av kvadratiske elektroder på 25-35 cm², hvor elektrodene er laget av svamp, gjennomtrukket av saltvann (Zhao mfl., 2017). En rekke studier argumenterer for at det er hensiktsmessig å plassere elektrodene over M1 ved behandling av fibromyalgi, begrunnet med både teori om mekanismene ved tDCS og empiriske funn (Aziz mfl., 2006; Boggio mfl., 2008; Cheng mfl., 2023; Conde-Anton mfl., 2023). Ved studien til Luckman og Gulbrandsen (2019) ble det brukt ellipseformede elektroder (4,5 cm x 11 cm) for å dekke så mye som mulig av M1 og S1, noe som ga positive funn, og som er utgangspunkt for vår oppgave.

De fleste studiene som inkluderes i reviewen til Cheng og kollegaer (2023) plasserer elektrodene kontralateralt. Flere studier benytter seg av elektrodeplassing med anode over M1 (C3) og katoden over supraorbitalt område (Fp2), noe som ser ut til å ha effekt mot kronisk smerte ved fibromyalgi. Samtidig benytter mange studier seg av unilateral elektrodeplassing, med anoden på målområdet (M1) og katoden over et ektracefalisk irrelevant sted på kroppen, som f.eks. skulderen (Cheng mfl., 2023). Unilateral plassering, med ektracefalisk katodeplassing, kan begrunnes med at man vil oppnå økt fokalsitet (Nitsche mfl., 2008), i tillegg til at anode og katode kan tenkes å forårsake motsatte effekter, ettersom eksitabiliteten øker under anoden og senkes under katoden (Krause mfl., 2013; Nitsche & Paulus, 2001; Nitsche mfl., 2003). Likevel argumenterer Nitsche og kollegaer (2005) for at tDCS også vil ha positiv effekt under katoden, men i mindre grad enn anoden. Katodisk tDCS har vist positive og langvarige effekter mot både migrene (Rahimi mfl., 2020)

og fibromyalgi (Mendonca mfl., 2011). Sammenlignet med unilateral elektrodeplassing har bilateral plassering vist seg å forårsake mer langvarige virkninger på funksjonell konnektivitet i motorkorteks (Sehm mfl., 2013). Også hos slagpasienter har bilateral elektrodeplassing over M1 vist seg å ha bedre effekt enn unilateral plassering (Muffel mfl., 2022).

1.7.3 Sikkerhetsparametere

Sikkerheten ved tDCS er blitt nøye studert og tDCS regnes som en svært skånsom behandlingsmetode, både for friske mennesker og pasienter med ulike nevrologiske lidelser (Nikolin mfl., 2018; Poreisz mfl., 2007). tDCS-behandling vurderes som trygt inntil 4 mA, 40 min, eller konvensjonell ladning på 7.2 C (som reflekterer varighet og intensitet på tilsvarende 40 min og 3 mA) (Bikson mfl., 2016). Anbefalte sikkerhetsprosedyrer tilsier at man bør ha inklusjonskriterier for å delta, rene elektroder og ren hud, kontant likestrøm, tilstrekkelig pause mellom behandlingsintervallene og god oversikt over hele prosedyren, særlig dersom barn deltar (Zhao mfl., 2017).

Selv om tDCS anses som skånsomt, er det ved flere studier blitt rapportert bivirkninger. Ifølge en review av Zhao og kollegaer (2017) er det kun blitt rapportert milde og forbigående bivirkninger, som mild prikkende følelse under elektrode, rødhet, kløe, tretthet, hodepine, svimmelhet, kvalme og søvnløshet. Flere deltakere rammes ikke av bivirkninger i det hele tatt (Zhao mfl., 2017). Det argumenteres for at bivirkninger ikke vil øke i betraktelig grad ved flere repetisjoner av behandling (Nikolin mfl., 2018), og at man dermed kan gi sterkere behandling i form av et større antall repetisjoner (Valle mfl., 2009).

1.8 Viktigheten ved studien

På verdensbasis estimeres prevalensen for fibromyalgi å ligge på rundt 2.7% (Sarzi-Puttini mfl., 2020). I enkelte kliniske subgrupper er forekomsten en del høyere, blant annet utgjør fibromyalgi over 15% av pasienter henvist til reumatologiske klinikker (Heidari mfl., 2017). Fibromyalgi koster både samfunnet og individet. D'Onghia og kollegaer (2022) fant fra europeiske studier at hver enkelt fibromyalgipasient koster samfunnet mellom 1250 og 8504 USD årlig i direkte helsekostnader (eks: utredning, behandling, sykehusopphold, rehabilitering ol.). I tillegg kommer også de indirekte kostnadene som tapt arbeidstid (Lacasse og kollegaer 2016). Å finne effektive behandlingsmetoder for diagnosen er derfor viktig, også fra et samfunnsperspektiv.

Mange med fibromyalgi opplever dårlig utbytte av behandlingen de får (Choy mfl., 2010). Dagens behandling tar utgangspunkt i behandling av symptomer gjennom blant annet sykdomsedukasjon, medisiner (antidepressiva, smertestillende ol.), psykoterapi og livsstilsendringer gjennom aktivitet og kosthold (Sarzi-Puttini mfl., 2020). Særlig

medikamentell behandling er forbundet med en rekke uheldige bivirkninger (Marlow mfl., 2013). Dette understreker viktigheten av å finne gode behandlingsalternativer med færre bivirkninger. Tidligere studier har antydnet tDCS som en mulig fungerende behandling mot kroniske smerter og fibromyalgi, samt virke å ha få bivirkninger ved seg (Fagerlund mfl., 2015; Lloyd mfl., 2020; Rroji mfl., 2015).

Denne studien er inspirert av en tidligere hovedoppgave fra Luckman og Gulbrandsen (2019). Der ble det brukt samme avlange elektroder som dekket både M1 og S1, og de rapporterte lovende funn for intervensjonen. En av Luckman og Gulbrandsens anbefalinger til senere studier var å gjennomføre prosedyren i en randomisert kontrollstudie. Det blir derfor her brukt de samme elektrodene, men dobbeltblindet randomisering for å teste om det oppstår lik effekt når placebo er kontrollert for. For å kunne bedømme om virkningen av tDCS ved uforklart kronisk smerte strekker seg utover subjektive mål, har vi i likhet med studien til Luckman og Gulbrandsen (2019) tatt i bruk EEG-mål for å kunne bedømme varelende nevralt endring som kan assosieres med effekten av tDCS. Ifølge Siracusa og kollegaer (2021) finnes det ingen sikre biomarkører for fibromyalgi. Dermed, vedtar denne studien å heller måle effekten tDCS kan ha på interaksjonen mellom smerte og oppmerksomhet under hvile med ØL og VCPT. Vi måler posterior oscillatorisk aktivitet i alfabånd under hvile med ØL for å indirekte måle endring i DMN-aktivering, som en del av DPC (Kucyi & Davis, 2015; 2017), over tid, der en økning i alfa anses som indirekte mål på økning i DMN-aktivering (Alshelh mfl., 2018; Clancy mfl., 2022; Compton mfl., 2019; Furman mfl., 2020; Hiltunen mfl., 2014; Jann mfl., 2009; Knyazev mfl., 2011; Knyazev, 2013; Mantini mfl., 2007; Monto mfl., 2008). Ved å måle styrke på P3 NoGo, fremkalt ved VCPT, vil man kunne si noe om fungering av eksekutive funksjoner under oppgaveutførelse, og dermed CEN (Brunner mfl., 2015; Jiang mfl., 2016). Vi forventer en økning i P3 NoGo-responser ved smertereduksjon (Brunner mfl., 2015; Jiang mfl., 2016).

For å oppsummere hvorfor dette er viktig å forske på; (a) fibromyalgi hemmer individets fungering i hverdagen (Lacasse mfl., 2016), (b) fibromyalgi fører med seg betydelige kostnader både for individet og samfunnet (D'Onghia mfl., 2022; Lacasse mfl., 2016), (c) Dagens behandlingstilbud er for mange med fibromyalgi for dårlig, er vanskelig å tilpasse hver enkelt og er forbundet med bivirkninger (Choy mfl., 2010), (d) tDCS har tidligere vist seg å redusere smerte hos fibromyalgi pasienter og å være et varig behandlingsalternativ med færre bivirkninger (Fagerlund mfl., 2015; Lloyd mfl., 2020; Rroji mfl., 2015), og (e) qEEG vil kunne undersøke om intervensjon med tDCS kan assosieres med bedring i deltakernes evne til å ikke la oppmerksomhet forstyrres av smerte under hvile og

under oppgave (Alshelh mfl., 2018; Clancy mfl., 2022; Compton mfl., 2019; Furman mfl., 2020; Hiltunen mfl., 2014; Jann mfl., 2009; Knyazev mfl., 2011; Knyazev, 2013; Mantini mfl., 2007; Monto mfl., 2008).

1.9 Hypoteser

Denne studien har som mål å undersøke effekten av tDCS i behandling av pasienter med fibromyalgi og kroniske uforklarte smerter. Effekten vil måles ved subjektive spørreskjema, for å undersøke endringer i subjektivt opplevde symptomtrykk, og ved EEG-opptak under hvile og med VCPT. Pretestene vil sammenliknes med posttester, både like etter behandling, 12 uker etter behandling og 24 uker etter behandling, for å undersøke varigheten ved potensielle endringer.

Denne studiens hypoteser er:

1. Deltakere som mottar aktiv tDCS-behandling 5 x 30 min, med elektroder bilateralt plassert over M1/S1, vil rapportere en signifikant bedring i symptomtrykk assosiert med fibromyalgi og uforklart kronisk smerte, sammenlignet med deltakere som mottar sham-behandling (Cheng mfl., 2023).
2. Effekten av aktiv tDCS vil vare minimum 12 uker (Forogh mfl., 2021). Vi kan trolig forvente noe tilbakefall ved siste posttest, 24 uker etter behandling (Kang mfl., 2020).
3. Deltakere som mottar behandling med tDCS vil ha en reduksjon av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet. Reduksjonen av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet vil manifesteres ved (i) økning av alfabølger i occipitalkorteks under EEG-opptak med øynene lukket (Alshelh mfl., 2018; Clancy mfl., 2022; Compton mfl., 2019; Furman mfl., 2020; Hiltunen mfl., 2014; Jann mfl., 2009; Knyazev mfl., 2011; Knyazev, 2013; Mantini mfl., 2007; Monto mfl., 2008) og (ii) ved styrket P3 NoGo ved EEG-opptak med VCPT (Brunner mfl., 2015; Jiang mfl., 2016).

2. Metode

2.1 Design

Studiens prosedyre ble gjennomført etter godkjenning av REK og NSD, nå under navnet SIKT. Ved denne dobbeltblindede studien ble 13 deltakere tilfeldig fordelt i to grupper: aktiv gruppe og kontrollgruppe. Aktiv gruppe mottok 5 x 30 min tDCS, og kontrollgruppe mottok 5 x 30 min sham-behandling. Sham-behandlingen er ikke aktiv behandling, men kan potensielt indusere placeboeffekt hos kontrollgruppen. På denne måten vil det være vanskelig for både deltakere og forskningsassistenter å anslå hvilke deltakere som tilhører hvilken gruppe, noe som er nødvendig for dobbeltblinding. Alle deltakere gjennomgikk samme prosedyre med pretest, intervensjonsuke og tre posttester.

2.1.1 Deltakere

Deltakerne ble rekruttert i Trondheim gjennom annonsering på Facebook, kontakt med lokal fibromyalgiforening (Trondheim og omegn lokallag NFF), gjennom legesentre, og ved snøballmetoden, det vil si at deltakerne ble oppfordret til å spre ordet om studien. Det ble sendt ut et informasjonsskriv (se appendiks A) om prosjektet og kontaktinformasjon. Mail og SMS ble benyttet for kontakt med deltakerne.

Inkluderingskriteriene var at deltakerne måtte ha en fibromyalgidiagnose eller kroniske uforklarte smerter, være mellom 18 og 70 år, og ikke være gravide på rekrutteringstidspunktet. Disse kriteriene er satt på bakgrunn av sikkerhetsparametere (Kessler mfl., 2013; Zhao mfl., 2017). Det ble åpnet for deltakere med kroniske uforklarte smerter utover fibromyalgi for å sikre et større utvalg, og fordi teorien vår også omfavner denne gruppen.

For å øke sannsynligheten for signifikante resultater åpnet vi opp for 30 deltakere sammenlagt for aktiv gruppe og kontrollgruppe (Fagerlund mfl., 2015). Det ble rekruttert totalt 19 deltakere, hvorav fire deltakere trakk seg før intervensjonsuken på grunn av private årsaker. Underveis i prosjektet oppstod tekniske problemer med utstyret, noe som resulterte i at to deltakere dessverre ikke fikk delta i prosjektet.

Det var totalt 13 deltakere i prosjektet, hvorav åtte mottok aktiv behandling og fem mottok sham-behandling. En av deltakerne oppfylte ifølge ACR ikke kriteriene for fibromyalgidiagnosen ved noen av testtidspunktene. Deltakerne var mellom 27 og 67 år, med en gjennomsnittsalder på 52.09 år. Det deltok totalt to menn og 11 kvinner. Seks deltakere hadde full uføretrygd, fire deltakere var delvis uføretrygdet og tre deltakere var i 100% jobb. 12 av 13 deltakerne hadde komorbide lidelser. Komorbide lidelser som gikk igjen blant flere av deltakerne tilknyttet dette prosjektet var angst og depresjon, migrene, søvnproblemer, og lidelser tilknyttet tarm og fordøyelse.

2.1.2 Dobbelblind

Studien er randomisert, kontrollert og dobbeltblindet. Ved randomisert kontrollstudie (oversatt fra engelsk: randomized controlled trial) menes at deltakerne fordeles tilfeldig i to grupper, en som mottar aktiv behandling og en kontrollgruppe. Gruppene starter da med samme utgangspunkt, og man kan studere variansen av utfall etter behandling (Hariton & Locascio, 2018). Selv om ingen forskning kan fastslå kausalitet, regnes randomiserte kontrollstudier som et egnet verktøy til å undersøke årsaks- og virkningsammenhenger mellom behandlingsintervensjoner og utfall (Hariton & Locascio, 2018).

Studien er dobbeltblindet for å minimere sannsynligheten for at forskningsassistentenes og deltakernes forventning påvirker resultatet (Karanicolas mfl., 2010). Denne studien bruker samme verktøy for dobbeltblinding som studien til Fagerlund og kollegaer (2015). Deltakerne ble skrevet opp på en liste med 5-sifrede koder i rekrutteringsrekkefølge. Hver og en kode var knyttet til enten aktiv gruppe eller kontrollgruppe, og randomisert ved bruk av verktøyet www.randomized.org. Fordelingen mellom aktive koder og sham-koder var 1:1 og det ble generert 32 koder. Nøkkelen til å tyde hvilken kode som tilhørte hvilken gruppe ble holdt adskilt fra forskningsassistentene helt til alle deltakerne var ferdige med intervensjoner og posttester. De 5-sifrede kodene ble registrert på stimulatorenheten, og knyttet til aktiv stimulering eller sham-stimulering. Stimulatoren ble startet ved å taste inn deltakerens unike 5-sifrede kode i displayet, og grensesnittet før, under og etter behandlingen så likt ut for alle deltakerne. Hver deltaker mottok så aktiv behandling eller sham-behandling assosiert med denne 5-sifrede koden fra randomisert liste. Alle pretester og posttester foregikk identisk for de to gruppene.

2.2 tDCS-intervensjoner

Intervensjonene med tDCS ble administrert ved bruk av NeuroConn DC-Stimulator (NeuroConn, Ilmenau, Germany). NeuroConn DC-Stimulator utleverer konstant likestrøm på maksimum 2 mA og sørger samtidig for at mengden strøm som gis ikke overskrider sikkerhetsgrensene.

I denne studien ble aktiv behandling med tDCS gitt med 2 mA styrke 5 x 30 min (5 dager på rad og 30 min per behandling). Deltakerne var delt inn i aktiv gruppe (8 deltakere) og kontrollgruppe (5 deltakere).

Aktiv gruppe fikk 2 mA strøm i 30min, hvor strømmen gradvis økte de første 30 sek og gradvis sank de siste 30 sek. Kontrollgruppen satt også med elektrodene på hodet i 30 min, men hvor det ble gitt strøm kun 1 min av disse 30. Det ene minuttet inkluderte en gradvis økning de første 30 sek til 2 mA, etterfulgt av gradvis senkning av strøm de neste 30 sek. Dermed fikk alle deltakere i aktiv gruppe og kontrollgruppe samme forutsetninger for å kunne kjenne strømmen under elektrodene.

Til tross for at flere studier benytter seg av intervensjoner på 20 min (Cheng mfl., 2023), blir det her gitt strøm i 30 min for å forsøke å maksimere effekten (Lefaucheur & Wendling, 2019; Rroji mfl., 2015).

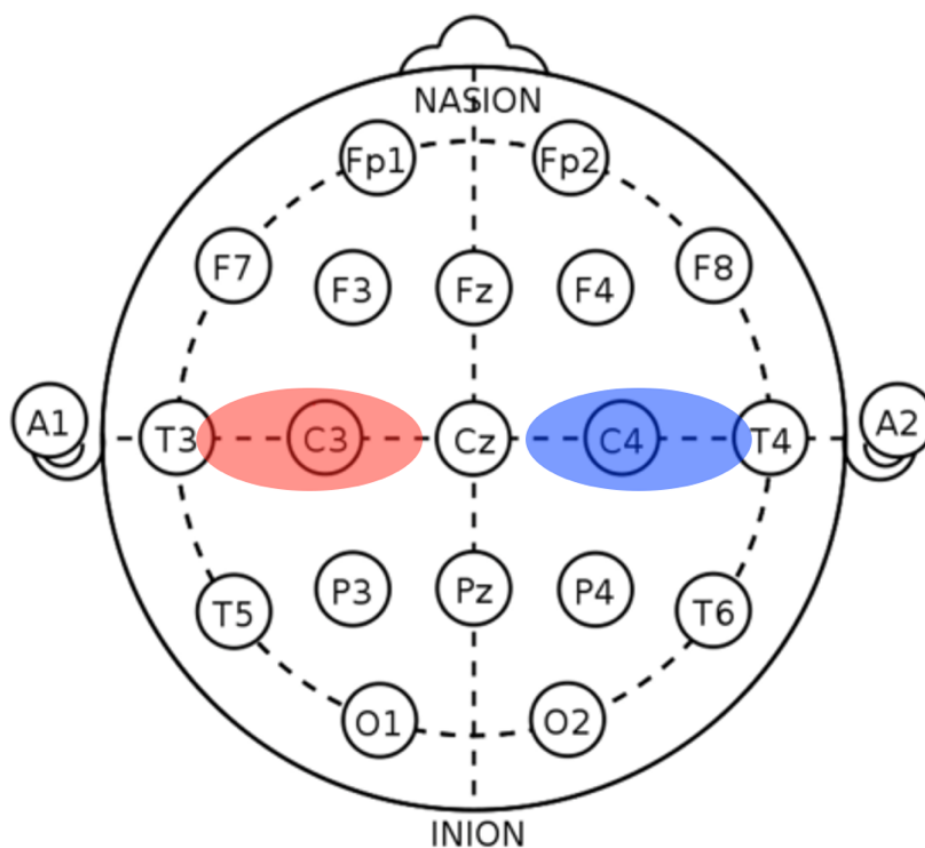
Med hensikt om å dekke M1/S1 ble elektrodene plassert bilateralt over C3/C4 i henhold til 10-20-systemet (se figur 1). Anoden ble plassert over venstre hemisfære og katoden over høyre. For å forhindre strømgjennomgang gjennom selve hetta ble elektrodene

plassert med 6 cm mellomrom. For å dekke så mye som mulig av M1 og S1 ble det brukt ellipseformede elektroder (4,5 cm x 11 cm). Elektrodene var av svamp, gjennomtrukket av mettet saltvann, og sydd inn til en aluminiumsnetting av samme ellipseform som svampene. Elektrodene ble montert ved hjelp av hette.

Studier har vist at anode over M1 og katode over supraorbitalt område har positive effekter mot fibromyalgi. På grunn av at katode over supraorbitalt område krever katodeplassering like over øyet (Fp2), og at strømbehandling i det prefrontale området kan forårsake endringer i kognitiv fungering og potensielt visuell persepsjon (Kincses mfl., 2004), valgte vi å ikke plassere katoden over dette området.

Figur 1

Elektrodeplassering ved EEG



Notat. Oversikt over plassering av de 19 elektrodene på elektrodehetten benyttet ved EEG og plassering av anode (rødt felt) og katode (blått felt) benyttet ved tDCS, begge i henhold til 10-20-systemet (Teplan, 2002).

2.3 Måleverktøy

Det vil bli benyttet subjektive spørreskjema og EEG som måleverktøy. De subjektive spørreskjemaene som brukes i denne oppgaven er Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), skjema fra American College of Rheumatology (ACR) og Visual Analogue Scale (VAS) og anamneser, i tillegg til bivirkningsskjema.

2.3.1 *Visual Analogue Scale*

Visual analogue scale (VAS) er en valid og reliabel måte å måle smerteopplevelse på (Begum & Hossain, 2019). VAS er en kontinuerlig skala bestående av en 100 mm linje hvor starten til venstre indikerer ingen smerte og enden til høyre indikerer høyst tenkelig smerte (Williamson & Hoggart, 2005). Deltakerens skår måles med linjal fra nullpunkt til deltakers markering. I denne studien fikk deltakerne tre VAS-linjer for å skåre smerteopplevelse, fatigue/trøtthet og fibrotåke (se appendiks B). Dette er tre symptomer forbundet med fibromyalgi diagnosen (Bennett mfl., 2007). I tillegg ble det skapt en variabel med navn "VAS total", denne er summen av de tre delskalaene. Deltakerne ble bedt om å fylle ut VAS ved pretest og alle posttestene. VAS for smerte hadde ytterpunktene «ingen smerte» til «uutholdelig smerte». VAS for fatigue hadde ytterpunktene «ingen fatigue» til «kraftig fatigue». VAS for fibrotåke hadde ytterpunktene «ingen fibrotåke» til «kraftig fibrotåke».

2.3.2 *American College of Rheumatology*

Skjemaet American College of Rheumatology (ACR) måler diagnosekriteriene for fibromyalgi (Wolfe mfl., 2010). Dette gjøres ved å kartlegge hvilke kroppsdelene deltakerne har hatt smerter i den siste uken og alvorlighetsgraden av fibromyalgisymptomene. Deltakerne ble bedt om å fylle ut den norske versjonen av ACR 2010 diagnoseskjema (se appendiks C) ved pretest og alle posttestene.

ACR består av to deler, del 1: «the Widespread Pain Index» (WPI) og del 2: «the Symptom Severity (SS) Scale». Ved WPI bes deltakerne om å krysse av på en liste med 19 kroppsdelene om de har hatt smerter i de aktuelle kroppsdelene den siste uken. Det gis ett poeng (0-19) for hver kroppsdel som krysses av (Galvez-Sánchez & Reyes Del Paso, 2020). SS er igjen todelt, del 2a og 2b. Del 2a måler alvorlighetsgraden av fatigue, tretthet og kognitive symptomer den siste uken. De tre kategoriene måles på hver sin firepunkts skala som går fra «0 = ikke noe problem» til «3 = alvorlig; forstyrrer livskvaliteten». Del 2b består av 33 øvrige symptomer som deltakerne ble bedt om å krysse av for om de har hatt i løpet av de siste tre månedene. Eksempler på slike symptomer er «nummenhet i kroppen», «nervøsitet» og «hyppig urinerings». En kan totalt få 12 poeng på SS, 0-9 poeng gis på del 2a ut ifra skåren på de tre skalaene og del 2b gis 0-3 poeng ut ifra antall symptomer krysses av

for: «0 = ingen symptomer», «1 = 1-10 symptomer», «2 = 11-24 symptomer» og «3 = 25 eller flere symptomer» (Galvez-Sánchez & Reyes Del Paso, 2020). Ifølge Wolfe og kollegaer (2011) oppfyller man diagnosekriteriene for fibromyalgi dersom; (1) skåre på ≥ 7 på WPI og ≥ 5 på SS, eller WPI på 3-6 og SS på ≥ 9 , (2) tilstedeværelse av symptomene på samme intensitetsnivå i minst tre måneder, (3) pasienten har ikke andre diagnoser som bedre kan forklare smertene.

2.3.3 Fibromyalgia Impact Questionnaire

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) omfatter det totale spekteret av fibromyalgi-relaterte problemer, og har vist seg å være et godt mål på klinisk endring i behandlingsstudier av fibromyalgi (Bennett, 2005). Deltakerne fylte ut FIQ (se appendiks D) ved pretest og alle posttestene. Skjemaet besto av til sammen 10 ledd. Det første leddet består av 11 spørsmål som skåres med firepunktsskala fra «0 = alltid» til «3 = aldri». Disse spørsmålene er ment å måle evnen til å gjennomføre oppgaver som krever bruk av store muskelgrupper den siste uken, eksempelvis som å «gjøre hagearbeid» og «gå trapper». I dette leddet kunne deltakerne la være å avgi svar for oppgaver som ikke var relevante for dem. Skåren ble dermed summen av spørsmålenes skårer delt på antall spørsmål besvart, slik opprettholdes en råskåre mellom null og tre (Bennett, 2005). Ledd to og tre måler hvor mange dager deltakerne følte seg bra den siste uken og hvor mange dager de ikke klarte å arbeide eller gjøre husarbeid på grunn av fibromyalgi. Disse skåres begge på en 0-7 skala hvor ledd to skåres reversert slik at en høy skåre, etter reversering, indikerer høyere funksjonsnedsettelse. Ledd fire til ti består av tipunktsskalaer som omhandler temaene arbeidsevne, smertepåvirkning, fatigue, morgentrotthet, stivhet, engstelse og tristhet. Her indikerer 1 ikke problematisk den siste uken, og 10 veldig problematisk den siste uken. Bennett (2005) har utformet en tabell for hvordan en skårer FIQ, hvor man maksimalt kan oppnå 100 poeng. For å kunne ha maksimal skår på 100, ganges råskåren fra første ledd med 3,33, og råskårene fra andre og tredje ledd med 1,43. For fibromyalgipasienter er det ikke uvanlig å skåre rundt 50 eller mer (Bennett, 2005).

2.3.4 Elektroencefalografi

Elektroencefalografi (EEG) er et ikke-invasivt måleverktøy som består av et system av elektroder plassert på hodebunnen for å registrere rytmisk elektrisk aktivitet fra aksjonspotensialer med opphav i en rekke hjernestrukturer (Teplan, 2002). Elektrodene plasseres på hodebunnen etter 10-20 systemet, som lar elektrodene spres adekvat utover hodebunnen, der nesten alle kortikale områder dekkes (Teplan, 2002, s. 6). 10-20 systemet navngir hver elektrode med en bokstav etter region; F (frontal), C (central), T (temporal), P

(parietal) og O (occipital), samt et tall, der oddetall angir venstresiden av hodet mens partall angir høyresiden av hodet (Teplan, 2002).

Kvantitativ EEG (qEEG, oversatt fra engelsk: quantitative EEG), refererer til en prosess der en eller flere numeriske verdier fra et EEG-opptak kvantifiseres for videre analyse (Nuwer, 1997). Dermed kan aspekter ved EEG-opptaket fremheves, eksempelvis verdier for styrke av amplitude (microvolt, μV) innad hvert frekvensbånd, for videre analyse (Nuwer, 1997). På bakgrunn av kvantitativt datamateriale fra et EEG-opptak (qEEG), kan det dannes topografiske kart av hjernens nevralt aktivitet (Nuwer, 1997). Slike kart kan anvendes til å visualisere spatiale kilde for avvikende nevralt aktivitet (Teplan, 2002) når man sammenligner med normaldata.

2.3.4.1 Event Related Potential. Et event-related potential (ERP) kan defineres som “significant voltage fluctuations resulting from evoked neural activity” (Teplan, 2002, s. 4), og representerer et mål på nevralt respons til enten et eksternt eller internt stimulus (Teplan, 2002). Et ERP kan være vanskelig å differensiere fra støy i en EEG-måling, men kan identifiseres ved å måle hjernens respons til stimulusbegivenheten gjentatte ganger og deretter skille ut tidsbestemte perioder der ERP kan identifiseres (Teplan, 2002).

Et spesifikt ERP kan fremkalles ved spesifikke paradigmer (Gaillard, 1988). ERP-er ved Go/NoGo-paradigmet, eksempelvis VCPT, er mye brukt for å studere eksekutive prosesser, som nøyaktighet, altså å velge riktig, hurtighet, som vil si å respondere raskt og andre eksekutive kontroll- og oppmerksomhetsprosesser (Brunner mfl., 2015). P3 NoGo er en ERP-respons assosiert til eksekutive funksjoner, og kan dermed måles under EEG-opptak med VCPT (Brunner mfl., 2015).

2.3.4.2 Prosedyre ved EEG-opptak. EEG-opptak ble målt ved NTNUs interne EEG-laber, der standardisert EEG-utstyr ble benyttet ved alle testtidspunkt. Det ble benyttet elektrodehette med 19 forhåndsmonterte elektroder av tinn (Electrocap International Inc., Eaton Ohio, USA) i henhold til det internasjonale standardiserte 10-20 systemet (Teplan, 2002). Elektrodehetten ble plassert på hodet relativt til to anatomiske punkter: nasion og inion (Se figur 1). I tillegg ble det tatt i bruk to referanseelektroder eksterne til elektrodehetten til feste på hver øreflipp (A1 og A2) mot en referanseelektrode på Fpz. For å muliggjøre god kobling mellom elektrode og skalp, ble det anvendt en saltholdig elektrokonduktiv gel på hver elektrode (MedCat B.V., Tyskland), med unntak av A1 og A2, der det ble anvendt Ten20 Conductive Electrode Paste (Weaver and Company, Aurora, USA). Nevrale signaler ble forsterket og digitalisert gjennom MITSAR-EEG-201. Montasjen som ble brukt var “global

average” for analysere i programvaren WinEEG (Versjon 2.140.113, Mitsars Ltd., St. Petersburg, Russland).

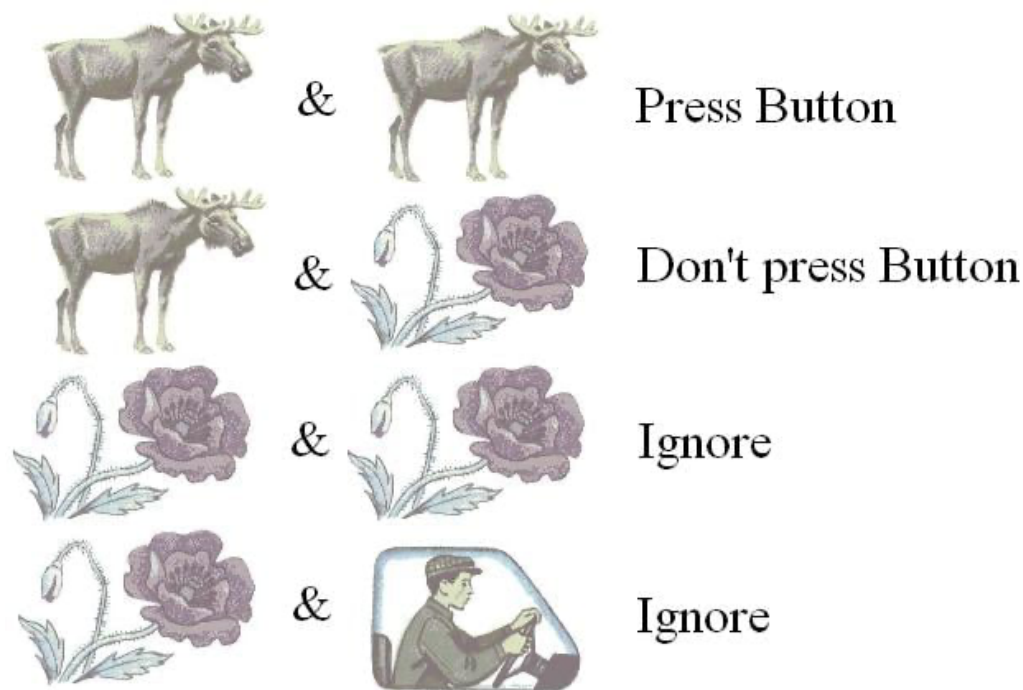
Ved hvert testtidspunkt ble det utført tre EEG-opptak: to opptak ved hvile og et opptak med bruk av Visual Continuous Performance Task (VCPT, i programvaren PsyTask). Alle EEG-opptak ble gjort i et lydisolert rom for å minimere distraksjoner. I rommet ble deltakerne plassert sittende i en komfortabel stol, omtrent 100 cm unna en dataskjerm med størrelse 30 x 48 cm. Deltakerne ble instruert om å slappe av så godt de kunne, både fysisk og psykisk, for å unngå blant annet muskelspenningsrelaterte artefakter i EEG-opptakene, ettersom slike artefakter opptrer som forstyrrende støy i datamaterialet fra opptakene.

2.3.4.3 EEG-opptak under hvile. Begge EEG-opptakene under hvile varte i tre minutter, altså seks minutter totalt. Ved første opptak ble deltakerne instruert om å holde øynene åpne (ØÅ), og ved andre opptak ble deltakerne instruert om å lukke øynene (ØL). Denne rekkefølgen bidrar til å optimalisere hvile under opptaket med ØL.

2.3.4.4 EEG-opptak under VCPT. VCPT-opptaket aktet å måle deltakerens prestasjon under oppgaveutførelse. Ved VCPT måles prosesseringshastighet, reaksjonstid, samt kontinuerlig og fokusert oppmerksomhet (Tinius, 2003). Under VCPT, ble deltakeren presentert med en rekke visuelle stimuli i par på dataskjermen. Ved høyre armlene hadde deltakeren tilgang til en responsknapp tilkoblet EEG-forsterkeren. Totalt ble det vist frem 400 sett, hvor hvert sett viste et visuelt par. Settene ble oppdelt i fire bolker med en kort pause mellom hver bolke for å sikre velvære hos deltakeren. Hver bolke inneholdt 100 sett og varte i fem minutter, noe som vil si at VCPT-opptaket varte i 20 minutter totalt. Ett sett bestod av et visuelt stimulus presentert i 100 ms, etterfulgt av en pause på 1000 ms, og så av et nytt visuelt stimulus til i 100 ms. Ett sett ble etterfulgt av en pause på 3500 ms, før neste sett begynte. Et visuelt stimulus-par kunne falle i en av fire betingelser: 1) dyr - dyr, 2) dyr - plante, 3) plante - plante, 4) plante - menneske (se figur 2). Samtidig med visuelt stimuli i betingelse 4 (menneske) ble det presentert en lyd (60 dB SPL). Deltakerne ble instruert til å trykke så raskt de kunne på responsknappen ved betingelse 1 - (dyr - dyr), når dyr nummer to ble presentert. Under de andre betingelsene ble deltakerne instruert om å frastå fra å trykke på knappen. Hver deltaker ble tilbudt å teste oppgaven i forkant av opptaket for å bekrefte at oppgaven var forstått riktig.

Figur 2

Skjematisk representasjon av de fire betingelsene ved VCPT



2.3.5 Anamnese

Det ble benyttet anamneser for å få en dypere innsikt i deltakernes situasjon, deres opplevelse av å leve med kroniske smerter og fibromyalgi, og hvordan de opplevde behandling med tDCS. Anamnesene ble konstruert med hensyn til hva som ble ansett som relevant for studien og for deltakernes oppfølging (Schechtman mfl., 2017). Anamnesen ble skriftlig fylt ut av deltakeren selv eller i samarbeid med forskningsassistent. Det ble konstruert to ulike anamneser, en for pretest (preanamnese; se appendiks E) og en for posttest (postanamnese; se appendiks F), begge semistrukturerte.

Preanamnesen inkluderte spørsmål om jobb, sivilstatus/familie, fritid, familiære belastninger (f.eks. traumer, arv), tidligere somatisk eller psykiatrisk sykdom (f.eks. komorbide diagnoser, behandling), naturlige funksjoner (f.eks. søvn, matlyst), medikamenter og stimulanter (f.eks. tobakk, alkohol, rus). Det ble også stilt spørsmålene "Har du selv noen tanker om hva som har utløst din smertetilstand?" og "Fem stikkord om hvordan det er for deg å leve med fibromyalgi?".

Postanamnesen inkluderte spørsmål om hvordan det har vært etter strømbehandling med tanke på energinivå til jobb og hverdagslige gjøremål, krefter til å gjøre det man vil på fritiden, naturlige funksjoner og medikamentbruk. Deltakerne ble også spurt om noe har

forbedret seg eller forverret seg etter behandling og eventuelt hva, og om de hadde noe mer de ønsket å formidle til oss.

2.3.6 Bivirkningsskjema

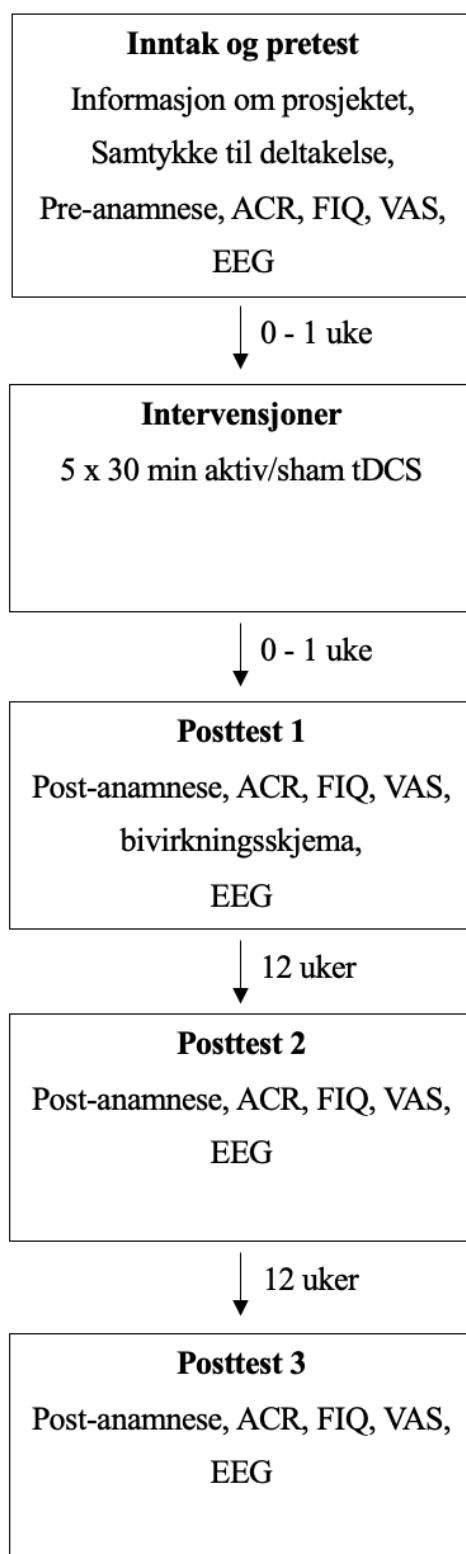
Det er anbefalt å kartlegge eventuelle bivirkninger tilknyttet tDCS-behandling (Fregni mfl., 2015). Deltakerne ble derfor, etter siste intervensjon, bedt om å fylle ut et skjema (se appendiks G) som etterspurte forekomsten av 13 symptomer under eller etter tDCS. Disse innebar nummenhet under elektrodene, rødhet under elektrodene, kløe under elektrodene, brennende følelse under elektrodene, smerte under elektrodene, kvalme, fatigue, nervøsitet, insomni, hodepine, konsentrasjonsvansker, akutt humørforandring og forandring i visuell persepsjon. Alvorlighetsgraden av de ulike bivirkningene måles på en kategorisk skala som «ingen», «veldig mild», «mild», «moderat», «alvorlig» eller «veldig alvorlig». Bivirkningsskjemaet (appendiks G) er hentet fra arbeidet til Luckman og Gulbrandsen (2019).

2.4 Prosedyre

Etter å ha blitt tilsendt informasjonsskriv møtte hver deltaker til inntak og pretest. Her ble informasjonen om prosjektet gjennomgått i samtale, og deltakerne signerte på samtykke (se appendiks A) til deltakelse. Deltakerne ble bedt om å fylle ut fire spørreskjema: anamnese tilpasset pretest (preanamnese), ACR, FIQ og VAS. Det ble deretter gjennomført EEG-opptak, både under hvile og med VCPT.

Uken etter pretest, møtte deltakerne til daglige tDCS-intervensjoner f.o.m. mandag t.o.m. fredag. Deltakerne mottok 30 min aktiv behandling eller sham-behandling etter hvilken gruppe de tilhørte.

Innen en uke etter intervensjonene ble det utført posttest. Deltakerne svarte på fem spørreskjema: anamnese tilpasset posttest (postanamnese), ACR, FIQ, VAS og bivirkningsskjema. Det ble også utført EEG-opptak, både under hvile og med VCPT. Posttestene ble gjentatt uten bivirkningsskjema 12 ±3 uker etter intervensjonsuken og 24 ±3 uker etter intervensjonsuken, med hensyn til når det passet for deltakerne. Prosedyren er oppsummert i figur 3.

Figur 3*Oversikt over prosedyren.*

Notat. EEG-opptakene inkluderer opptak under ØÅ, ØL og med VCPT.

2.5 Analyse av datamateriale fra EEG-opptak

2.5.1 Artefaktkorrigeringsprosessen

Ettersom elektrodene som brukes i et EEG-opptak ikke differensierer mellom aktivitet fra korteks versus aktivitet fra andre konfunderende variabler (McMenamin mfl., 2010; Urigüen & Garcia-Zapirain, 2015; Mumtaz mfl., 2021), som muskelspenninger i ansikt (blinking, øyebevegelser) eller kropp, motstandsendringer i hud eller feil ved utstyr, er det nødvendig korrigerer for artefakter (Urigüen & Garcia-Zapirain, 2015). Ved artefaktkorrigeringsprosessen, “renses” opptaket for artefakter, samtidig som det unngås eventuell maskering eller invalidering av relevant nevralt aktivitet (McMenamin mfl., 2010; Urigüen & Garcia-Zapirain, 2015; Mumtaz mfl., 2021). Dette kan utføres enten ved automatisk fjerning av aktuelle algoritmer, eller ved manuell inspeksjon og fjerning (Mumtaz mfl., 2021).

EEG-opptakene ble artefaktkorrigert i WinEEG. Opptakene under ØÅ og ØL ble korrigerert hver for seg, og hele opptaket ble inkludert. VCPT-opptakene ble artefaktkorrigert ved å velge ~300 sekunder med EEG-data. Det ble iverksatt en uavhengig komponentanalyse (ICA) som kan subtrahere utvalgte artefakter i datamaterialet (Mitsar Co. Ltd, 2009; Ogrim & Kropotov, 2020). Resultatet av en ICA viser forslag til artefakttemplater, hvor en hovedregel for eksklusjon er at artefakttemplatene har en symmetrisk, perifer og frontal spatial kilde (Mitsar Co. Ltd, 2009; Mumtaz mfl., 2021). Når denne type artefakt ble funnet, ble de ekskludert (Mumtaz mfl., 2021). Enkelte ICA-baserte artefaktkorrigerende prosedyrer anses som valide (McMenamin mfl., 2010; Urigüen & Garcia-Zapirain, 2015). Det ble utført artefaktkorreksjon ved hjelp av programmet WinEEG. Det noteres at manuell visuell inspeksjon av artefakttemplater gjøres best av noen med lang erfaring (Mumtaz mfl., 2021), noe som prosjektstudentene ikke har. Det er dermed sannsynlig at noen artefakter gjenstår etter korrigeringen og dermed vil fremstå som en mulig konfunderende variabel i videre analyse.

2.5.2 Spekteranalyse

Etter artefaktkorrigeringsprosessen av EEG-data, ble det gjennomført spekteranalyse (oversatt fra engelsk: power spectra analysis) (Mitsar Co. Ltd, 2009). En spekteranalyse tar utgangspunkt i EEG-data for å beregne styrken til oscillatorisk aktivitet fra 0.5 Hz til 30 Hz (Kim & Im, 2018). Kim og Im (2018) påpeker at spekteranalyse av EEG-data er en anerkjent analyse innen nevrovitenskap, og at en rekke studier ved denne analysen har identifisert forholdet mellom oscillatorisk aktivitet og menneskelig atferd, kognitive tilstander eller psykiske lidelser. Blant annet kan spekteranalyse brukes til å identifisere biomarkører for en rekke

kliniske diagnoser (Newson & Thiagarajan, 2019). I denne studien, anvendes spekteranalyse til å lete etter alfarytmer i occipitalkorteks, ved EEG-elektrodene O1 og O2. Dette for å se etter endring i alfafrekvent aktivitet som følge av behandling med tDCS. I programmet WinEEG ble det gjort spekteranalyse av EEG-datamaterialet for hver og en deltaker. Det ble registrert styrke, noe som vil si amplituden som indikerer mikrovolt (μV), innenfor alfabåndet for O1 og O2. Det ble tatt et gjennomsnitt av disse to verdiene og lagt inn i SPSS for videre analyser.

2.5.3 Beregning av P3 NoGo

For å måle P3 NoGo, ble det hentet ut data fra EEG-opptak med VCPT. I programmet WinEEG, ble det valgt data fra VCPT-betingelse 2) dyr - plante, da denne betingelsen fremkaller en NoGo-respons. Ved denne betingelsen gjør altså deltakeren seg først klar til å respondere da de ser bilde av et dyr, men må deretter undertrykke responsen da neste bilde ikke er et dyr. Altså skulle deltakerne ikke respondere på denne betingelsen. Programmet hentet ut data tilknyttet denne betingelsen og ga oss et gjennomsnitt av responsene basert på 100 bildepar med dyr - plante.

Den observerte responsbølgen ved ERP representerer summen av aktivitet fra flere kilder som overlapper målområdet på samme tid (Brunner mfl., 2015). Ved Independent Component Analysis (ICA) projiseres ERP-er fra de multiple elektrodene på hodebunnen til dypereliggende spesifikke kilder. Ved å bruke ICA på et større antall ERP, identifiseres spesifikke subkomponenter, som skiller seg fra hverandre spatiotemporal. På denne måten kan man arbeide med de spesifikke responsbølgene tilknyttet de ulike kildene (Brunner mfl., 2015).

Ved ICA dekomponeres P3 NoGo i de to separate responskomponentene P3 NoGo tidlig og P3 NoGo sen, som skiller seg fra hverandre både spatialt og temporalt (Brunner mfl., 2013). Vi forventer en P3 NoGo tidlig respons når deltakeren gjør seg klar til å respondere, altså etter å ha sett første bilde, som representerer et dyr. Når det påfølgende bilde da ikke viser samme dyr, må deltakeren undertrykke klikkeresponsen, samtidig som denne beslutningen monitoreres for, og man forventer da en P3 NoGo sen respons.

P3 NoGo har en sentral frontal distribusjon (Brunner mfl., 2015). P3 NoGo tidlig observeres som oftest best ved elektroden Cz, og P3 NoGo sen leses som oftest best av ved Cz eller Fz. Styrken på P3 NoGo beregnes i mikrovolt (μV) ved bølgens topp. Styrken ble lest av for de to komponentene, P3 NoGo tidlig og P3 NoGo sen, separat ved å se på amplituden til ERP-et ved Cz og/eller Fz. Styrken til P3 NoGo tidlig ble lest av ved Cz og styrken til P3

NoGo sen ble beregnet ved å ta et gjennomsnitt av styrken til P3 NoGo sen ved Cz og ved Fz. Styrken til P3 NoGo tidlig og P3 NoGo sen ble så lagt inn i SPSS for videre analyser.

Ifølge Brunner og kollegaer (2013) har P3 NoGo-bølgen, og de to komponentene P3 NoGo tidlig og P3 NoGo sen, målt ved Go/NoGo-paradigmet og filtrert med ICA, langvarig stabilitet. Dette gjør at responsene vurderes som godt egnet til reliabel vurdering av kognitiv kontrollfungering, både ved forskning og i kliniske sammenhenger (Brunner mfl., 2013).

2.6 Statistiske analyser

For å besvare hypotesene ble det gjennomført flere analyser i SPSS på både de selvrappporterte variablene og EEG-variablene. Mann-Whitney U test ble benyttet for å undersøke forskjeller mellom kontrollgruppa og aktiv gruppe. Friedmans variansanalyse (ANOVA) ble brukt for å finne mulige endringer i selvrappporterte symptomer og nevralt dysfunksjoner fra pretest til posttest 1, posttest 2 og posttest 3 for begge gruppene. Disse to testene er ikke-parametriske tester. Grunnen til at disse ble valgt er relatert til krav om normalfordeling (Field, 2018). Både ACR, FIQ og VAS ble benyttet til deskriptiv statistikk.

2.6.1 Normalfordeling

Et premiss for å bruke parametriske tester for å sammenligne gjennomsnitt er å ha normalfordeling i alle involverte grupper i testen (Field, 2018). Ved å benytte Kolmogorov-Smirnov eller Shapiro-Wilk test ved små utvalg, som i denne studien, risikerer en å begå type 2 feil på grunnlag av for lav statistisk styrke til å plukke opp signifikante avvik fra normalfordelingen (Field, 2018). Dessuten, ved visuell vurdering av FIQ, VAS total, VAS delskalaer, alfastyrke, P3 NoGo tidlig og P3 NoGo sen for pretest og alle posttester gjennom histogram (se appendiks H), ble det tydelig at dataen manglet normalfordeling. I studier med få deltakere ender en ofte opp med at skårene i gruppene ikke ligger normalfordelt. En måte å håndtere problemer med normalfordeling på er å transformere dataene med for eksempel logtransformering (Field, 2018). Dette ble forsøkt, men ga ikke tilfredsstillende normalfordeling i variablene våre.

Ved normalfordeling ville en ikke-parametrisk test hatt lavere statistisk styrke enn en parametriske (Field, 2018). Derimot er det nødvendig å bruke ikke-parametriske tester hvor det ikke er normalfordeling. Dersom det hadde blitt brukt en parametriske test ved manglende normalfordeling kan en ikke stole på type 1 feilraten på 5%, da denne raten avhenger av normalfordeling, og som følger forblir statistisk styrke ukjent (Field, 2018).

2.6.2 Ikke-parametriske tester

Ifølge Field (2018) vil det å benytte seg av ikke-parametriske tester være et godt alternativ dersom en eller flere av gruppene som skal sammenlignes ikke har normalfordelt

data. En ikke-parametrisk test vil lage et rangeringssystem hvor den laveste raskåren får nummer 1, den nest laveste nummer 2, og så videre slik at den høyeste raskåren ender med den høyeste rangeringen. Testen anvendes så på rangeringen, ikke raskårene, altså elimineres uteligger-skårer og skjevhet fra dataen. En vil derimot kunne miste noe av omfanget av forskjellene mellom skårene (Field, 2018).

2.6.3 Mann-Whitney U test

For å sammenligne mulige forskjeller mellom kontrollgruppa og aktiv gruppe i VAS- og FIQ-skårer, samt alfastyrke, P3 NoGo tidlig og sen ved pretest, posttest 1, posttest 2 og posttest 3 ble Mann-Whitney U test benyttet. Denne testen sammenligner forskjellen i fordelingen og median på et ordinal eller kontinuerlig variabel (eks: VAS, FIQ, P3 NoGo) hos to uavhengige, kategoriske grupper (aktiv/kontroll) (Field, 2018). Ved rangeringen av raskårene, benyttet ved Mann-Whitney U test, ses det først bort ifra gruppetilhørigheten, lavest skåre får lavest rangering og høyest får høyest rangering. Videre deler en opp i de to respektive gruppene. Dersom det er forskjell i gruppene burde en forvente å se forskjell i antall høye og lave rangeringer i gruppene, samt større forskjell dersom en summerer opp rangeringsskårene for hver enkelt gruppe (Field, 2018). Ifølge Hart (2001) er likhet i form og spredning av raskårene i gruppene viktig for å kunne konkludere med at en eventuell forskjell i de to gruppene skyldes forskjell i median heller enn ulike fordelinger. Fordelingen i både de subjektive og nevrane variablene ble derfor visuelt vurdert gjennom histogram, gruppene ble vurdert til å ikke ha likhet i raskårefordelingen (se appendiks H). Dette kan bety at en eventuell forskjell i gruppens skårer derfor kan være delvis forklart av ulik spredning av datapunktene heller enn en ren medianforskjell.

2.6.4 Friedmans ANOVA

For å sammenligne selvrapperte symptomer og EEG-data ved pretest, posttest 1, posttest 2 og posttest 3 ble Friedmans ANOVA benyttet på deltakernes FIQ, VAS og VAS delskalaer (smerte, fatigue og fibrotåke). Friedmans passer når en ønsker å teste forskjeller i ordinale eller kontinuerlige variabler, ved tre eller flere betingelser, hvor samme deltakere er i den samme gruppen ved alle betingelser (Field, 2018). Kontroll og aktiv gruppe ble testet separat. Slik som ved Mann-Whitney U test anvendes Friedmans ANOVA på rangerte skårer, men her rangeres hver enkelt deltakers raskårer kun opp mot sine egne skårer på ulike testpunkter. Ved fire testtidspunkt vil skårene hos en deltaker rangere fra 1-4 hvor 1 indikerer lavest raskåre og 4 høyest. Dette gjøres for hver deltaker, for så å summere opp alle deltakernes rangeringer i hver betingelse (Field, 2018). Ved en konsistent endring innad i

gruppa vil det da trolig være større forskjeller i summene for de ulike betingelsene enn dersom det ikke har vært en endring.

2.7 Tematiske analyser av anamneser

Tematisk analyse (Braun & Clarke, 2006) ble benyttet for å analysere anamnesene både for pretest og posttest. Tematisk analyse er en kvalitativ metode for å identifisere, analysere og rapportere mønster som peker seg ut i datasettet (Braun & Clarke, 2006). Datasettet ble først gjennomlest flere ganger, før korte beskrivelser av hver anamnese ble sortert i et mer systematisk skjema. Deretter ble gjentakende temaer trukket ut og identifisert.

2.8 Oppsummering av bivirkningsskjema

Rapporterte bivirkninger blir kun oppsummert og tas ikke med i videre analyser. Likevel anses bivirkninger som relevant å inkludere i denne studien for å ivareta deltakere og å kunne si noe om implikasjoner for videre forskning.

3. Resultat

3.1 Deskriptiv statistikk

Både ved målingene for subjektive variabler og nevralt variabler var det frafall av deltakere ved flere testpunkter. Hos kontrollgruppa var antall deltakere som gjennomførte spørreskjemaene følgende; pretest, $n = 5$, posttest 1, $n = 5$, posttest 2, $n = 4$, posttest 3, $n = 5$. For aktiv gruppe var antall deltakere som gjennomførte spørreskjemaene; pretest, $n = 8$, posttest 1, $n = 8$, posttest 2, $n = 7$, posttest 3, $n = 7$. Blant kontrollgruppa var det følgende antall deltakere som gjennomførte EEG; pretest, $n = 5$, posttest 1, $n = 5$, posttest 2, $n = 4$, posttest 3, $n = 4$. Hos aktiv gruppe var antall deltakere som gjennomførte EEG: pretest, $n = 8$, posttest 1, $n = 8$, posttest 2, $n = 7$, posttest 3, $n = 7$.

Videre vil det bli presentert median og variasjonsbredde for subjektive og nevralt mål.

3.1.1 Subjektive mål

Median og kvartilbredde/variasjonsbredde for FIQ og VAS total for hvert testpunkt kan ses i tabell 1. Den laveste medianen kan indikere færre fibromyalgisymptomer innad i gruppene. For kontrollgruppa, fant man den laveste medianen på posttest 3 for både FIQ og VAS total. For FIQ var den høyeste medianen ved pretest, men for VAS total var medianen på posttest 2 den høyeste for kontrollgruppa. Blant aktiv gruppe var den laveste medianen for FIQ på posttest 2 og for VAS på posttest 1. Hos aktiv gruppe var de høyeste medianene for både FIQ og VAS total ved pretest. Se appendiks I for median og variasjonsbredde for VAS smerte, VAS fatigue og VAS fibrotåke.

Tabell 1*Deskriptiv statistikk for FIQ og VAS total – Median og variasjonsbredde*

	Median	Variasjonsbredde
Kontrollgruppe		
FIQ pre	61.27	45.10
FIQ po1	53.30	57.56
FIQ po2	60.55	47.65
FIQ po3	37.19	47.80
VAS total pre	182.00	220.50
VAS total po1	142.00	147.00
VAS total po2	193.75	207.00
VAS total po3	139.50	180.50
Aktiv gruppe		
FIQ pre	57.74	19.86
FIQ po1	44.17	35.55
FIQ po2	39.44	51.08
FIQ po3	52.95	37.52
VAS total pre	169.00	153.00
VAS total po1	116.25	158.50
VAS total po2	140.50	120.50
VAS total po3	149.00	121.50

Notat. VAS, «Visual Analogue Scale»; FIQ, «Fibromyalgia Impact Questionnaire»

Uthevet skrift indikerer testpunktet med lavest skåre.

3.1.2 Nevrale mål

Median og kvartilbredde/variasjonsbredde for de nevrале variablene kan ses i tabell 2. De høyeste medianene for hvert testpunkt er uthevet, disse indikerer best nevrал fungering innad i gruppene ved EEG-målingene. For kontrollgruppa var den høyeste medianen for alfa i occipitalkorteks ved posttest 2. Høyeste P3 NoGo tidlig median var ved posttest 3 og høyeste P3 NoGo sen var ved posttest 1 for kontrollgruppa. De laveste medianene for kontrollgruppa var på posttest 1 for alle de tre nevrале variablene. For aktiv gruppe var høyeste median for alfa ved posttest 3 og lavest ved pretest. Høyeste median for P3 NoGo tidlig var ved posttest 1 og høyeste for P3 NoGo sen var ved pretest for aktiv gruppe. Laveste P3 NoGo tidlig median var ved pretest og laveste P3 NoGo sen var ved posttest 2 for aktiv gruppe.

Tabell 2

Deskriptiv statistikk for de nevrale variablene – Median og variasjonsbredde

	Median	Variasjonsbredde
Kontrollgruppe:		
Alfa pre	5.49	28.26
Alfa po1	3.13	60.73
Alfa po2	7.40	6.45
Alfa po3	5.44	39.45
P3 Nogo tidlig pre	0.97	4.90
P3 Nogo tidlig po1	0.00	5.57
P3 Nogo tidlig po2	0.68	2.93
P3 Nogo tidlig po3	2.38	3.48
P3 Nogo sen pre	9.81	7.96
P3 Nogo sen po1	6.28	5.45
P3 Nogo sen po2	7.33	11.76
P3 Nogo sen po3	8.19	9.26
Aktiv gruppe:		
Alfa pre	8.66	63.88
Alfa po1	14.27	88.40
Alfa po2	13.21	57.37
Alfa po3	19.12	92.79
P3 Nogo tidlig pre	0.88	6.92
P3 Nogo tidlig po1	2.09	3.38
P3 Nogo tidlig po2	1.27	6.58
P3 Nogo tidlig po3	1.59	6.28
P3 Nogo sen pre	10.03	22.95
P3 Nogo sen po1	8.86	11.79
P3 Nogo sen po2	7.70	13.37
P3 Nogo sen po3	9.99	14.12

Notat. VAS, «Visual Analogue Scale»; FIQ, «Fibromyalgia Impact Questionnaire»

Uthevet skrift indikerer testpunktet med høyest skåre; Alfa og P3 NoGo målt i mikroVolt.

3.2 Subjektiv effekt av tDCS

3.2.1 Gruppeforskjell i subjektivt rapporterte mål

Mann-Whitney U test ble benyttet for å undersøke hypotese 1: “Deltakere som mottar aktiv tDCS-behandling 5 x 30 min, med elektroder (ellipseformede 4 cm x 11 cm, bilateralt

plassert over MI/SI), vil rapportere en signifikant bedring i symptomtrykk assosiert med fibromyalgi og uforklart kronisk smerte, sammenlignet med deltakere som mottar sham-behandling.” Det ble testet for forskjeller i FIQ, VAS og VAS delskalaer mellom kontrollgruppa og aktiv gruppe ved pretest, posttest 1, posttest 2 og posttest 3. Det var ingen signifikante forskjeller mellom kontrollgruppa og aktiv gruppe i noen av de subjektive variablene. Se resultatene av Mann-Whitney U test for de subjektive variablene i tabell 3.

Tabell 3

Forskjeller i subjektive smertevariabler mellom kontroll- og aktiv gruppe for hvert testpunkt

	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
FIQ:				
Pretest	23.00	0.44	.12	.724
Posttest 1	17.00	-0.44	-.12	.724
Posttest 2	16.50	-0.51	-.14	.622
Posttest 3	24.00	0.59	.16	.622
VAS total:				
Pretest	24.00	0.59	.16	.622
Posttest 1	22.00	0.29	.08	.833
Posttest 2	14.50	-0.81	-.22	.435
Posttest 3	22.00	0.29	.08	.833
VAS smerte:				
Pretest	21.00	0.15	.04	1.00
Posttest 1	22.00	0.29	.08	.833
Posttest 2	15.50	-0.66	-.18	.524
Posttest 3	24.00	0.59	.16	.622
VAS fatigue:				
Pretest	24.00	0.59	.16	.622
Posttest 1	23.00	0.44	.12	.724
Posttest 2	13.50	-0.95	-.26	.354
Posttest 3	22.00	0.29	.08	.833
VAS fibrotåke:				
Pretest	21.00	0.15	.04	1.00
Posttest 1	23.00	0.44	.12	.724
Posttest 2	15.50	-0.66	-.18	.524
Posttest 3	27.50	1.10	.31	.284

Notat. VAS, «Visual Analogue Scale»; FIQ, «Fibromyalgia Impact Questionnaire»

ACR – Diagnosekriterier for fibromyalgi. ACR diagnosekriterier ble evaluert for både kontrollgruppa og aktiv gruppe ved pretest, posttest 1, posttest 2 og posttest 3. Antall deltakere i de respektive gruppene som oppfylte og ikke oppfylte kriteriene ved de ulike testtidspunktene kan ses i tabell 4.

Ved pretest oppfylte 80% av kontrollgruppa ($n = 5$) diagnosekriteriene for fibromyalgi. Ved posttest 1 (innen en uke etter intervensjon) møtte 60% av kontrollgruppa ($n = 5$) diagnosekriteriene for fibromyalgi. Ved posttest 2 (12 \pm 3 uker etter intervensjon) oppfylte 75% av kontrollgruppa ($n = 4$) diagnosekriteriene, og ved posttest 3 (24 \pm 3 uker etter intervensjon) innfridde 60% av kontrollgruppa ($n = 5$) diagnosekriteriene for fibromyalgi. En av deltakerne i kontrollgruppa møtte ikke kriteriene på ACR ved noen av testpunktene. En annen deltaker oppfylte ikke kriteriene for fibromyalgi ved posttest 1 og 3, men oppfylte kriteriene ved pretest og posttest 2. Resterende tre deltakere i kontrollgruppa møtte kriteriene på ACR ved alle testpunkt, men en av disse deltakerne hadde manglende data fra ACR på posttest 2.

For aktiv gruppe ($n = 8$) oppfylte 88% diagnosekriteriene for fibromyalgi ved pretest. Ved posttest 1 (innen en uke etter intervensjon) møtte 63% av aktiv gruppe ($n = 8$) diagnosekriteriene for fibromyalgi, ved posttest 2 (12 \pm 3 uker etter intervensjon) innfridde 71% av aktiv gruppe ($n = 7$) diagnosekriteriene, og ved posttest 3 (24 \pm 3 uker etter intervensjon) oppfylte også 71% av aktiv gruppe ($n = 7$) diagnosekriteriene for fibromyalgi. Det var noe sprik i hvilke av deltakerne, til hvilke tidspunkt, som oppfylte diagnosekriteriene for fibromyalgi eller ikke. Kun en av deltakerne i aktiv gruppe oppfylte kriteriene på ACR ved pretest, men ikke ved noen av posttestene. En annen deltaker oppfylte ikke kriteriene på ACR ved pretest, posttest 1 og 2, men oppfylte dem ved posttest 3. En tredje deltaker i aktiv gruppe oppfylte kriteriene på ACR ved pretest, posttest 2 og 3, men ikke ved posttest 1. En fjerde deltaker oppfylte kriteriene ved pretest, posttest 1 og 2, men ikke ved posttest 3. Resterende fire deltakere i aktiv gruppe møtte kriteriene på ACR ved alle testpunkt, men en av disse deltakerne hadde manglende data for ACR på posttest 2 og 3.

Tabell 4*Antall deltakere som oppfylte ACR-kriteriene ved hvert testpunkt*

	Pretest	Posttest 1	Posttest 2	Posttest 3
Kontrollgruppe				
ACR-kriterier møtt	4	3	3	3
ACR-kriterier ikke møtt	1	2	1	2
Mangler	-	-	1	-
Aktiv gruppe				
ACR-kriterier møtt	7	5	5	5
ACR-kriterier ikke møtt	1	3	2	2
Mangler	-	-	1	1

Notat. ACR, «American College of Rheumatolog»

Mangler beskriver deltakere som ikke gjennomførte ACR ved testpunktet.

3.2.2 Effektvarighet målt ved subjektive mål

For å teste hypotese 2: “effekten av aktiv tDCS vil vare minimum 12 uker. Vi kan trolig forvente noe tilbakefall ved siste posttest, 24 uker etter behandling.” ble Friedmans ANOVA brukt. Her ble det testet for om det var forskjeller i FIQ, VAS og VAS delskalaer mellom pretest, posttest 1, posttest 2 og posttest 3, både for aktiv gruppe og kontrollgruppa.

FIQ. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i FIQ-skårer mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 4$, $\chi^2(3) = 2.10$, $p = .552$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 4.89$, $p = .18$.

VAS – total. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i den totale VAS-skårer mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 4$, $\chi^2(3) = 1.77$, $p = .622$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 3.51$, $p = .319$.

VAS – Smerte. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i VAS for smerte mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 4$, $\chi^2(3) = 2.69$, $p = .442$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 6.43$, $p = .093$.

VAS – Fatigue. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i VAS for fatigue mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 4$, $\chi^2(3) = 0.30$, $p = .96$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 2.31$, $p = .51$.

VAS – Fibrotåke. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i VAS for fibrotåke mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 4$, $\chi^2(3) = 3.31$, $p = .347$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 6.22$, $p = .101$.

3.3 Nevral effekt av tDCS

For å teste hypotese 3 «Deltakere som mottar behandling med tDCS vil ha en reduksjon av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet. Reduksjonen av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet vil manifesteres ved (i) økning av alfabølger i occipitalkorteks under EEG-opptak med øynene lukket, og (ii) ved styrket P3 NoGo ved EEG-opptak med VCPT.» ble det benyttet Mann-Whitney U test for å utforske forskjeller i alfastyrke og P3 NoGo tidlig og sen hos kontrollgruppa og aktiv gruppe satt opp mot hverandre ved hvert testpunkt. Det ble også brukt Friedmans ANOVA for å teste om alfastyrke og P3 NoGo tidlig og sen hadde endret seg ved de ulike testpunktene for både aktiv gruppe og kontrollgruppa.

3.3.1 Gruppeforskjell i nevralt dysfunksjon

Mann-Whitney U test fant ikke forskjeller i alfastyrke (gjennomsnitt av O1 og O2 under ØL) mellom gruppene ved noen av testpunktene. Mann-Whitney U test fant ikke forskjeller i P3 NoGo tidlig amplitude eller P3 NoGo sen amplitude mellom gruppene ved noen av testpunktene. Resultatene fra Mann-Whitney U test kan ses i tabell 5.

Tabell 5

Forskjeller i nevralt variabler mellom kontroll- og aktiv gruppe for hvert testpunkt

	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Alfastyrke				
Pretest	20.00	0.00	.00	1.00
Posttest 1	27.00	1.03	.29	.354
Posttest 2	20.00	1.13	.34	.315
Posttest 3	19.00	0.95	.29	.412
P3 Nogo tidlig				
Pretest	21.00	0.15	.04	1.00
Posttest 1	25.50	0.82	.23	.435
Posttest 2	17.00	0.57	.17	.648
Posttest 3	13.00	-0.19	-.06	.927
P3 Nogo sen				
Pretest	24.00	0.59	.16	.622
Posttest 1	30.00	1.46	.40	.171
Posttest 2	18.00	0.76	.23	.527
Posttest 3	15.00	0.19	.06	1.00

Notat. Alfastyrke under ØL, gjennomsnitt fra O1 og O2; P3 NoGo fra VCPT.

3.3.2 Effektvarighet målt ved nevrale dysfunksjoner

Alfa. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i alfastyrke mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 3$, $\chi^2(3) = 0.20$, $p = .978$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 7.63$, $p = .054$.

P3 NoGo tidlig. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i P3 NoGo tidlig amplitude mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 3$, $\chi^2(3) = 5.79$, $p = .123$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 2.71$, $p = .439$.

P3 NoGo sen. Friedmans ANOVA fant ikke signifikante forskjeller i P3 NoGo sen amplitude mellom pretest, posttest 1, posttest 2 eller posttest 3 for hverken kontrollgruppa, $n = 3$, $\chi^2(3) = 1.80$, $p = .615$, eller aktiv gruppe, $n = 7$, $\chi^2(3) = 3.00$, $p = .392$.

3.4 Gjentakende temaer fra anamneser

Gjennom anamnesene er det hovedsakelig fire nøkkeltema som stikker seg ut. De fire hovedtemaene er (i) hvordan det oppleves å leve med fibromyalgi, (ii) disponering av krefter på fritid, (iii) tanker om årsak til fibromyalgi og (iv) opplevd effekt av tDCS. Se appendiks J for utdypning av resultater. Funnene ved de gjentakende nøkkeltemaene (i), (ii) og (iii) underbygger viktigheten ved studien. Ved tema (iv) responderte flere av deltakerne at det er vanskelig å si om strøm har hatt effekt eller ikke, ettersom symptomtrykket i utgangspunktet er svingende og påvirkes av flere faktorer som er vanskelig å skille fra hverandre. Værforandringer og stress nevnes gjentakende som faktorer som påvirker symptomtrykket i stor grad. Opplevd effekt av tDCS bør inkluderes i diskusjonen om tDCS bør benyttes klinisk eller ikke

3.5 Rapporterte bivirkninger

Forekomst av bivirkninger sammen med opplevd alvorlighetsgrad er oppsummert i tabell 6. Tabellen sammenfatter deltakernes subjektive vurdering.

Enkelte deltakere noterte i marginen at det er vanskelig å si hva som skyldes strøm og ikke, ettersom formen varierer med påfølgende symptomer som kan ligne bivirkninger fra tDCS. Det nevnes også av enkelte deltakere at noen av bivirkningene kun opptrådte ved starten av, under, eller ved slutten av hver strømbehandling, men ikke etter selve intervensjonen. Andre har rapportert bivirkninger som oppstod under selve behandlingsuken, eller like etter behandlingsukens slutt. Ingen av deltakerne rapporterte bivirkninger i form av skade etter behandling med tDCS. Det ble heller ikke rapportert om varige bivirkninger eller forverring ved posttest 2 og 3.

Tabell 6

Forekomst % av bivirkninger med ulik alvorlighetsgrad

Bivirkning	Alvorlighetsgrad					
	Ingen	Veldig mild	Mild	Moderat	Alvorlig	Veldig alvorlig
Nummenhet under elektrode	54	23	8	15		
Rødhet under elektrode	77	15	8			
Kløing under elektrode	38	23	23	15		
Brennende følelse under elektrode	46	23	8	8	15	
Smerte under elektrode	69		23		8	
Kvalme	85	8	8			
Fatigue	77	8	15			
Nervøsitet	92	8				
Insomnia	92			8		
Hodepine	62	15	8	15		
Konsentrasjonsvansker	85	8	8			
Akutt humørforandring	92		8			
Forandringer i visuell persepsjon	85	8	8			

Notat: Oppsummering av deltakernes selvrapportering

4. Diskusjon

4.1 Tolkning av resultat

Resultatene viste ingen signifikante funn, og vi har dermed ikke støtte for noen av de tre hypotesene om at 1: *“Deltakere som mottar aktiv tDCS-behandling 5 x 30 min, med elektroder bilateralt plassert over M1/S1, vil rapportere en signifikant bedring i symptomtrykk assosiert med fibromyalgi og uforklart kronisk smerte, sammenlignet med deltakere som mottar sham-behandling.”*, 2: *“Effekten av aktiv tDCS vil vare minimum 12 uker. Vi kan trolig forvente noe tilbakefall ved siste posttest, 24 uker etter behandling.”* og 3: *“Deltakere som mottar behandling med tDCS vil ha en reduksjon av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet. Reduksjonen av dysfunksjonell smerterelatert nevralt aktivitet vil manifesteres ved (i) økning av alfabølger i occipitalkorteks under EEG-opptak med øynene lukket og (ii) ved styrket P3 NoGo ved EEG-opptak med VCPT.”* Kort oppsummert betyr dette at studien ikke fant effekt av tDCS-behandlingen på subjektivt rapporterte fibromyalgiplager eller indirekte oppmerksomhetsrelaterte biomarkører for nevralt endring som følge av tDCS. Dette til tross for at tidligere dobbeltblindede studier har funnet bedring av

fibromyalgi-relaterte smerter og fungering etter tDCS over M1 (Cheng mfl., 2023; Zhu mfl., 2017).

Mangel på signifikante funn kan skyldes begrensninger ved studien; lavt antall deltakere, manglende effekt grunnet tDCS-elektrodenes plassering og montering, ustabilitet i skåre blant deltakerne på blant annet ACR, manglende teoretisk rammeverk for, og mål på, direkte nevralt biomarkører for fibromyalgi og uforklart kronisk smerte og forstyrrende variabler som kan ha påvirket deltakernes smerteopplevelse. Særlig det smale utvalget kan forklare ikke-signifikante funn, ettersom små utvalg både medfører lav statistisk styrke, mangel på normalfordeling i datasettet og utelukkelse av foretrukne analyser (Field, 2018). En annen mulig forklaring for manglende forskjeller mellom kontrollgruppa og aktiv gruppe kan være effekt grunnet placeboeffekt fremfor intervensjonen i seg selv. Vi kan heller ikke utelukke effekt av placebo på nevralt mål (Huneke mfl., 2013; Wager mfl., 2004). Likevel tyder mangelen på endring fra pretest til posttestene på at det ikke handler om en placeboeffekt av tDCS, men heller mangel på effekt. Denne mangelen på effekt kan trolig tilskrives få deltakere. Det kan tenkes at videre studier likevel vil finne støtte for hypotesene dersom utvalget er stort nok.

4.1.1 Observerbare tendenser

Til tross for at resultatene ikke var signifikante, kan det være interessant å se på om det er noen tendenser i dataene. Dette må likevel tolkes med forsiktighet da konklusjonen i denne studien er å forkaste hypotesene.

Som en kan se i tabell 1 er medianskåren på både FIQ og VAS total høyest ved pretest og rapporteres å være lavere ved alle posttester for aktiv gruppe. For begge rapporteringsskjemaene daler skåren fra pretest, når et bunnpunkt før de igjen går opp igjen og ligger rett under pretestskåren ved siste posttest. Denne type utvikling er i samsvar med hypotese 2 hvor vi forventet å se en bedring etter tDCS, men også trolig noe forverring igjen mot siste posttest etter 24 uker. Samtidig, hvor FIQ når dette bunnpunktet ved posttest 2 har VAS total sin laveste median ved posttest 1. Dette er noe uventet da begge skjemaene er ment å måle typiske symptomer for fibromyalgi. Mulig er skjemaenes ulikheter på hvordan en rapporterer symptomene en faktor som vil kunne gi ujevnheter i rapportering av symptomer. Det kan tenkes at VAS, som består av å krysse av på linjer, gir en mer spontan respons. FIQ på sin side krever mer lesing og vil mulig derfor føre til at deltakeren reflekterer mer før besvarelse. Trolig er det en fordel at begge skjemaene er inkludert i studien. Ved signifikans ville det vært fordelaktig å kunne vise til reduksjon i symptomer ved begge skjemaene.

For kontrollgruppa ser medianskårene annerledes ut (se tabell 1). For både FIQ og VAS total går skårene ned fra pretest til posttest 1 før de går opp igjen til posttest 2, så ned igjen til den laveste medianen ved posttest 3. Kurven til sammenligning med aktiv gruppe er altså annerledes og kan virke å være reflektert av svingninger forbundet med symptomtrykk, noe deltakere fra begge grupper rapporterte om i anamnesen. Tendensen begge gruppene har til å rapportere symptomlette på FIQ og VAS total på posttest 1 i forhold til pretest kan tolkes som en placeboeffekt. Det at flere av deltakerne fra begge grupper ved postanamnese uttrykte at de hadde fått mer energi etter intervensjonen kan være med å underbygge mistanken om en placeboeffekt. Det kan også tenkes at deltakelse i forskningsprosjekt kan oppleves meningsfylt og energigivende. Posttest 1 ble gjennomført kort tid etter intervensjon og kontrollgruppas høyere median på FIQ og VAS total, samt aktiv gruppes høyere median på VAS total, ved posttest 2 kan tenkes å skyldes at placeboeffekten har avtatt.

Heller ikke ved de nevrane målene kan det konkluderes med effekt av tDCS. Når det kommer til observerbare tendenser virker alfastykke i occipitalkorteks å være den variabelen som har nærmest forventet utvikling i forhold til hypotesene for aktiv gruppe. Tabell 2 viser at medianen i alfastykke øker etter intervensjon og når en topp ved posttest 3, men denne effekten er ikke signifikant. Dette kunne vært en indikasjon på et mer aktivt DMN under hvile og dermed mindre oppmerksomhet rettet mot smerter. For P3 NoGo tidlig er også medianene ved posttestene høyere enn ved pretest, her finner vi den høyeste verdien ved posttest 1 før de går noe ned igjen. Derimot for P3 NoGo sen i aktiv gruppe er medianen høyest ved pretest, det er synkende verdier ved posttest 1 og 2, ved posttest 3 er medianen nesten opp igjen til hvor den var før intervensjon. Dette er med på å underbygge at tDCS trolig ikke har innvirkning på P3 NoGo sen. Om vi kun tar utgangspunkt i disse tendensene taler de for at intervensjonen hos aktiv gruppe kan ha ført til bedre fungering av DMN under hvile, som igjen kan være et tegn på redusert smerte. For den kognitive fungeringen under VCPT ser det ut til at det kunne vært en bedring i energisering, altså bedre initiering til og opprettholdelse av optimale responsmønstre. Derimot viser tendensene til at monitoreringsprosessen, forbundet med P3 NoGo sen, har blitt dårligere etter tDCS. Igjen, på grunnlag av manglende signifikans og få deltakere, må disse tendensene forkastes. I en større, mer robust studie er det ikke sikkert resultatet hadde hatt samme utfall eller fulgt lik trend.

For kontrollgruppa er P3 NoGo sen på sitt høyeste før intervensjon (se tabell 2). For P3 NoGo tidlig er den høyeste medianen ved posttest 3, men pretest er høyere enn både posttest 1 og 2, noe som kan indikere at skårene skyldes tilfeldigheter framfor en faktisk

endring. For alfastyrken i kontrollgruppa går medianen ned etter intervensjon ved posttest 1, men øker noe til posttest 2 før det går ned igjen til rundt samme verdi ved posttest 3.

Mest sannsynlig kan tendensene vi ser i medianendringene ved både subjektive og nevralt variabler forklares av tilfeldigheter og svingninger i dagsform som beskrevet i den kvalitative analysen. Om tDCS hadde hatt effekt ville trolig ikke så mange av deltakerne rapportert om usikkerhet og tvil rundt intervensjonens effekt ved anamnesene. De fleste av tendensene for den aktive gruppen kunne vært med på å underbygge bedring etter intervensjon dersom det kunne vises til signifikante funn. Andre, slik som P3 NoGo sen, viser heller det motsatte. Det må poengteres at de fleste effektstørrelsene ved sammenligning mellom gruppene (se tabell 3 og 5) var små, noe som viser til at tDCS i denne studien trolig ville gitt lite kliniske implikasjoner. Både bedring og forverring ville vært nyttige funn for videre forskning og anvendelse av tDCS, men i denne studien er det ikke mulig å dra andre slutninger enn at intervensjonen ikke har hatt effekt.

4.1.2 Ustabilitet i ACR-skåre

Ustabilitet i skåre blant deltakerne viste seg både i form av at flere deltakere varierte i om de oppfylte diagnosekriterier for fibromyalgi blant de ulike testtidspunktene, uavhengig av tDCS, men også i form av at det var stor variasjon blant deltakernes opplevde effekt av tDCS, blant aktiv gruppe.

For enkelte av deltakerne varierte det om de oppfylte diagnosekriteriene for fibromyalgi på ACR-skårene ved ulike testtidspunkter (se tabell 4). Kun halvparten, sju av 13 deltakere, oppfylte kriteriene på ACR ved alle testpunktene (to av disse deltakerne manglet en eller to av posttestene). En av deltakerne oppfylte ikke kriteriene for ACR på hverken pretest eller noen av posttestene, til tross for at vedkommende hadde fibromyalgidiagnose. Fire av de 13 deltakerne oppfylte ikke kriteriene på ACR ved en til tre av testtidspunktene. Det fremstår som vanskelig å trekke en konklusjon om hvorfor disse deltakerne varierer i utfall på ACR eller å knytte dette opp mot intervensjonen. Ifølge Wolfe og kollegaer (2011) ser man at noen pasienter som har fått diagnosen fibromyalgi av en lege ikke tilfredsstillt diagnosekriteriene ved bruk av ACR basert på WPI og SS skalaen, i deres studie gjaldt dette 25% av deltakerne med fibromyalgi. Skjemaet kan virke å ha vansker med å plukke opp symptomvariasjonen fibromyalgipasienter opplever, og at ACR krever et høyt symptomtrykk for den perioden diagnoseverktøyet anvendes. Samtidig kan det også tenkes at det kan dreie seg om at diagnosen i seg selv er heterogen eller at diagnosen er vanskelig å differensiere fra andre diagnoser. Slik Bidari og kollegaer (2009) skriver virker noen fibromyalgipasienter å ha en atypisk fibromyalgi som til tider oppfyller diagnosekriteriene og andre ganger ikke. Er det da

snakk om samme diagnose, eller kan det tenkes at man samler en rekke smertetilstander med ulikt opphav inn under en samlebetegnelse? Som nevnt i introduksjonen er fibromyalgi en diagnose med uklar etiologi og den har vært vanskelig å skille fra andre diagnoser (White & Harth, 2001; Aaron & Buchwald, 2001). Aaron og Buchwald (2001) fremhever substansiell overlapp og komorbiditet mellom en rekke uforklarte kliniske tilstander - deriblant fibromyalgi. Å finne ut av om fibromyalgi har subtyper eller kan dreie seg om ulike smertelidelser med ulik etiologi vil trolig være nyttig både for å komme opp med mer presise diagnoseverktøy, men også for utviklingen av en bedre fungerende behandling.

En av deltakerne som fikk aktiv tDCS oppfylte kriteriene for fibromyalgi på ACR ved pretest, men ikke ved noen av posttestene. Dersom tDCS hadde effekt ville slike tilfeller vært ønskelig, men det er umulig å dra noen konklusjon ut av et enkelt tilfelle. Hos Luckman og Gulbrandsen (2019) så en at noen av deltakerne responderte signifikant bedre på tDCS enn andre. Det kan tenkes at tDCS vil kunne være en effektiv behandling for enkelte fibromyalgipasienter, men ikke alle. Dette til sammenligning med for eksempel medikamentell behandling som ofte heller ikke har en gitt sannhet i at det vil fungere likt for alle (f.eks.: Choy mfl., 2010). For å kunne finne ut av dette trengs det studier med større deltakergrupper enn i vår studie, og en burde se på forskjellen mellom de som responderer bra og de som ikke har ønsket effekt. Som kort diskutert over kan det tenkes at fibromyalgi også kan deles inn i subgrupper, kanskje både med tanke på opphav av lidelsen og respons på ulike behandlinger.

En svakhet ved denne studien er at den, i tillegg til fibromyalgi, åpnet opp for deltakere med uforklarte kroniske smerter. Det ble ikke kartlagt godt nok hvor mange deltakere som falt i hvilken av de to kategoriene, og det er derfor vanskelig å si hvordan dette har påvirket ACR-skårene. Likevel oppfylte 11 av 13 deltakere ACR-kriteriene ved pretest. Av de to som ikke oppfylte kriteriene var det, som nevnt tidligere, en av dem som oppfylte kriteriene på et senere tidspunkt, og en av dem oppfylte ikke kriteriene på noen av testtidspunktene til tross for å ha oppgitt å ha diagnosen. Dermed ville trolig de fleste deltakerne kunne fått diagnosen på et tidspunkt. Likevel viser resultatene til at flere deltakere ikke ville hatt diagnosen på andre tidspunkter dersom en kun hadde diagnostisert basert på ACR. Ved å ikke ha kartlagt godt nok om deltakerne har fibromyalgidiagnose og/eller andre kroniske smertelidelser blir det vanskelig å kunne konkludere med om svingninger i ACR skyldes heterogeniteten og svingninger i dagsform ved fibromyalgidiagnosen, eller om andre, lignende smertelidelser kan gi positivt utslag på ACR-skjemaet. Rekrutteringen var i hovedsak rettet mot fibromyalgipasienter, der for eksempel fibromyalgiforeningen var en

viktig samarbeidspartner. Dersom en vil utforske sammenheng mellom fibromyalgi og variasjon i oppfylte diagnosekriterier burde en begrense studien til deltakere som har den aktuelle diagnosen. Det er heller ikke gitt at denne studiens tDCS-intervensjon ville hatt lik effekt på fibromyalgi og andre smertelidelser.

4.1.3 Nevrale biomarkører for oppmerksomhet vekk fra smerte

Vi fant ingen endring i interaksjonen mellom smerte og oppmerksomhet under hvile eller under VCPT-oppgave. Vi har i denne studien ikke målt direkte nevralt biomarkører for fibromyalgi. Dette er, som diskutert i introduksjonen (se seksjon 1.1, 1.5), grunnet manglende konkret teoretisk forståelse for nevralt endringer som observeres hos pasienter med fibromyalgi og uforklart kronisk smerte. Vi har dermed sett på oppmerksomhet vekk fra smerte, som indirekte biomarkør for fravær av smerte.

Som nevnt i introduksjonen kan kroniske smerter, som ved fibromyalgi, svekke oppmerksomhetsevnen som igjen kan gå negativt utover utførelse av kognitive oppgaver (Moriarty mfl., 2011). Manglende bedring av P3 NoGo responsene kan indikere at tDCS ikke har ført til bedring av smerter hos deltakerne, og dermed ikke bedret P3 NoGo responsene. En annen mulig forklaring er at smerte ikke påvirker prestasjonen på VCPT-oppgaven. Moore og kollegaer (2019) poengterer at smertepåvirkning på oppmerksomhet avhenger både av type smerte og oppgave. For fibromyalgi virker smerten å innvirke på oppgaver som krever delt oppmerksomhet (Moore mfl., 2019). Det kan dermed tenkes at en oppgave som i større grad enn VCPT, vektlegger delt oppmerksomhet, ville vært fordelaktig. Hverken for P3 NoGo responsene eller alfastyrken ble dataen sammenlignet med normaldata. En vet derfor ikke om deltakerne hadde avvik fra normalen ved start. De respektive variablene er hentet fra et teoretisk rammeverk, beskrevet innledningsvis, men denne oppgaven kan ikke utelukke at mangel på nevralt endring skyldes manglende avvik, avvik forårsaket av andre faktorer eller undersøkelse av feil biomarkører. Likevel kan man ved å sammenlikne pretest med posttester studere endring i nevralt funksjon relatert til tDCS.

Under ØL hvile-opptak, har vi antatt at posterior (occipital) oscillatorisk aktivitet i alfabånd er et mål på aktivitet i DMN - som representerer tankeflyt vekk fra sensorisk stimuli (Alshelh mfl., 2018; Clancy mfl., 2022; Compton mfl., 2019; Furman mfl., 2020; Hiltunen mfl., 2014; Jann mfl., 2009; Knyazev mfl., 2011; Knyazev, 2013; Mantini mfl., 2007; Monto mfl., 2008). Manglende endring i alfa over tid kan trolig skyldes manglende effekt av tDCS, som støttes av manglende bedring i VAS og FIQ. Likevel kan man også stille spørsmål ved antakelsen om at alfa best representerer DMN-aktivering, ettersom det kan tenkes at det kan ha forekommet tilfriskende nevralt endringer som følger av tDCS - uten umiddelbar merkbar

virkning, som målt ved subjektive mål som VAS og FIQ. Som nevnt innledningsvis (seksjon 1.4.1), er det flere kognitive oppgaver enn det er adskilte frekvensbånd og det er dermed ikke åpenbart hvilken oppgave som tilskrives hvilken frekvens i en gitt kontekst (Ploner mfl., 2017; Karakaş & Barry, 2017; Herrmann mfl., 2016), siden nettverk trolig tar i bruk aktivitet i mer enn bare ett frekvensbånd (Mantini mfl., 2007). Dersom DMN-aktivering best representeres av et annet frekvensbånd enn alfa, eller dersom en potensiell direkte nevralt biomarkør for fibromyalgi bedre representerer grad av nevralt dysfunksjon, kan det være at tDCS har iverksatt nevralt endringer - uten at denne studien har kunnet kartlagt det. Forfatterne oppmuntrer til videre forskning på nevralt endringer ved fibromyalgi.

4.1.4 Forstyrrende variabler

Slik det også kommer frem i den tematiske analysen (se appendiks J) er flere av deltakerne usikre på om intervensjonen har hatt virkning. Noen uttrykker at de ikke har hatt virkning i det hele tatt, andre er mer usikre på om endringer heller kan skyldes ytre faktorer slik som vær, livshendelser eller at lidelsen i seg selv varierer fra dag til dag og i perioder. Den kvalitative analysen virker å være i tråd med at det ikke kom fram en effekt ved de subjektive målene. Annen forskning på tDCS for fibromyalgi virker å i hovedsak ta for seg kvantitative mål. Det har likevel vært interessant å supplere kvantitative studier med en kort kvalitativ analyse som har gitt deltakerne mulighet til å uttrykke seg mer fritt innenfor visse rammer. Anamnesene bidrar til å kunne adressere potensielle forstyrrende variabler. Flere deltakere ved denne studien rapporterte varierende symptomtrykk ved ACR, FIQ og VAS, men ikke via anamnesene. Det ble derimot rapportert at symptomtrykket var svært svingende, og at de ikke alltid kunne peke på årsaken til disse svingningene, men at det trolig skyldtes værforandringer og stress. Dersom resultatene våre viste signifikant effekt, og deltakerne ikke rapporterte bedring ved postanamnese, eller at de tilskrev bedringen andre årsaker enn tDCS, bør man stille spørsmål til kliniske implikasjoner og effekt ved tDCS. Det ville vært interessant å undersøke kvalitative data fra deltakere i studier som har funnet effekt av tDCS for fibromyalgisymptomer, og om deltakerne i disse studiene beskriver resultatet av intervensjonen på et annet vis enn hva våre deltakere gjorde.

4.1.5 Bivirkninger

Det var noe overraskende at noen av deltakerne rapporterte om alvorlige bivirkninger ved tDCS, da det tidligere har blitt beskrevet av flere som en skånsom intervensjon med få og milde bivirkninger (Fagerlund mfl., 2015; Lloyd mfl., 2020; Nikolin mfl., 2018; Nitsche mfl., 2008; Poreisz mfl., 2007; Short mfl., 2009). Bivirkningene som ble rapportert som alvorlige var brennende følelse under elektrode (15%) og smerte under elektrode (8%). Dermed kan det

tenkes at utformingen av elektrodene, plassering eller hvordan de var påmontert kan ha medvirket til bivirkningenes alvorlighetsgrad. Selv om disse bivirkningene ikke var varige, er det likevel viktige funn som viser til at tDCS ikke nødvendigvis er problemfritt gjeldende bieffekter. Spesielt i en studie som denne, hvor tDCS ikke er funnet å gi effekt, vil slike bivirkninger være problematisk og talende mot bruk av intervensjonen.

4.2 Begrensninger

Denne studien har flere begrensninger knyttet til deltakere og eksklusjonskriterier, forskningsdesign, valgte måleverktøy og analysemetoder.

4.2.1 Deltakere og eksklusjonskriterier

Denne studien inkluderer et lite utvalg, og med kun 13 deltakere i en dobbeltblindet studie, med åtte i aktiv gruppe og fem i kontrollgruppe, ble styrken ved de statistiske analysene redusert betraktelig. Med det lave deltakerantallet ble ikke datamaterialet normalfordelt, noe som snevret inn mulighetene for foretrukne analyser. Som nevnt tidligere gir få deltakere lavere statistisk styrke og utelukker bruk av parametriske tester. Ved normalfordeling ville en kunne benyttet parametriske tester, slik som for eksempel t-test, for å undersøke forskjeller mellom aktiv gruppe og kontrollgruppa. Parametriske tester er kjent for å ha større statistisk styrke enn ikke-parametriske tester ved normalfordeling (Field, 2018).

Det smale utvalget åpner for diskusjonen om man burde hatt strengere eksklusjonskriterier. Eksempelvis kunne man ha ekskludert deltakeren som ikke oppnådde ACR-kriteriene for fibromyalgidiagnose fra datasettet. I så fall ville vi stått igjen med et enda mindre utvalg, og ulempene ved smale utvalg ville økt. 12 av 13 deltakere hadde komorbide lidelser, og ved anamnesene fremkom det at flere deltakere synes det er vanskelig å skille de ulike diagnosene fra hverandre, da symptomene kan være nokså like. Ved å ekskludere alle deltakere med komorbide lidelser kunne man ha kontrollert bedre for variabler tilknyttet andre diagnoser. Man kunne potensielt ha ekskludert deltakere med enkelte komorbide lidelser som eksempelvis depresjon, da symptomtrykket er overlappende med fibromyalgi. En ulempe ved eksklusjon er at man ville fått et mindre utvalg. I vårt tilfelle ville vi stått igjen med kun en deltaker dersom man skulle ekskludert for alle komorbide lidelser, og vi ville dermed ikke ha data til å utføre denne studien. I tillegg ville det vært interessant å inkludere deltakere med høyere symptomtrykk tilknyttet fibromyalgi. Dessverre fikk vi ikke tak i disse deltakerne ettersom prosjektet krevde at deltakerne kom seg til Psykologisk Institutt ved NTNU både selvstendig og nokså hyppig, særlig under selve intervensjonsuken. Vi var i kontakt med potensielle deltakere som dessverre måtte trekke seg fra prosjektet på grunn av at deltakelsen ville bli for belastende med tanke på et begrenset energinivå, smerter og høyt symptomtrykk.

4.2.2 *Forskningsdesign*

Man kunne potensielt gjort et par justeringer rundt forskningsdesign med tanke på elektrodeplassing og tidspunkt for test. Samtidig er det begrenset hvorvidt man kan kontrollere for alle andre variabler tilknyttet deltakernes smerteopplevelse. Man kan også diskutere validiteten ved dobbeltblinding.

4.2.2.1 tDCS-elektrodenes utforming, plassering og montering. Som nevnt tidligere er formen på elektrodene benyttet i denne studien ellipseformede istedenfor kvadratiske, noe som skiller seg fra de fleste tDCS-studier. Det kan tenkes at dette hadde en innvirkning på den manglende effekten av intervensjonen. Samtidig fant Luckman og Gulbrandsen (2019) i sin hovedoppgave en merkbar reduksjon i fibromyalgisymptomer etter tDCS med den samme elektrodeutforming som brukt i denne studien. Til sammenligning fant Fagerlund og kollegaer (2015) en lav, men signifikant effekt, ved bruk av et noen designlikheter som hos Luckman og Gulbrandsen, men hvor elektrodene var kvadratiske. Slike elektroder vil dermed ikke dekke hele overflaten av M1/S1 på samme måte som ellipseformede elektroder. Riktignok fikk alle deltakerne i Luckman og Gulbrandsen (2019) strømbehandling, noe deltakerne visste. Det kan altså tenkes at effekten i deres studie har dreid seg om en placeboeffekt, noe denne studien har forsøkt å kontrollere for. På grunn av mangel på signifikante funn, kan vi altså ikke fastslå effekt av tDCS for fibromyalgi. Trolig kan vi heller ikke utelukke at denne type intervensjon kan ha effekt. Det trengs flere studier som benytter ellipseformede elektroder for å dekke større deler av M1 og S1, med flere deltakere, for å undersøke om dette kan være en god behandling av fibromyalgi.

Det kan også tenkes at en annen elektrodeplassing ville gitt en annen effekt. De fleste studier plasserer de to elektrodene unilateralt over SO, DLPFC, M1 eller et irrelevant ekstracefalisk sted på kroppen, noe som har vist effekt ved flere studier (Cheng mfl., 2023). Det ville vært interessant å undersøke om man kan øke effekten av tDCS med elektrodeplassing over disse områdene, ettersom det ligger mer forskning til grunn med denne elektrodeplassing fremfor bilateral elektrodeplassing. Svært få studier har undersøkt effekten av bilateral elektrodeplassing over M1/S1. I og med at tDCS med denne elektrodeplassing er blitt gjort ved forskning på andre lidelser og hatt effekt, vekket interessen for å undersøke effekten av tDCS med denne elektrodeplassing på fibromyalgi. Resultatene ved denne studien kunne likevel ikke vise at det var noen effekt ved denne elektrodeplassing, ettersom funnene ikke var signifikante.

Som nevnt tidligere, kunne potensielt bivirkninger ha blitt unngått ved alternativ elektrodemontasje, ettersom de rapporterte alvorlige bivirkningene knyttet til smerte og

brennende følelse under elektrodene. Det kan tenkes at bruk av ten20 (strømledende limpasta brukt ved EEG) ved elektrodeplassing, fremfor saltvann, ville redusert smerteopplevelsen, ettersom strømledende vann lettere brer seg over hodebunnen sammenlignet med strømledende ten20. Ved å benytte ten20 kunne man også potensielt ha unngått at elektrodeheten brukt ved tDCS-stimulering ble for våt mellom elektrodene. Å benytte ten20 sammen med sterilt vann, slik som Fagerlund og kollegaer (2015), fremfor saltvann, ville trolig også ha økt presisjonen av tDCS-stimuleringen. Ifølge brukermanualen til NeuroConn DC-Stimulator, anbefales elektrodemontasje med saltvann eller med ten20 (neuroConn, 2015, s. 81).

4.2.2.2 Testtidspunkt. På grunn av hensikten om å undersøke effektvarighet ved tDCS, og at effekter opp mot et halvt år etter intervensjon er lite gjort rede for innen forskningsfeltet, ble det valgt å utføre tre posttester med tre måneders mellomrom. Den første posttesten ble holdt 0-1 uker etter intervensjonsuke, og tidspunkt innenfor denne perioden ble avgjort ut fra hva som passet hver enkelt deltaker best. Deltakere som hadde posttest like etter intervensjon nevnte at det var vanskelig å besvare spørsmål basert på perioden etter strømbehandling ettersom denne perioden var svært kort. Det er mulig man burde utført posttest 1-2 uker etter behandling. Utførelse av første posttest så sent som to uker etter behandling kunne potensielt ført til at man mistet verdifull data i tilfelle maksimal effekt var like etter behandling.

4.2.2.3 Forstyrrende variabler. Ved anamnesene fremkommer det at stress og værforandringer påvirker symptomtrykket i stor grad. Det er ikke kontrollert for disse variablene ved denne studien. Man kunne potensielt ha kontrollert for årstid til en viss grad dersom alle deltakerne hadde fått intervensjoner og tester til samme tidspunkt. Men ettersom tidspunktene må passe for deltakerne for at de skal delta, ville dette mest sannsynlig resultert i et svært lavt deltakerantall. Ettersom deltakerne har et liv utenom denne studien, kunne man ikke utelukke at stressorer tilknyttet deltakernes arbeid og privatliv kunne påvirke testresultatet. Man kunne potensielt inkludert spørreskjemaer for vær og stressorer ved alle pre- og posttester. I så fall burde det diskuteres hvorvidt andre variabler også burde kartlegges. Det kan også diskuteres hvor valide disse spørreskjemaene i så fall ville blitt, i og med at flere deltakere oppgir at det er vanskelig å peke på direkte årsaker til spesifikke symptomer, og at man måtte konstruert verdier tilknyttet disse variablene for videre analyser.

4.2.2.4 Dobbelblind og randomisering. Dobbelblind anses som en valid forskningsmetode, hvor hensikten er å minimere påvirkningen av forskernes og deltakernes forutinntatthet, forventninger og biaser på testresultatet (Colagiuri, 2010; Karanicolas mfl.,

2010). Likevel argumenterer Colagiuri (2010) for at forventninger likevel kan påvirke opplevd effekt, selv ved dobbeltblinding. På samme måte som vissheten om at man får behandling kan øke effekten av behandlingen, kan også troen på at man ikke får behandling bidra til å svekke behandlingseffekten (Colagiuri, 2010). Fortsatt anses dobbeltblindede studier som mer valide enn åpne studier (Beyer-Westendorf & Büller, 2011). Dobbeltblinding krever ofte større utvalg enn åpne studier, i og med at det deles inn i flere grupper. På grunn av at små utvalg kan slå ut i ikke-signifikante resultater, bør åpne studier iblant vurderes over dobbeltblindede. I tilfellet ved dette studiet var hensikten å rekruttere flere deltakere enn hva vi endte opp med. Det ble derfor vedtatt dobbeltblinding da studien ble designet, i forkant av rekruttering av deltakere.

På grunn av at det ble åpnet for en rekke flere deltakere enn som ble rekruttert, ble randomiseringen i de to gruppene dessverre ikke perfekt. I tillegg til ulike gruppestørrelser, var symptomtrykket forskjellig ved pretest for de to gruppene (se seksjon 3.1), men denne forskjellen var ikke signifikant.

4.2.2.5 Uforutsette tekniske problemer. Det oppstod et par uforutsette problemer med teknisk utstyr underveis i prosjektet.

Det ble først brukt en tøyhette for feste av elektrodene. Ved slutten av intervensjonsukene ble det oppdaget at det var vanskeligere enn tenkt å hindre at saltvannet bredte seg mellom de to elektrodene på hetten. Dermed kan strøm ha blitt ledet gjennom hetten fremfor gjennom hjernestrukturer ved et par intervensjoner, noe som i så fall kan ha påvirket effekten. Da dette ble oppdaget ble det heller benyttet en hette av gummitråder for å feste elektrodene, da denne typen hette ikke leder vann.

Ved slutten av prosjektet ble nødvendig utstyr for tDCS-stimulering ødelagt (en knapp på NeuroConn DC-Stimulator). På grunn av dette var det tre deltakere som ikke fikk strøm. Disse ble tilbudt og være med i en tredje gruppe for analyse, en venteliste-kontrollgruppe, men de tre deltakerne ønsket ikke dette. På grunn av at utstyret ble ødelagt ble deltakerantallet redusert fra 16 til 13. Det ødelagte utstyret førte også til at en av deltakerne kun fikk 4 x 30 min tDCS. Tidligere i prosjektet måtte en annen deltaker avbryte den ene av de fem strømintervensjonene underveis, grunnet en annen uforutsett hendelse. Denne deltakeren mottok kun 4,5 x 30 min tDCS. Til sammen var det altså to av 13 deltakere som ikke mottok full behandling med tDCS.

4.2.3 Spørreskjemaenes validitet

Innen kvantitativ forskning anses objektivitet som en grunnpilar for validitet og reliabilitet (Field, 2018, s. 15). Også ved denne studien vil man måle variabler som er

vanskelig å vurdere uten deltakernes subjektive innvirkning, som smerte, energinivå og andre fibromyalgi-relaterte symptomer. Likevel kontrolleres innflytelsen av subjektivitet på variablene ved at variablene defineres ved subjektive mål, og at hensikten er å måle nettopp den subjektive opplevelsen.

Ikke alle spørreskjemaene presiserte tydelig at deltakerne skulle svare ut fra tilstanden den siste uken før test. Dermed er det mulig at enkelte deltakere har avgitt svar basert på lengre eller kortere tidsperioder. For å øke validiteten burde man presisert nøyere ved alle skjemaene hvilken tidsperiode svarene skal baseres på.

VAS, ACR og FIQ regnes som valide og benyttes som standardiserte spørreskjema (Begum & Hossain, 2019; Bennett, 2005; Wolfe mfl., 2011). Likevel kan man som nevnt ovenfor stille spørsmål til validiteten ved ACR (Bidari mfl., 2009). Bivirkningsskjemaet er ikke standardisert, men utviklet på grunnlag av tidligere forskning. Anamnesene er konstruert av prosjektstudentene og er ikke standardiserte. Likevel anses de å ikke virke forstyrrende på testresultatene, i og med at anamnesene ikke benyttes i analyser som direkte er ment til å svare på hypotesene, men heller for å fange opp relevant informasjon med tanke på pasientoppfølging og potensielle andre variabler.

4.2.4 Validitet ved EEG

EEG anses som en valid metode for å måle oscillatorisk hjerneaktivitet (Thatcher, 2010), noe som henger i tråd med målet om objektivitet i forskning. Likevel kan man ikke utelukke at subjektive vurderinger og tolkninger har spilt inn i det man konverterer EEG-data til tall i tabeller, først og fremst med tanke på artefaktkorrigerings (Mumtaz mfl., 2021). I tillegg er analysene av qEEG blitt utført etter identifisering av hvilke deltakere som tilhørte hvilken gruppe. Dette har trolig påvirket analysene i lite grad, men at analysene er blitt gjort uten blinding senker validiteten ved analysene. EEG-materialet i denne studien er analysert av prosjektstudenter, etter opplæring av veileder. I analysene av EEG ved denne studien har man spesifikt sett etter alfafrekvenser mellom 8 og 12 Hz i occipitalkorteks, og styrke på P3 NoGo respons i Fz og/eller Cz. Ved å avgrense hva man vil hente ut av data, blir det mindre åpent for subjektive vurderinger, og uthenting av datamaterialet anses som mer replikerbart. Ved avlesningen av høyeste amplitude på P3 NoGo, kunne potensielt subjektivitet ha spilt en rolle, men ved bruk av ICA ble det derimot kontrollert for subjektive vurderinger i større grad, ettersom komponenten ble inndelt i P3 NoGo tidlig og P3 NoGo sen av programmet. For å utelukke tilfeldigheter i selve datasettet i større grad, kunne man potensielt ha benyttet lengre EEG-opptak til analyse, enn hva som ble gjort i denne studien. Ifølge Miskin og kollegaer (2015) gir lengre opptak bedre qEEG-data, der opptakene anbefales å være minst 20 minutter.

EEG-utstyret brukt i denne oppgaven regnes å være valid (Thatcher, 2010). Likevel vil nok mer moderne EEG-utstyr, og EEG-utstyr med flere elektroder, regnes å måle mer nøyaktig (Montoya-Martínez mfl., 2021). EEG ble analysert ved bruk av programvaren WinEEG. Til tross for valid utstyr, kan verken EEG eller WinEEG utelukke feilmåling og feilberegninger. En svakhet med EEG er at det er begrenset hvor dypt i hjernen aktiviteten kan måles og hvor dype hjernestrukturer som kan lokaliseres (Hnazaee mfl., 2020). Dermed kan man ikke utelukke at dysfunksjoner tilknyttet smerte skyldes abnormal aktivitet i dypere hjernestrukturer enn hva som kan undersøkes i denne studien.

Man kan også drøfte valg av analysemetode for EEG-opptak og man potensielt kunne gjort analysene på andre måter. Ettersom vi ønsker å måle om smertereduksjon henger sammen med økt adaptiv fungering i relaterte nevralt nettverk, kunne man ha undersøkt andre nevralt nettverk og/eller sett på oscillatorisk aktivitet ved andre elektroder. Det kan eksempelvis tenkes at man kunne ha målt sterkere signaler fra DMN frontalt. På grunn av at det er vanskeligere å skille disse signalene fra annen nevralt aktivitet og muskulære artefakter, ble det heller valgt å indirekte måle DMN occipittalt under ØL. Her forstyrres sannsynligvis ikke signalene av annen aktivitet i like stor grad, da heller ikke det visuelle nettverket, ettersom nettverket hviler under ØL. Man kunne også vurdert å måle andre ERP-responser fremfor P3 NoGo. Det ble likevel valgt å se etter P3 NoGo, ettersom litteratur ga støtte for dette (Brunner mfl., 2015).

4.2.5 Valg av analysemetoder

En klar svakhet som kommer fram ved denne studien er, som nevnt tidligere, det lave antallet deltakere, som fører til lav statistisk styrke og utelukker bruk av parametriske tester. En annen kritikk til den statistiske analysen er at det ikke ble benyttet korreksjon for familievis feilrisiko (oversatt fra engelsk: «familywise error rate»). Dette øker sjansen for type 1 feil (Field, 2018). Samtidig var ingen av analysene våre statistisk signifikante og resultatet ville dermed blitt det samme. I en eventuell ny studie, med flere deltakere, ville det være nødvendig å gjøre slike korreksjoner for å minske risikoen for å dra slutninger om en eventuell effekt som i virkeligheten ikke eksisterer.

En svakhet ved å benytte Friedmans ANOVA for å teste endringer innad i gruppene er at denne analysen ekskluderer deltakere som har manglende verdier ved et eller flere testpunkter. Dette kommer særlig til syne ved analysene av de nevralt dysfunksjonene hvor kun tre deltakere i kontrollgruppa ble inkludert i testen og sju deltakere i aktiv gruppe. En tests statistiske styrke avhenger av blant annet utvalgsstørrelse, større utvalg gir et bedre bilde av populasjonen og vil dermed gi mer styrke til testen (Field, 2018). Dette betyr at med kun

tre deltakere inkludert i analysen vil trolig testens styrke være svært lav og en eventuell effekt vil være vanskelig å plukke opp. En kunne for eksempel brukt “linear mixed models” som ikke ville ekskludert deltakere med manglende verdier, men denne typen test anbefales ikke å brukes ved små utvalgsstørrelser (Kreft & de Leeuw, 1998). Chi og kolleger (2019) anbefaler også at utvalgsstørrelsen nødvendig for å gjennomføre “linear mixed models” kalkuleres i planleggingsfasen av studien om mulig. Dessverre ble ikke denne metoden tatt i betraktning tidlig nok i prosessen. Da det ble klart at deltakertallene var lave og det manglet normalfordeling ble det tatt et valg om å benytte ikke-parametriske tester. På det punktet “linear mixed models” kom opp som et alternativ var allerede deler av analysen gjennomført og for å unngå post-hoc lignende tendenser ble det besluttet å stå ved de analysemetodene først tenkt.

Hypotese 2, om effektvarighet, og hypotese 3, om nevrale dysfunksjoner relatert til behandlingseffekt, stiller begge krav til funn ved hypotese 1, om gruppeforskjell i effekt av tDCS. Ettersom vi ikke fant støtte for hypotese 1 ved denne studien, kan man diskutere nødvendigheten ved å analysere hypotesene 2 og 3. Det ble likevel avgjort å undersøke hypotese 2, ettersom funn peker på at tDCS kan ha smertereduserende effekter også i etterkant av selve behandlingsintervensjonen (Cummiford mfl., 2016; Nitsche mfl., 2005; Rroji mfl., 2015). Det ble også avgjort å undersøke hypotese 3, ettersom nevrale endringer potensielt kan oppstå uten subjektivt rapporterte endringer. Det ville vært interessant å undersøke sammenhengen mellom subjektivt opplevd smerte og nevralt dysfunksjon, uavhengig av tDCS-behandling. Ettersom denne problemstillingen går utover denne oppgavens omfang, ble ikke problemstillingen inkludert i denne studien, men oppfordres likevel til å forskes videre på.

4.3 Implikasjoner for videre forskning

Det bør tas høyde for etiske dilemmaer i diskusjonen om hvorvidt tDCS mot fibromyalgi bør forskes videre på. Funn av alvorlige smertefulle bivirkninger er særlig et av dem. Selv om det for det meste ble rapportert ingen eller milde bivirkninger, og at tidligere forskning anser behandlingen som skånsom (Nikolin mfl., 2018; Poreisz mfl., 2007), må likevel kraftigere bivirkninger tas på alvor. I denne studien har et fåtall av deltakere rapportert alvorlige smertefulle bivirkninger. Ved videre forskning på behandling med tDCS bør man forsøke å minimere disse bivirkningene.

Et annet etisk dilemma stiller spørsmål til om forskning på tDCS kan forhindre dagens behandling av fibromyalgi. Mye av behandlingen som benyttes i dag mot fibromyalgi innebærer å akseptere smertenes tilstedeværelse og å lære seg å leve med de (Davis mfl.,

2018). Under rekruttering til denne studien ble vi iblant møtt med holdninger om at forskning på nye metoder, som tDCS, potensielt kan stå i veien for denne type behandling, ettersom nytt håp om en smertefri tilværelse kan stå i veien for aksept av smertetilværelsen. Samtidig opplever mange deltakere det meningsfylt å kunne delta i forskningen på feltet, noe som kan virke energigivende.

Man kan veie fordelene ved en potensiell effekt og ulempene med bivirkninger opp mot hverandre i vurderingen om tDCS-behandling bør forskes videre på. Selv om det ved denne studien ikke ble vist signifikant effekt av tDCS mot fibromyalgi, har andre studier vist interessante funn. Det foreslås på bakgrunn av funn ved denne studien, en rekke implikasjoner for videre forskning, når det gjelder tDCS som behandling mot fibromyalgi.

Dersom det skal forskes videre på tDCS mot fibromyalgi ville det vært nyttig å undersøke effekten av ellipseformede elektroder som dekker større deler av M1 og S1 i en studie med langt flere deltakere enn i vår. Det kan også tenkes at å utføre en funksjonell oppgave under tDCS-stimulering, eller å intervensere med annen behandling parallelt med tDCS-intervensjon kunne ha økt effekten, ettersom tDCS øker nevralt plastisitet, og denne plastisiteten kan effektivisere annen behandling (Rroji mfl., 2015). Ettersom tDCS ser ut til å effektivisere motorisk læring (Rroji mfl., 2015), bør dette undersøkes dypere når det gjelder fibromyalgi, eksempelvis med tDCS kombinert med fysisk aktivitet (Arroyo-Fernández mfl., 2022; Matias mfl., 2022). Det bør også tas større høyde for medierende variabler, som stress og vær, som har vist seg å ha betydelig innvirkning på deltakernes smerteopplevelse. Det kan også være interessant med studier som ikke bare ser på effekten av tDCS, men også hvem med fibromyalgi som responderer godt på slik behandling. Dette kan for eksempel gjøres gjennom å inkludere qEEG for å se om eventuelle deltakere som har effekt av tDCS har noen biomarkører som skiller seg fra deltakere som ikke responderer like godt på tDCS. Et annet mulig nyttig verktøy for å teste om det finnes forskjeller hos individer med fibromyalgi og effekt av tDCS er å benytte anamnese, kvalitative intervjuer, personlighetstester, eller andre mål som kan tenkes å finne faktorer som kan påvirke lidelsen eller intervensjonen. Forskning på om fibromyalgi burde ses som en lidelse, eller heller en samlebetegnelse for lidelser i ulike subgrupper, kan også virke å være relevant. Dette særlig fordi vi ser at noen deltakere varierer hvorvidt de oppfyller diagnosekriteriene, mens andre igjen virker å være mer stabil i diagnosen. Dersom fibromyalgi viser seg å enten ha subgrupper, eller å være på et kontinuum, kan det tenkes at det også ville blitt enklere å finne behandling og tiltak som er mer spesifikke og passende for ens vansker. Ifølge Aaron og Buchwald (2001) kommenterer at usikkerheten rundt diagnosen i stor grad kommer av manglende kvalitet i studier på symptomer og

manglende forståelse for de underliggende mekanismene i fibromyalgitilstanden og andre lignende tilstander. Vår studie åpner for å se nærmere på nevrale dysfunksjoner bak fibromyalgi og generelt undersøke dypere hva fibromyalgi skyldes. Å få mer forståelse for hva fibromyalgi er, både sammen med og separat fra komorbide lidelser, vil trolig legge et mer solid grunnlag for forskning på behandling mot fibromyalgi.

5. Konklusjon

På bakgrunn av tidligere forskning, var hensikten med denne dobbeltblindede studien å undersøke effekten av tDCS-behandling mot fibromyalgi og uforklart kronisk smerte, målt ved både subjektive rapporteringer og ved EEG. Resultatene viste ingen signifikante funn, dermed støttes ikke hypotesene, og vi fant dermed ikke effekt av tDCS på subjektiv smerteopplevelse eller nevralt endring. Trolig skyldes dette først og fremst lavt antall deltakere, eller at intervensjonen ikke har hatt effekt. Andre mulige faktorer som kan ha hatt innvirkning på resultatet vårt er heterogeniteten som oppstår ved å inkludere deltakere med uforklarte kroniske smerter, tekniske problemer underveis, og bruken av tøyhette for noen av deltakerne. Basert på rapportering i anamneser kan det samtidig tenkes at medierende faktorer, som vær og stress, kan ha hatt større påvirkning på smerteopplevelse enn hva tDCS-behandling har hatt. Man kan også stille spørsmål til validiteten ved elementer tilknyttet måleverktøy, analysemetoder og forskningsdesign. Det ble for det meste rapportert “ingen” bivirkninger, eller bivirkninger av “veldig mild”, eller “mild grad”. Likevel kan man ikke se bort fra enkelte deltakere som rapporterte bivirkninger av “alvorlig grad”, til tross for at det ikke ble meldt fra om skade i etterkant av behandling. Alvorlighet ved bivirkninger bør inkluderes som et etisk dilemma i vurderingen om tDCS bør forskes videre på eller ikke. Dersom dette skal forskes videre på, bør blikket rettes mot en dypere forståelse av mekanismene bak fibromyalgi og potensielle subgrupper av lidelsen. Ettersom effekten ved tDCS kan være svært individuell, bør det undersøkes nærmere hva som skiller individene som har effekt fra individene som ikke har effekt.

Referanser

- Aaron, L. A., & Buchwald, D. (2001). A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Annals of internal medicine*, *134*(9, del 2), 868-881. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_part_2-200105011-00011
- Al-Allaf, A. W., Dunbar, K. L., Hallum, N. S., Nosratzadeh, B., Templeton, K. D., & Pullar, T. (2002). A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology*, *41*(4), 450-453. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.4.450>
- Almeida, T. F., Roizenblatt, S., & Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain research*, *1000*(1-2), 40-56. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073>
- Alshelh, Z., Marciszewski, K. K., Akhter, R., Di Pietro, F., Mills, E. P., Vickers, E. R., Peck, C. C., Murray, G. M., & Henderson, L. A. (2018). Disruption of default mode network dynamics in acute and chronic pain states. *NeuroImage. Clinical*, *17*, 222–231. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.019>
- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient education and counseling*, *73*(1), 114-120. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005>
- Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J., Yunus, M. B., Khan, M. A., Kushner, I., Olson, J. M., & Iyengar, S. K. (2013). The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis & Rheumatism*, *65*(4), 1122-1128. <https://doi.org/10.1002/art.37842>
- Arroyo-Fernández, R., Avendaño-Coy, J., Velasco-Velasco, R., Palomo-Carrión, R., Bravo-Esteban, E. & Ferri-Morales, A. Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Exercising in People With Fibromyalgia: A Randomized Sham-Controlled Clinical Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *103*(8), 1524-1532. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.02.020>.
- Aziz, C. B. A. & Ahmad, A. H. (2006). The role of the thalamus in modulating pain. *The Malaysian journal of medical sciences*, *13*(2), 11–18.
- Bair, M. J., & Krebs, E. E. (2020). Fibromyalgia. *Annals of internal medicine*, *172*(5), ITC33-ITC48. <https://doi.org/10.7326/AITC202003030>

- Bastos, A. M., Lundqvist, M., Waite, A. S., Kopell, N., & Miller, E. K. (2020). Layer and rhythm specificity for predictive routing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(49), 31459-31469. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014868117>
- Bastos, A. M., Vezoli, J., Bosman, C. A., Schoffelen, J. M., Oostenveld, R., Dowdall, J. R., De Weerd, P., Kennedy, H., & Fries, P. (2015). Visual areas exert feedforward and feedback influences through distinct frequency channels. *Neuron*, *85*(2), 390–401. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.018>
- Bayer, T. L., Coverdale, J. H., Chiang, E., & Bangs, M. (1998). The role of prior pain experience and expectancy in psychologically and physically induced pain. *Pain*, *74*(2-3), 327-331. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00196-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00196-6)
- Begum, M. R. & Hossain, M. A. (2019). Validity and reliability of visual analogue scale (VAS) for pain measurement. *Journal of Medical Case Reports and Reviews*, *2*(11), 394-402.
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbasetti, N., Mattei, L., Bonasia, D. E., & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*, *2012*, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2012/426130>
- Bennett, R. (2005). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clinical and experimental rheumatology*, *23*(5), S154-S162.
- Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J. & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *8*(1), 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-27>
- Beyer-Westendorf, J. & Büller, H. (2011). External and internal validity of open label or double-blind trials in oral anticoagulation: better, worse or just different? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *9*(11), 2153-2158. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04507.x>.
- Bidari, A., Ghavidel-Parsa, B. & Ghalehbaghi, B. (2009). Reliability of ACR criteria over time to differentiate classic fibromyalgia from nonspecific widespread pain syndrome: a 6-month prospective cohort study. *Modern Rheumatology*, *19*(6), 663-669. <https://doi.org/10.3109/s10165-009-0222-9>
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B.

- M., Jankord, R., Kirton, A., Knotkova, H., (...) Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain stimulation*, 9(5), 641–661. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004>
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M. & Fregni, F. (2008) Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain threshold in healthy volunteers. *European journal of neurology*. 15(10), 1124-1130. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>
- Boly, M., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Phillips, C., Peigneux, P., Maquet, P., & Laureys, S. (2007). Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(29), 12187–12192. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611404104>
- Borchers, A. T., & Gershwin, M. E. (2015). Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 49, 100-151. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8509-4>
- Braun, V. & Clarke, V. (2006). Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 3(2), 77-101. <https://doi.org/10.1191/1478088706qp063oa>
- Bressler, S. L., & Richter, C. G. (2015). Interareal oscillatory synchronization in top-down neocortical processing. *Current opinion in neurobiology*, 31, 62-66. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.010>
- Brunner, J. F., Hansen, T. I., Olsen, A., Skandsen, T., Håberg, A. & Kropotov, J. (2013). Long-term test-retest reliability of the P3 NoGo wave and two independent components decomposed from the P3 NoGo wave in a visual Go/NoGo task. *International Journal of Psychophysiology*, 89(1), 106-114. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.005>.
- Brunner, J. F., Olsen, A., Aasen, I. E., Løhaugen, G. C., Håberg, A. K. & Kropotov, J. (2015). Neuropsychological parameters indexing executive processes are associated with independent components of ERPs. *Neuropsychologia*, 66, 144-156. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.019>.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *The Journal of rheumatology*, 18(5), 728–733.

- Buskila, D., Sarzi-Puttini, P., & Ablin, J. N. (2007). The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*, 8(1), 67–74.
<https://doi.org/10.2217/14622416.8.1.67>
- Cao, W., Cao, X., Hou, C., Li, T., Cheng, Y., Jiang, L., Luo, C, Li, C & Yao, D. (2016). Effects of Cognitive Training on Resting-State Functional Connectivity of Default Mode, Salience, and Central Executive Networks. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 70. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00070>
- Chang, K. Y., Mizutani-Tiebel, Y., Soldini, A., Padberg, F. & Keeser, D. (2021). tDCS and Functional Connectivity. I: Brunoni, A.R., Nitsche, M.A., Loo, C.K. (eds) Transcranial Direct Current Stimulation in Neuropsychiatric Disorders. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76136-3_9
- Cheng, Y. C., Hsiao, C. Y., Su, M. I., Chiu, C. C., Huang, Y. C., & Huang, W. L. (2023). Treating fibromyalgia with electrical neuromodulation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 148, 17–28.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2023.01.011>
- Chi, Y.-Y., Glueck, D. H. & Muller, K. E. (2019). Power and Sample Size for Fixed-Effects Inference in Reversible Linear Mixed Models. *The American Statistician*, 73(4), 350-359. <https://doi.org/10.1080/00031305.2017.1415972>
- Choy, E., Perrot, S., Leon, T., Kaplan, J., Petersel, D., Ginovker, A. & Kramer, E. (2010). A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Services Research*, 10(1), 102. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-102>
- Clancy, K. J., Andrzejewski, J. A., You, Y., Rosenberg, J. T., Ding, M., & Li, W. (2022). Transcranial stimulation of alpha oscillations up-regulates the default mode network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(1), e2110868119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2110868119>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547–1555.
<https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Clauw, D. J., Arnold, L. M. & McCarberg, B. H. (2011). The science of fibromyalgia. *Mayo Clinic proceedings*, 86(9), 907–911.
<https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0206>

- Clayton, M. S., Yeung, N., & Cohen Kadosh, R. (2018). The many characters of visual alpha oscillations. *The European journal of neuroscience*, 48(7), 2498–2508. <https://doi.org/10.1111/ejn.13747>
- Colagiuri, B. (2010). Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: potential limitations to trial validity. *Clinical Trials*, 7(3), 246-255. <https://doi.org/10.1177/1740774510367916>.
- Compton, R. J., Gearinger, D., & Wild, H. (2019). The wandering mind oscillates: EEG alpha power is enhanced during moments of mind-wandering. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 19, 1184-1191. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00745-9>
- Conde-Anton, A., Hernando-Garijo, I., Jimenez-Del-Barrio, S., Mingo-Gomez, M.T., Medrano-de-la-Fuente, R., Ceballos-Laita, L. (2023). Effects of transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. A systematic review. *Neurologia*, 38(6), 427-439. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.07.025>
- Cummiford, C.M., Nascimento, T.D., Foerster, B.R., Clauw, D.J., Zubieta, J.K., Harris, R.E. & DaSilva, A. F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research and Therapy*, 18(40), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0934-0>
- D'Agnelli, S., Arendt-Nielsen, L., Gerra, M. C., Zatorri, K., Boggiani, L., Baciarello, M., & Bignami, E. (2019). Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular pain*, 15, 1-12. <https://doi.org/10.1177/1744806918819944>
- D'Onghia, M., Ciaffi, J., Ruscitti, P., Cipriani, P., Giacomelli, R., Ablin, J. N. & Ursini, F. (2022). The economic burden of fibromyalgia: a systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152060>
- Davis, F., Gostine, M., Roberts, B., Risko, R., Cappelleri, J. C., & Sadosky, A. (2018). Characterizing classes of fibromyalgia within the continuum of central sensitization syndrome. *Journal of pain research*, 2551-2560. <https://doi.org/10.2147/JPR.S147199>
- Di Pietro, F., Macey, P. M., Rae, C. D., Alshelh, Z., Macefield, V. G., Vickers, E. R., & Henderson, L. A. (2018). The relationship between thalamic GABA content

- and resting cortical rhythm in neuropathic pain. *Human brain mapping*, 39(5), 1945-1956. <https://doi.org/10.1002/hbm.23973>
- Draganov, M., Galiano-Landeira, J., Doruk Camsari, D., Ramírez, J. E., Robles, M., & Chanes, L. (2023). Noninvasive modulation of predictive coding in humans: causal evidence for frequency-specific temporal dynamics. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 33(13), 8421–8430. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad127>
- Eide, J. S. (2020) The effects of infra-low frequency neurofeedback on fibromyalgia symptoms [Masteroppgave]. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo?. *Current opinion in neurobiology*, 20(2), 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.015>
- Engel, A. K., Fries, P., & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 704-716. <https://doi.org/10.1038/35094565>
- Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156(1), 62–71. <https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000006>
- Field, A. (2018). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics* (5. utg.). SAGE Publications.
- Fitzcharles, M. A., Cohen, S. P., Clauw, D. J., Littlejohn, G., Usui, C., & Häuser, W. (2021). Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*, 397(10289), 2098-2110. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00392-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00392-5)
- Forogh, B., Haqiqatshenas, H., Ahadi, T., Ebadi, S., Alishahi, V., & Sajadi, S. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Neurophysiologie clinique*, 51(4), 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.03.002>
- Foster, B. L., & Parvizi, J. (2012). Resting oscillations and cross-frequency coupling in the human posteromedial cortex. *Neuroimage*, 60(1), 384-391. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.019>

- Freberg, L. A. (2018). *Discovering behavioral neuroscience: an introduction to biological psychology* (4. utg). Cengage learning, USA.
- Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nature clinical practice. Neurology*, 3(7), 383-393.
<https://doi.org/10.1038/ncpneuro0530>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Castro, A. W., Souza, D. R., Riberto, M., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., & Pascual-Leone, A. (2006a). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1-2), 197–209.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S. P., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Boggio, P. S. (2006b). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 54(12), 3988-3998.
<https://doi.org/10.1002/art.22195>
- Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., Carvalho, S., Bolognini, N., Caumo, W., Paik, N. J., Simis, M., Ueda, K., Ekhitari, H., Luu, P., Tucker, D. M., Tyler, W. J., Brunelin, J., Datta, A., Juan, C. H., Venkatasubramanian, G., (...) Bikson, M. (2015). Regulatory Considerations for the Clinical and Research Use of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): review and recommendations from an expert panel. *Clinical research and regulatory affairs*, 32(1), 22–35.
<https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944>
- Furman, A. J., Prokhorenko, M., Keaser, M. L., Zhang, J., Chen, S., Mazaheri, A., & Seminowicz, D. A. (2020). Sensorimotor peak alpha frequency is a reliable biomarker of prolonged pain sensitivity. *Cerebral Cortex*, 30(12), 6069-6082.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa124>
- Gaillard, A. W. K. (1988). Problems and paradigms in ERP research. *Biological Psychology*, 26(1–3), 91-109. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(88\)90015-4](https://doi.org/10.1016/0301-0511(88)90015-4).

- Galvez-Sánchez, C. M. & Reyes Del Paso, G. A. (2020). Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1219. <https://doi.org/10.3390/jcm9041219>
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P. & Mullins, P. G. (2014). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage*, 99, 180-190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.052>.
- Hacker, C. D., Snyder, A. Z., Pahwa, M., Corbetta, M., & Leuthardt, E. C. (2017). Frequency-specific electrophysiologic correlates of resting state fMRI networks. *Neuroimage*, 149, 446-457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.054>
- Han, J., Zhou, L., Wu, H., Huang, Y., Qiu, M., Huang, L., Lee, C., Lane, T. J., & Qin, P. (2023). Eyes-Open and Eyes-Closed Resting State Network Connectivity Differences. *Brain sciences*, 13(1), 122. <https://doi.org/10.3390/brainsci13010122>
- Hnazaee, M. F., Wittevrongel, B., Khachatryan, E., Libert, A., Carrette, E., Dauwe, I., Meurs, A., Boon, P., Van Roost, D. & Van Hulle, M. M. (2020). Localization of deep brain activity with scalp and subdural EEG. *NeuroImage*, 223, 117344. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117344>
- Hariton, E., & Locascio, J. J. (2018). Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 125(13), 1716. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>
- Hart, A. (2001). Mann-Whitney test is not just a test of medians: differences in spread can be important. *Bmj*, 323(7309), 391-393. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7309.391>
- Haviland, M. G., Banta, J. E., & Przekop, P. (2011). Fibromyalgia: prevalence, course, and co-morbidities in hospitalised patients in the United States, 1999-2007. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 29(6), S79-S87.
- Heidari, F., Afshari, M. & Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37(9), 1527-1539. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>

- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F., & Engel, A. K. (2016). EEG oscillations: from correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, *103*, 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
- Hiltunen, T., Kantola, J., Abou Elseoud, A., Lepola, P., Suominen, K., Starck, T., Nikkinen, J., Remes, J., Tervonen, O., Palva, S., Kiviniemi, V., & Palva, J. M. (2014). Infra-slow EEG fluctuations are correlated with resting-state network dynamics in fMRI. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *34*(2), 356–362. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0276-13.2014>
- Huneke, N. T. M., Brown, C. A., Burford, E., Watson, A., Trujillo-Barreto, N. J., El-Dereby, W. & Jones, A. K. P. (2013). Experimental Placebo Analgesia Changes Resting-State Alpha Oscillations. *PLOS ONE*, *8*(10), e78278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078278>
- Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature reviews Disease primers*, *1*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental brain research*, *205*, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2340-1>
- Imperatori, C., Della Marca, G., Amoroso, N., Maestoso, G., Valenti, E. M., Massullo, C., Carbone, G. A., Contardi, A., & Farina, B. (2017). Alpha/Theta Neurofeedback Increases Mentalization and Default Mode Network Connectivity in a Non-Clinical Sample. *Brain topography*, *30*(6), 822–831. <https://doi.org/10.1007/s10548-017-0593-8>
- Inanici, F. F., & Yunus, M. B. (2004). History of fibromyalgia: past to present. *Current pain and headache reports*, *8*(5), 369-378. <https://doi.org/10.1007/s11916-996-0010-6>
- Ingvaldsen, S. (2019). QEEG and Infra-Low Frequency Neurofeedback Training in Fibromyalgia: A Pilot Study [Masteroppgave]. Norges teknisk naturvitenskapelige universitet.
- Jann, K., Dierks, T., Boesch, C., Kottlow, M., Strik, W., & Koenig, T. (2009). BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network. *NeuroImage*, *45*(3), 903–916. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.001>

- Jiang, Y., Oathes, D., Hush, J., Darnall, B., Charvat, M., Mackey, S., & Etkin, A. (2016). Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain. *Pain, 157*(9), 1970–1978. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000606>
- Kang, J. H., Choi, S. E., Park, D. J., Xu, H., Lee, J. K., & Lee, S. S. (2020). Effects of add-on transcranial direct current stimulation on pain in Korean patients with fibromyalgia. *Scientific reports, 10*(1), 12114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69131-7>
- Karakaş, S., & Barry, R. J. (2017). A brief historical perspective on the advent of brain oscillations in the biological and psychological disciplines. *Neuroscience and biobehavioral reviews, 75*, 335–347. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.009>
- Karanicolas, P. J., Farrokhyar, F., & Bhandari, M. (2010). Practical tips for surgical research: blinding: who, what, when, why, how?. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie, 53*(5), 345–348.
- Kessler, S. K., Minhas, P., Woods, A. J., Rosen, A., Gorman, C., & Bikson, M. (2013). Dosage considerations for transcranial direct current stimulation in children: a computational modeling study. *PloS one, 8*(9), e76112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076112>
- Kim, D. W., & Im, C. H. (2018). EEG spectral analysis. *Computational EEG analysis: Methods and applications, 35-53*. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0908-3_3
- Kim, J. A., & Davis, K. D. (2021). Neural oscillations: understanding a neural code of pain. *The Neuroscientist, 27*(5), 544-570. <https://doi.org/10.1177/1073858420958629>
- Kincses, T. Z., Antal, A., Nitsche, M. A., Bártfai, O., Paulus, W. (2004). Facilitation of probabilistic classification learning by transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex in the human. *Neuropsychologia, 42*(1), 113-117. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00124-6)
- Knyazev G. G. (2013). EEG correlates of self-referential processing. *Frontiers in human neuroscience, 7*, 264. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00264>
- Knyazev, G. G., Slobodskoj-Plusnin, J. Y., Bocharov, A. V., & Pylkova, L. V. (2011). The default mode network and EEG α oscillations: an independent component

- analysis. *Brain research*, 1402, 67–79.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.05.052>
- Ko, A. L., Darvas, F., Poliakov, A., Ojemann, J., & Sorensen, L. B. (2011). Quasi-periodic fluctuations in default mode network electrophysiology. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(32), 11728–11732. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5730-10.2011>
- Krause, B., Márquez-Ruiz, J., Cohen, K. R. (2013). The effect of transcranial direct current stimulation: a role for cortical excitation/inhibition balance? *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 602. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00602>
- Kreft, I. & de Leeuw, J. (1998). *Introducing Multilevel Modeling*. I. SAGE Publications, Ltd. <https://doi.org/10.4135/9781849209366>
- Kucyi, A., & Davis, K. D. (2015). The dynamic pain connectome. *Trends in neurosciences*, 38(2), 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.11.006>
- Kucyi, A., & Davis, K. D. (2017). The Neural Code for Pain: From Single-Cell Electrophysiology to the Dynamic Pain Connectome. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 23(4), 397–414. <https://doi.org/10.1177/1073858416667716>
- Lacasse, A., Bourgault, P. & Choinière, M. (2016). Fibromyalgia-related costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 17(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1027-6>
- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C., Lemon, R. N., & Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?. *The European journal of neuroscience*, 22(2), 495–504. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04233.x>
- Lefaucheur, J. P. & Wendling, F. (2019). Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview. *Neurophysiologie Clinique*, 49(4), 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.07.013>.
- Lenz, F. A., Kwan, H. C., Dostrovsky, J. O., & Tasker, R. R. (1989). Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain research*, 496(1-2), 357-360. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)91088-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)91088-3)

- Llinás, R. R., & Steriade, M. (2006). Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *Journal of neurophysiology*, 95(6), 3297-3308.
<https://doi.org/10.1152/jn.00166.2006>
- Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J. & Jones, A. K. P. (2020). Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, 21(11–12), 1085-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.01.003>.
- Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *The lancet*, 353(9164), 1607-1609. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01311-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01311-2)
- Luckman, L. O. & Gulbrandsen, J. S. (2019). *Transcranial direct current stimulation as a treatment option for patients with fibromyalgia: A pilot study of symptom relief and possible underlying mechanisms in brain activity related to treatment-outcome*. [Hovedoppgave]. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
- Luft, C. D. B., Ioanna Zioga, I. & Bhattacharya, J.(2018). Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) boosts dominant brain oscillations. *Brain Stimulation*, 11(3), 660-662. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.019>.
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(2), 318–328.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13170–13175. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700668104>
- Marlow, N. M., Bonilha, H. S. & Short, E. B. (2013). Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. *Pain Practice*, 13(2), 131-145. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00562.x>
- Matias, M. G. L. Maciel, D. G., França, I. M., Cerqueira, M. S., Silva, T. C. L. A., Okano, A. H., Pegado, R. & Vieira, W. H. B. (2022). Transcranial Direct Current Stimulation Associated With Functional Exercise Program for Treating Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine*

and Rehabilitation, 103(2), s. 245-254.

<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.06.029>.

- McMenamin, B. W., Shackman, A. J., Maxwell, J. S., Bachhuber, D. R., Koppenhaver, A. M., Greischar, L. L., & Davidson, R. J. (2010). Validation of ICA-based myogenic artifact correction for scalp and source-localized EEG. *Neuroimage*, 49(3), 2416-2432. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.010>
- Medeiros, L. F., de Souza, I. C., Vidor, L. P., de Souza, A., Deitos, A., Volz, M. S., Fregni, F., Caumo, W., & Torres, I. L. (2012). Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Frontiers in psychiatry*, 3, 110. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00110>
- Melzack, R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain*, 82, 121-126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Mendonca, M. E., Santana, M. B., Baptista, A. F., Datta, A., Bikson, M., Fregni, F., & Araujo, C. P. (2011). Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *The Journal of Pain*, 12(5), 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.015>
- Mesulam, M. (2008). Representation, inference, and transcendent encoding in neurocognitive networks of the human brain. *Annals of neurology*, 64(4), 367-378. <https://doi.org/10.1002/ana.21534>
- Mhalla, A., de Andrade, D. C., Baudic, S., Perrot, S., & Bouhassira, D. (2010). Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, 149(3), 495-500. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.009>
- Miler, J. A., Meron, D., Baldwin, D. S. & Garner, M. (2018). The Effect of Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation on Attention Network Function in Healthy. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21(4), 355-361, <https://doi.org/10.1111/ner.12629>.
- Millecamps, M., Centeno, M. V., Berra, H. H., Rudick, C. N., Lavarello, S., Tkatch, T., & Apkarian, A. V. (2007). D-cycloserine reduces neuropathic pain behavior through limbic NMDA-mediated circuitry. *Pain*, 132(1-2), 108-123. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.003>
- Miskin, C., Carvalho, K. S., Valencia, I., Legido, A., & Khurana, D. S. (2015). EEG duration: The long and the short of it. *Journal of Child Neurology*, 30(13), 1767-1769. <https://doi.org/10.1177/0883073815579969>

- Mitsar Ltd. Co., St.Petersburg (2009). WinEEG version 2.8: User manual. Hentet 31.12.23 fra: <https://bio-medical.com/media/support/wineeg-1.pdf>
- Mo, J., Liu, Y., Huang, H. & Ding, M. (2013). Coupling between visual alpha oscillations and default mode activity. *NeuroImage*, 68, 112-118.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.058>.
- Monto, S., Palva, S., Voipio, J., & Palva, J. M. (2008). Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(33), 8268–8272. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1910-08.2008>
- Montoya-Martínez, J., Vanthornhout, J., Bertrand, A., & Francart, T. (2021). Effect of number and placement of EEG electrodes on measurement of neural tracking of speech. *PloS one*, 16(2), e0246769.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246769>
- Moore, D. J., Keogh, E., & Eccleston, C. (2012). The Interruptive Effect of Pain on Attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 65(3), 565-586.
<https://doi.org/10.1080/17470218.2011.626865>
- Moore, D. J., Meints, S. M., Lazaridou, A., Johnson, D., Franceschelli, O., Cornelius, M., Schreiber, K. & Edwards, R. R. (2019). The effect of induced and chronic pain on attention. *The Journal of Pain*, 20(11), 1353-1361.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.05.004>
- Moriarty, O., McGuire, B. E. & Finn, D. P. (2011). The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. *Progress in Neurobiology*, 93(3), 385-404.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.01.002>.
- Muffel, T., Shih, P. C., Kalloch, B., Nikulin, V., Villringer, A., Sehm, B. (2022). Differential effects of anodal and dual tDCS on sensorimotor functions in chronic hemiparetic stroke patients. *Brain Stimulation*, 15(2), 509-522.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2022.02.013>.
- Mumtaz, W., Rasheed, S., & Irfan, A. (2021). Review of challenges associated with the EEG artifact removal methods. *Biomedical Signal Processing and Control*, 68, 102741. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2021.102741>
- Mussigmann, T., Bardel, B., & Lefaucheur, J. P. (2022). Resting-state electroencephalography (EEG) biomarkers of chronic neuropathic pain. A

systematic review. *NeuroImage*, 258, 119351.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119351>

- Nejati, V., Salehinejad, M. A., Nitsche, M. A., Najian, A., & Javadi, A.-H. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation Improves Executive Dysfunctions in ADHD: Implications for Inhibitory Control, Interference Control, Working Memory, and Cognitive Flexibility. *Journal of Attention Disorders*, 24(13), 1928-1943. <https://doi.org/10.1177/1087054717730611>
- NeuroConn (2015). *Programmable Direct Current Stimulator DC-Stimulator User manual*. NeuroConn GmbH, Ilmenau, Germany.
https://www.jalimedical.com/images/neuroConn%20DC-STIMULATOR%20Operating%20Manual%20v4_0_3.pdf
- Newson, J. J., & Thiagarajan, T. C. (2019). EEG frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 521. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00521>
- Nikolin, S., Huggins, C., Martin, D., Alonzo, A., Loo, C. K. (2018). Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review. *Brain Stimulation*, 11(2), 278-288. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.020>.
- Nitsche, M. A. & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206–223. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(4), 600–604. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00412-1](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00412-1)
- Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, 568(Pt 1), 291–303. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092429>

- Nordvoll, M. E. T., & Bruun, M. E. (2021). *Å se den usynlige smerten: En qEEG-studie av fibromyalgi* [Hovedoppgave]. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
- Nuwer, M. (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping. *Neurology*, *49*(1), 277, 292. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.277>
- Ogrim, G., & Kropotov, J. D. (2020). Event related potentials (ERPs) and other EEG based methods for extracting biomarkers of brain dysfunction: Examples from pediatric attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, *157*, e60710. <https://doi.org/10.3791/60710>
- Perrot, S. (2019). Fibromyalgia: A misconnection in a multiconnected world?. *European Journal of Pain*, *23*(5), 866-873. <https://doi.org/10.1002/ejp.1367>
- Ploner, M., Lee, M. C., Wiech, K., Bingel, U., & Tracey, I. (2010). Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(1), 355-360. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906186106>
- Ploner, M., Sorg, C., & Gross, J. (2017). Brain rhythms of pain. *Trends in cognitive sciences*, *21*(2), 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.001>
- Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human brain mapping*, *33*(10), 2499–2508. <https://doi.org/10.1002/hbm.21380>
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*, *72*(4-6), 208–214. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004>
- Queiroz, L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*, *17*(8), 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
- Rahimi, M. D., Fadardi, J. S., Saeidi, M., Bigdeli, I., Kashiri, R. (2020). Effectiveness of cathodal tDCS of the primary motor or sensory cortex in migraine: A randomized controlled trial. *Brain Stimulation*, *13*(3), 675-682. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.02.012>.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International

Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982.

<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

Rroji, O., van Kuyck, K., Nuttin, B. & Wenderoth, N. (2015). Anodal tDCS over the Primary Motor Cortex Facilitates Long-Term Memory Formation Reflecting Use-Dependent Plasticity. *PLoS one*, 10(5).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127270>

Sadaghiani, S., & Kleinschmidt, A. (2016). Brain Networks and α -Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control. *Trends in cognitive sciences*, 20(11), 805–817. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.004>

Salerno, A., Thomas, E., Olive, P., Blotman, F., Picot, M. C., & Georgesco, M. (2000). Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clinical Neurophysiology*, 111(6), 994-1001. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00267-4](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00267-4)

Sarnthein, J., Stern, J., Aufenberg, C., Rousson, V., & Jeanmonod, D. (2006). Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain*, 129(1), 55-64. <https://doi.org/10.1093/brain/awh631>

Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D. & Atzeni, F. (2020). Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(11), 645-660. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>

Schechtman, R.C., Chiganer, M.L.C.F.S. & Gasparini, A.S. (2017). Anamnesis and Physical Evaluation. I Issa, M., Tamura, B. (red.), *Daily Routine in Cosmetic Dermatology. Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology* (1. utg, s. 17-21). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12589-3_2

Seeley, W. W. (2019). The Saliency Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *Journal of Neuroscience*, 39(50), 9878-9882. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019>

Sehm, B., Kipping, J., Schäfer, A., Villringer, A., & Ragert, P. (2013). A Comparison between Uni- and Bilateral tDCS Effects on Functional Connectivity of the Human Motor Cortex. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 183.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00183>

- Short, B., Borckardt, J. J., George, M., Beam, W., & Reeves, S. T. (2009). Non-invasive brain stimulation approaches to fibromyalgia pain. *Journal of pain management*, 2(3), 259–276.
- Siracusa, R., Paola, R. D., Cuzzocrea, S. & Impellizzeri, D. (2021). Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
- Skre, A. S., & Venli, K. F. (2022). *Towards an Understanding of the Hidden Pain: a qEEG Study of Fibromyalgia* [Hovedoppgave]. Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet.
- Steeds, C. E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, 27(12), 507-511. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2009.10.013>
- Steingrimsdottir, O. A., Nielsen, C. S., Odsbu, I., Skurtveit, S. O., & Handal, M. (2023, 14. mars). *Folkehelse rapporten: Langvarig Smerte i Norge* (Folkehelse rapporten - Helsetilstanden i Norge). Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/he/folkehelse rapporten/ikke-smittsomme/smerte/>
- Stern, J., Jeanmonod, D., & Sarnthein, J. (2006). Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *NeuroImage*, 31(2), 721-731. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.042>
- Saavedra, L. C., Mendonca, M., & Fregni, F. (2014). Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. *Medical hypotheses*, 83(3), 332-336. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.06.007>
- Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement science review*, 2(2), 1-11.
- Thatcher, R. W. (2010). Validity and Reliability of Quantitative Electroencephalography. *Journal of Neurotherapy*, 14(2), 122-152. <https://doi.org/10.1080/10874201003773500>
- Tinius, T. P. (2003). The integrated visual and auditory continuous performance test as a neuropsychological measure. *Archives of clinical Neuropsychology*, 18(5), 439-454. [https://doi.org/10.1016/s0887-6177\(02\)00144-0](https://doi.org/10.1016/s0887-6177(02)00144-0)
- Treede, R. D. (2022). Chronic musculoskeletal pain: traps and pitfalls in classification and management of a major global disease burden. *Pain Reports*, 7(5). <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000001023>

- Urigüen, J. A., & Garcia-Zapirain, B. (2015). EEG artifact removal—state-of-the-art and guidelines. *Journal of neural engineering*, *12*(3), 031001.
<https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/3/031001>
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of pain management*, *2*(3), 353–361.
- Vanneste, S., Song, J. J., & De Ridder, D. (2018). Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning. *Nature communications*, *9*(1), 1103.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-02820-0>
- Vaseghi, B., Zoghi, M. & Jaberzadeh, S. H. (2015). How does anodal transcranial direct current stimulation of the pain neuromatrix affect brain excitability and pain perception? A randomised, double-blind, sham-control study. *PLoS One*, *10*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118340>
- Villamar, M. F., Wivatvongvana, P., Patumanond, J., Bikson, M., Truong, D. Q., Datta, A., & Fregni, F. (2013). Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4× 1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. *The Journal of Pain*, *14*(4), 371-383.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.007>
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. & Cohen, J. D. (2004). Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science*, *303*(5661), 1162-1167. <https://doi.org/doi:10.1126/science.1093065>
- Watson B. O. (2018). Cognitive and Physiologic Impacts of the Infralow Oscillation. *Frontiers in systems neuroscience*, *12*, 44.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00044>
- Weir, P. T., Harlan, G. A., Nkoy, F. L., Jones, S. S., Hegmann, K. T., Gren, L. H., & Lyon, J. L. (2006). The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, *12*(3), 124-128.
<https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000221817.46231.18>

- White, K. P., & Harth, M. (2001). Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*, 5(4), 320-329.
<https://doi.org/10.1007/s11916-001-0021-2>
- Williamson, A. & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*, 14(7), 798-804.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 38(6), 1113–1122.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain?. *The Journal of clinical investigation*, 120(11), 3742-3744. <https://doi.org/10.1172/JCI45178>
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *pain*, 152(3), S2-S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Yamada, Y. & Sumiyoshi, T. (2021). Neurobiological Mechanisms of Transcranial Direct Current Stimulation for Psychiatric Disorders; Neurophysiological, Chemical, and Anatomical Considerations. *Frontiers in human neuroscience*, 15, 631838. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.631838>
- Zhao, H., Qiao, L., Fan, D., Zhang, S., Turel, O., Li, Y., Li, J., Xue, G., Chen, A. & He, Q. (2017). Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns. *Frontiers in psychology*, 8(685), 1-42.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00685>
- Zhu, C. E., Yu, B., Zhang, W., Chen, W. H., Qi, Q. & Miao, Y. (2017). Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*, 49(1), 2-9.
<https://doi.org/10.2340/16501977-2179>

Appendiks

- A. Informasjonsskriv og Samtykkeskjema
- B. VAS spørreskjema
- C. ACR spørreskjema
- D. FIQ spørreskjema
- E. Anamnese pretest
- F. Anamnese posttest
- G. Bivirkningskjema
- H. Normalfordeling: Histogram
- I. Deskriptiv VAS - delskalaer
- J. Kvalitativ analyse

Appendiks A



FORESPØRSEL OM DELTAKELSE I FORSKNINGSPROSJEKTET

TRANSKRANIELL LIKESTRØMSSTIMULERING SOM BEHANDLING FOR FIBROMYALGI?

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt for å undersøke Transkraniell Likestrømsstimulering (tDCS) som en mulig behandlingsmetode for fibromyalgi, og vurdere intervensjonens effektivitet. Vi ønsker deg som har en fibromyaldiagnose eller kroniske smerter, er mellom 18-70 år og ikke er gravid på nåværende tidspunkt. Prosjektet utføres i forbindelse med vår hovedoppgave ved Psykologisk Institutt (NTNU, Dragvoll), i samarbeid med førsteamanuensis Stig Arvid Hollup og psykiater Egil Fors.

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET FOR DEG?

Transkraniell likestrømsstimulering er en ikke-invasiv elektrisk hjernestimulering som involverer små mengder strøm (1.0-2.0 mA) gjennom elektroder plassert på hodet. For å opprette bedre kontakt mellom elektrodene og hjernen vil vi bruke saltholdige svamper som er festet til elektrodene. Teknikken krever minimalt med fysisk innsats, og man skal sitte avslappet med elektrodene på hodet i ca. 30 minutter. For at behandlingsmetoden skal ha effekt vil det bli utført i repeterte økter, og i dette prosjektet vil det være 5 økter per deltager. Øktene vil være på 20min, 5 dager på rad. Metoden er uten særlig ubehag og bivirkninger.

Før og etter hver behandlingsetappe vil du bli bedt om å fylle ut noen spørreskjemaer og å ta en som måler ulike aspekter ved fibromyalgi. Dette gjør vi for å se om behandlingen har hatt en effekt. Disse skjemaene vil også bli sendt ut i etterkant av studien for å se effekten over tid.

Studien vil være dobbeltblindet, noe som vil si at halvparten av deltakerne vil få aktiv behandling og halvparten ikke, og at verken deltakere eller forskere/prosjektmedarbeidere vet hvem som får behandling og ikke. Dette er for å kunne skille behandlingseffekten fra placebo, noe som er essensielt for kvaliteten ved forskningsprosjektet. Alle deltakere vil møte opp, få plassert elektrodene og svare på samme skjemaer. Ved hjelp av en datamaskin vil det kontrolleres hvem som får strøm og ikke.

MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Behandlingene i dette prosjektet krever minimalt med fysisk aktivitet, og er trygge teknikker med lav risiko og ubehag. Sjeldne bivirkninger i tDCS behandlingen kan være forbigående lett hodepine og tretthet, og en stikkende følelse under elektroden.

Forskningsprosjektet bygger videre på tidligere forskningsprosjekt ved Psykologisk Institutt (NTNU, Dragvoll) som har funnet lovende effekter for tDCS på fibromyalgipasienter.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE DITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Dersom du trekker deg fra prosjektet, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner. Du kan kreve innsyn i opplysningene som er lagret om deg, og disse vil da utleveres innen 30 dager.

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

HVA SKJER MED OPPLYSNINGENE OM DEG?

Opplysningene som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet under formålet med prosjektet. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene. Du kan klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet og institusjonen sitt personvernombud.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenne opplysninger (=kodete opplysninger). En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Navnelisten vil være oppbevart innelåst ved NTNU, og det er kun prosjektleder og aktivt involverte prosjektstudenter som har tilgang til den. Alle involverte i prosjektet har taushetsplikt.

Prosjektleder har ansvar for den daglige driften av forskningsprosjektet og at opplysninger om deg blir behandlet på en sikker måte. Informasjon om deg vil bli anonymisert eller slettet tidligst fem år etter prosjektslutt. Eventuelle utvidelser i bruk og oppbevaringstid kan kun skje etter godkjenning fra REK og andre relevante myndigheter.

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

OPPFØLGING

Det vil i etterkant av behandlingsperiodene sendes ut spørreskjemaer for å få et bedre bilde av langtidseffektene av behandlingen. Disse vil kunne utfylles og sendes anonymt tilbake til instituttet i en medsendt konvolutt.

Ved å samtykke til å delta i forskningsprosjektet vil du kunne på et senere tidspunkt kontaktes med forespørsel om å delta på fremtidige, tilknyttede forskningsprosjekter.

ØKONOMI

Deltakerne vil tilbys et midtbygavekort på 250kr som honorar. I tillegg vil deltakere få refusjon av eventuelle parkeringsutgifter.

GODKJENNINGER

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk har gjort en forskningsetisk vurdering og godkjent prosjektet, (2015/1745)

Institutt for Psykologi ved NTNU og prosjektleder førsteamanuensis Stig Arvid Hollup er ansvarlig for personvernet i prosjektet.

KONTAKTOPPLYSNINGER

Dersom du har spørsmål til prosjektet eller ønsker å trekke deg fra deltakelse, kan du kontakte prosjektleder førsteamanuensis Stig Arvid Hollup (tlf: 97044042, e-post: stig.hollup@ntnu.no), prosjektstudent Hanna Årvoll Ryen (tlf: 95921237, e-post: hannaary@stud.ntnu.no), prosjektstudent Johanne Bakken Moe (tlf: 90704974, e-post: johanbm@stud.ntnu.no) eller prosjektstudent Stefan Brage Skjølsvik (tlf: 94780784, e-post: stefanbs@stud.ntnu.no).

Dersom du har spørsmål om personvernet i prosjektet, kan du kontakte personvernombudet ved institusjonen: thomas.helgesen@ntnu.no

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

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver

Appendiks B

VISUELL ANALOG SKALA (VAS)

Smerte

Hvor kraftig er smerten din? Sett et kryss på linjen.

Ingen smerte

Utholdelig smerte

Fatigue/trøtthet

Hvor kraftig er din fatigue/trøtthet? Sett et kryss på linjen.

Ingen fatigue

Kraftig fatigue

Fibrotåke

Hvor kraftig er din fibrotåke? Sett et kryss på linjen.

Ingen fibrotåke

Kraftig fibrotåke

Appendiks C

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR):

DIAGNOSTISK KRITERIA FOR FIBROMYALGI

DEL 1: VIDT-SPREDT SMERTE INDEKS

Identifiser områdene du har hatt vondt i løpet av den siste uken

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Skulderbelte, venstre | <input type="checkbox"/> Nedre ben, venstre |
| <input type="checkbox"/> Skulderbelte, høyre | <input type="checkbox"/> Nedre ben, høyre |
| <input type="checkbox"/> Øvre arm, venstre | <input type="checkbox"/> Kjeve, venstre |
| <input type="checkbox"/> Øvre arm, høyre | <input type="checkbox"/> Kjeve, høyre |
| <input type="checkbox"/> Nedre arm, venstre | <input type="checkbox"/> Bryst |
| <input type="checkbox"/> Nedre arm, høyre | <input type="checkbox"/> Mage |
| <input type="checkbox"/> Hofte (rumpe), venstre | <input type="checkbox"/> Nakke |
| <input type="checkbox"/> Hofte (rumpe), høyre | <input type="checkbox"/> Øvre del av ryggen |
| <input type="checkbox"/> Øvre ben, venstre | <input type="checkbox"/> Nedre del av ryggen |
| <input type="checkbox"/> Øvre ben, høyre | |

DEL 2A: SYMPTOMERS ALVORLIGHETSGRAD

Indiker hvor stort problem de følgende symptomene har vært for deg i løpet av den siste uken. Velg kun et alternativ for hver av de tre kategoriene.

Fatigue

- Ikke noe problem
- Litt eller milde problemer; generelt milde eller periodiske
- Moderate problemer; betraktelig problemer; ofte til stede og/eller på et moderat nivå
- Alvorlig; forstyrrer livskvaliteten

Ikke våken/opplagt

- Ikke noe problem
- Litt eller milde problemer; generelt milde eller periodiske
- Moderate problemer; betraktelig problemer; ofte til stede og/eller på et moderat nivå
- Alvorlig; forstyrrer livskvaliteten

Kognitive symptomer

- Ikke noe problem
- Litt eller milde problemer; generelt milde eller periodiske
- Moderate problemer; betraktelig problemer; ofte til stede og/eller på et moderat nivå
- Alvorlig; forstyrrer livskvaliteten

DEL 2B: ANDRE SYMPTOMER

Har du hatt problem med noe av det følgende, i løpet av de tre siste månedene? Velg alle alternativer som er passende.

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Muskel smerte | <input type="checkbox"/> Dårlig appetitt |
| <input type="checkbox"/> Muskel svakhet | <input type="checkbox"/> Utslett |
| <input type="checkbox"/> Nummenhet i kroppen | <input type="checkbox"/> Elveblest |
| <input type="checkbox"/> Irritabel tarmsyndrom (IBS) | <input type="checkbox"/> Sol-sensitivitet |
| <input type="checkbox"/> Smerte/kramper i magen | <input type="checkbox"/> Tåkesyn |
| <input type="checkbox"/> Diare | <input type="checkbox"/> Endring/tap av smak |
| <input type="checkbox"/> Forstoppelse | <input type="checkbox"/> Hørselsvansker |
| <input type="checkbox"/> Halsbrann | <input type="checkbox"/> Ringing i ørene |
| <input type="checkbox"/> Oppkast | <input type="checkbox"/> Få lett blåmerker |
| <input type="checkbox"/> Kvalme | <input type="checkbox"/> Hyppig urinering |
| <input type="checkbox"/> Hodepine | <input type="checkbox"/> Blære spasmer |
| <input type="checkbox"/> Svimmelhet | <input type="checkbox"/> Smertefull urinering |
| <input type="checkbox"/> Kortpustet | <input type="checkbox"/> Hjerneslag |
| <input type="checkbox"/> Nervøsitet | <input type="checkbox"/> Feber |
| <input type="checkbox"/> Depresjon | <input type="checkbox"/> Brystsmerte |
| <input type="checkbox"/> Fatigue/trøtthet | <input type="checkbox"/> Hårtap |
| <input type="checkbox"/> Insomni/søvnproblemer | |

Appendiks D

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Retningslinjer: For spørsmål 1-11, sett en ring rundt tallet som best beskriver hvordan du totalt sett klarte å fullføre disse handlingene *i løpet av den siste uken*. Hvis du normalt ikke gjør noe det blir spurt om, kryss spørsmålet ut.

	Alltid	For det meste	Noen ganger	Aldri
Klarte du og:				
Dra på shopping?.....	0	1	2	3
Vaske klær?.....	0	1	2	3
Lage mat?.....	0	1	2	3
Vaske opp kjeler for hånd?...	0	1	2	3
Støvsuge et teppe?.....	0	1	2	3
Re opp senga?.....	0	1	2	3
Gå på asfalt?.....	0	1	2	3
Besøke venner/slektninger?.	0	1	2	3
Gjøre hagearbeid?.....	0	1	2	3
Kjøre bil?.....	0	1	2	3
Gå trapper?.....	0	1	2	3

12. I løpet av de 7 dagene den siste uken, hvor mange dager følte du deg bra?

0 1 2 3 4 5 6 7

13. Hvor mange dager den siste uken, klarte du ikke å jobbe, inkludert husarbeid, på grunn av fibromyalgi sykdommen?

0 1 2 3 4 5 6 7

Appendiks E

Fyll inn litt om deg selv

1. Sivilstatus / familie:

2. Jobb?:

3. Fritid:

- Krefter til å gjøre det man vil på fritiden?

4. Familiære belastninger:

- Spesielle arvelige somatiske/psykiatriske sykdommer i familien. Eventuelle traumer?

5. Tidligere somatisk eller psykiatrisk sykdom:

- Diagnoser og behandling.

6. Naturlige funksjoner:

- Matlyst. Søvn. osv.

7. Medikamenter:

- Bruk av faste medikamenter. Evt. medikamentallergier.

8. Stimulantia:

- Tobakk. Alkohol. Andre rusmidler.

9. Har du selv noen tanker om hva som har utløst din smertetilstand?**10. Fem stikkord om hvordan det er for deg å leve med fibromyalgi?**

Appendiks F

Fyll ut litt om hvordan det har vært etter strømbehandling

1. **Energivå og kapasitet til jobb og hverdagslige gjøremål:**
2. **Krefter til å gjøre det du vil på fritiden:**
3. **Naturlige funksjoner**
 - Matlyst, søvn, osv.
4. **Medikamentbruk**
 - Noen endringer i doser, typer eller lignende?
5. **Har noe forbedret seg eller forverret seg etter intervensjonen? Eventuelt hva?**
6. **Noe mer du ønsker å formidle til oss?**

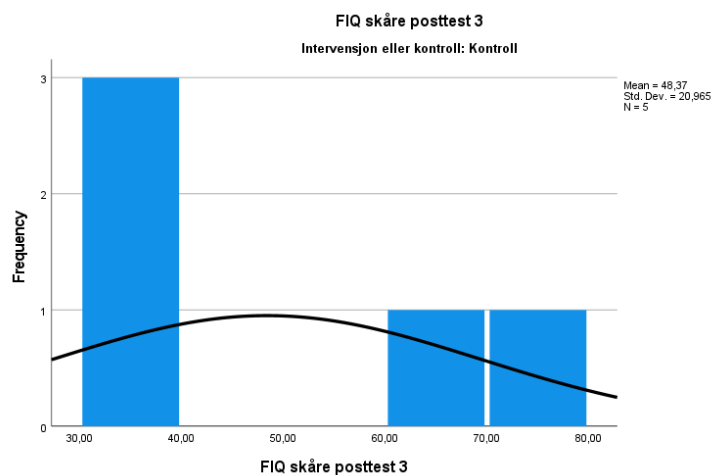
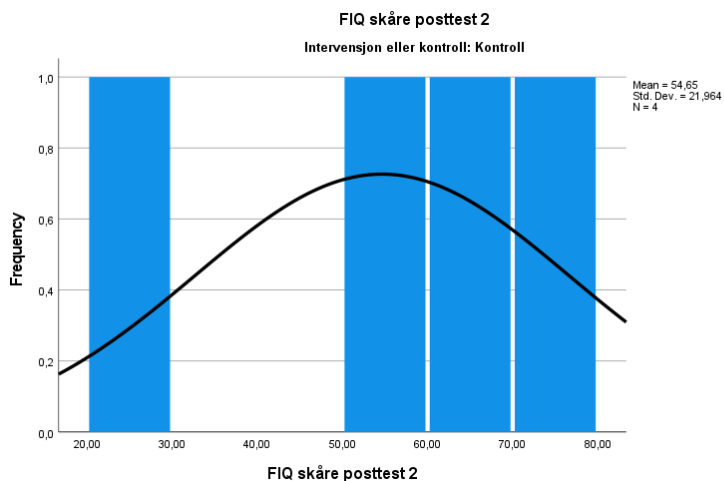
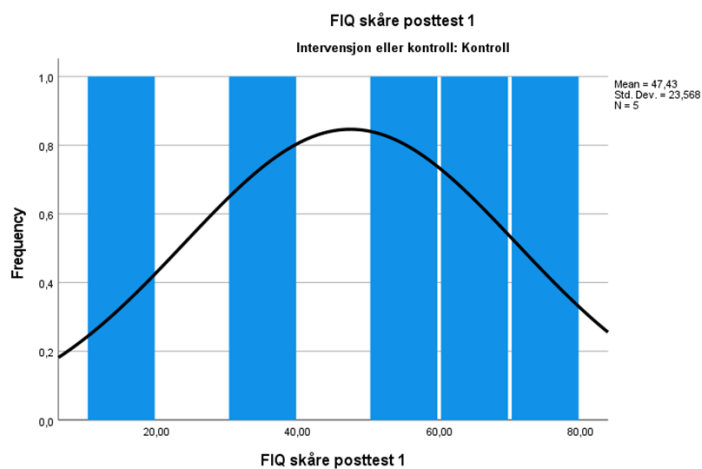
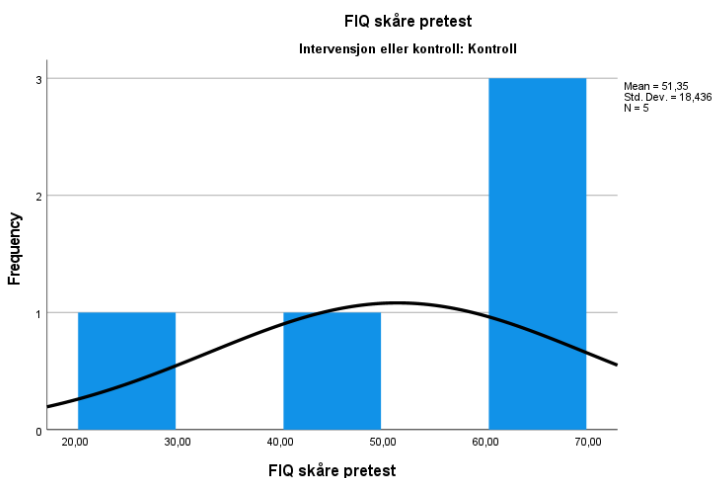
Appendiks G

Bivirkninger ved tDCS

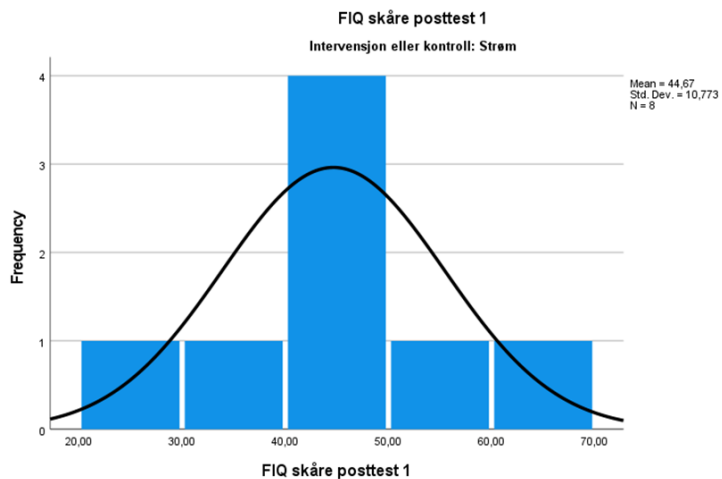
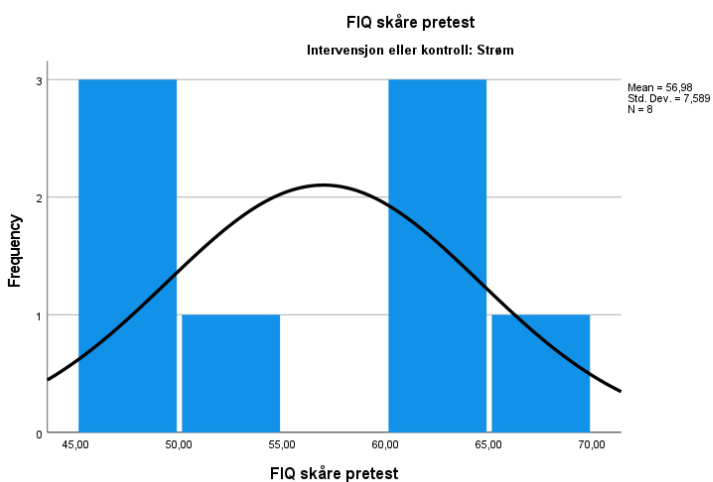
Bivirkning	Ingen	Veldig mild	Mild	Moderat	Alvorlig	Veldig alvorlig
Nummenhet under elektrode						
Rødhet under elektrode						
Kløing under elektrode						
Brennende følelse under elektrode						
Smerte under elektrode						
Kvalme						
Fatigue						
Nervøsitet						
Insomnia						
Hodepine						
Konsentrasjonsvansker						
Akutt humørforandring						
Forandringer i visuell persepsjon						

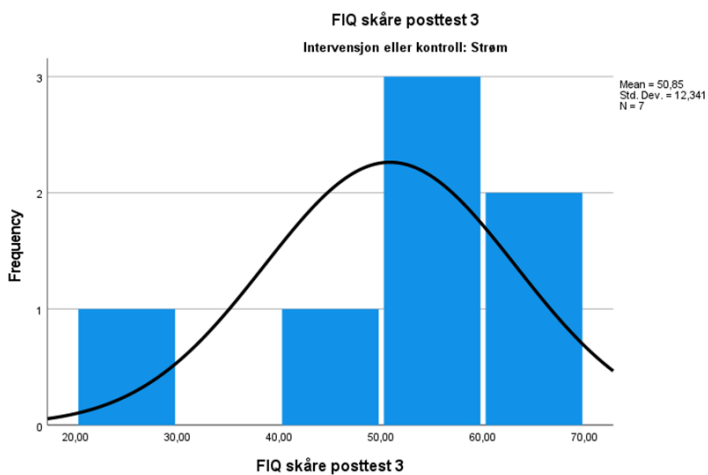
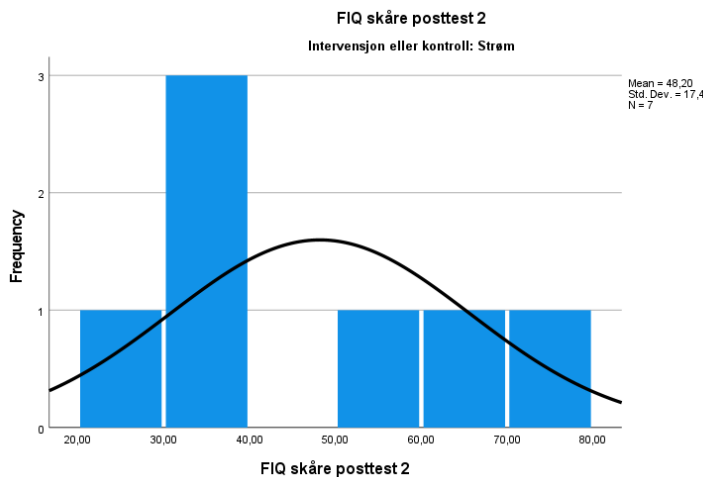
Appendiks H

FIQ – Kontroll:

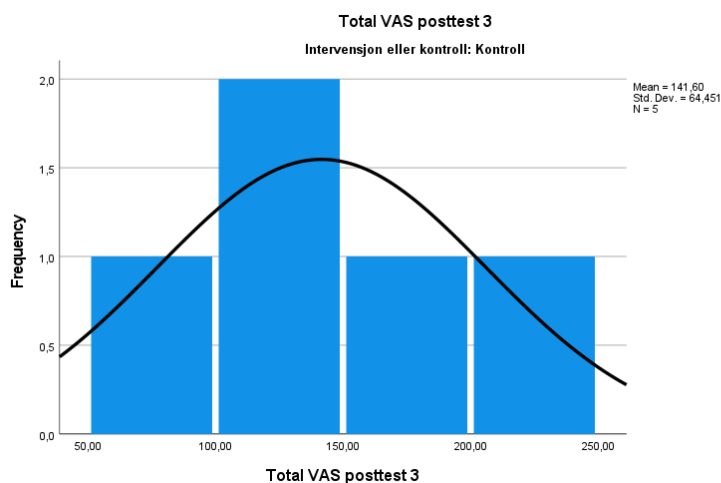
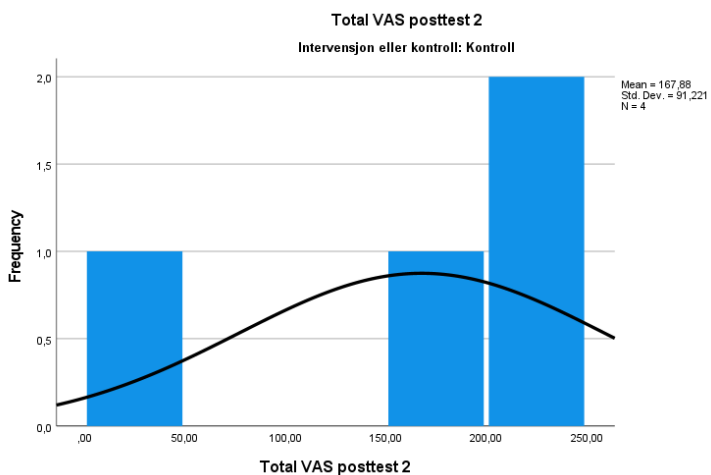
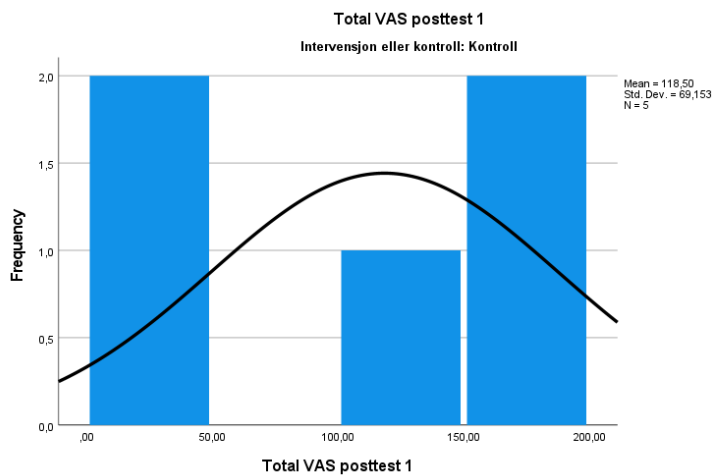
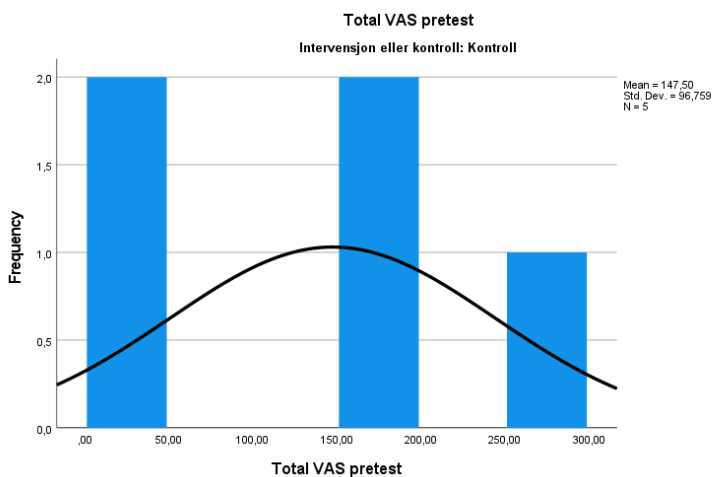


FIQ – Aktiv:

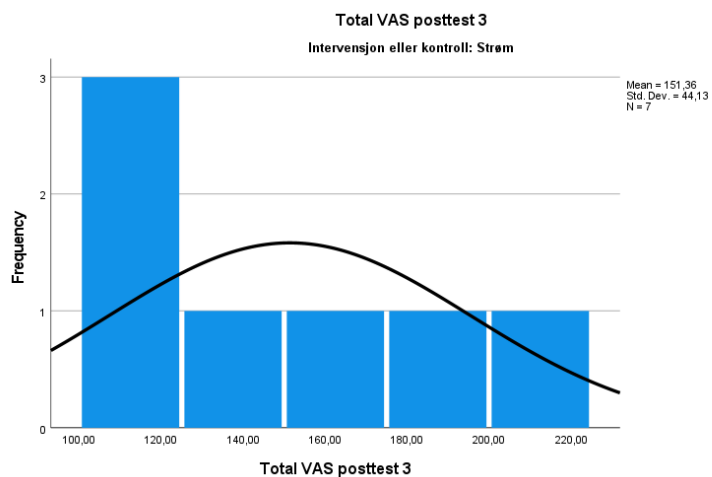
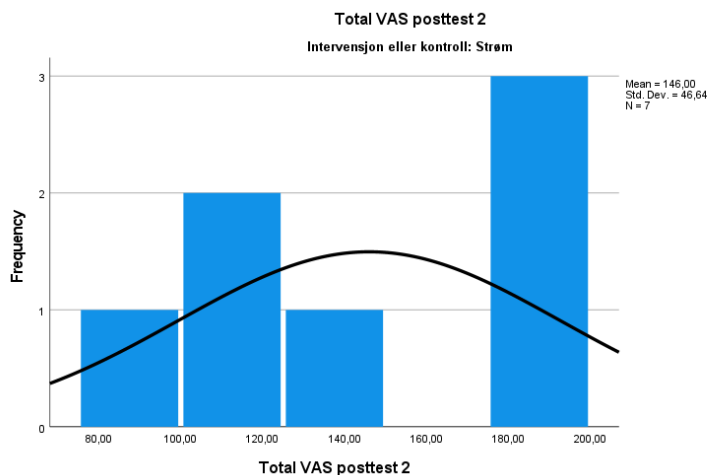
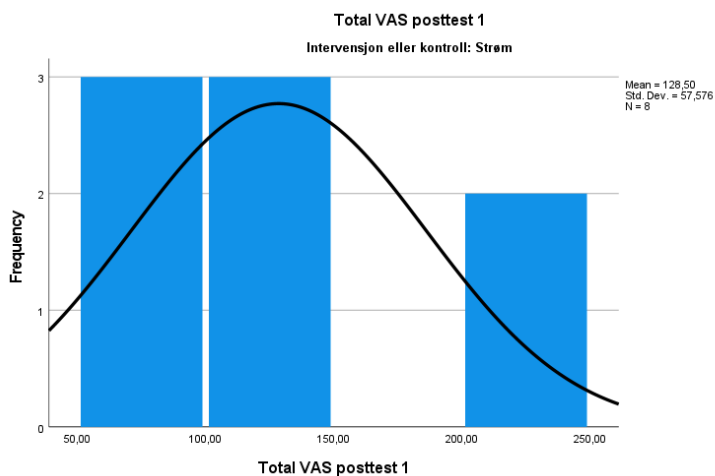
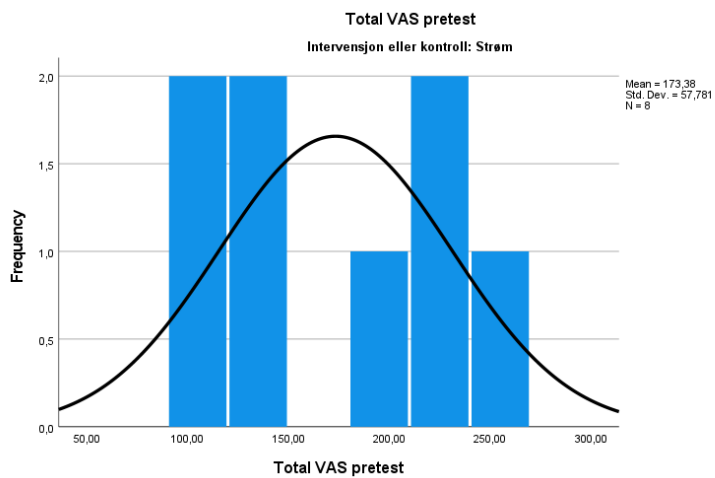




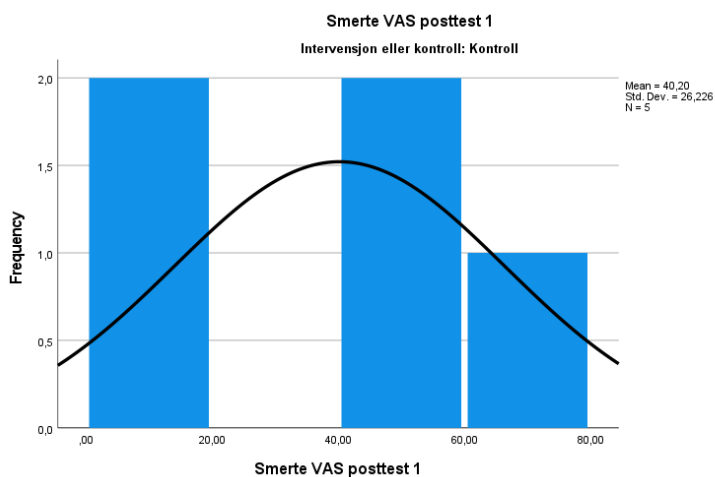
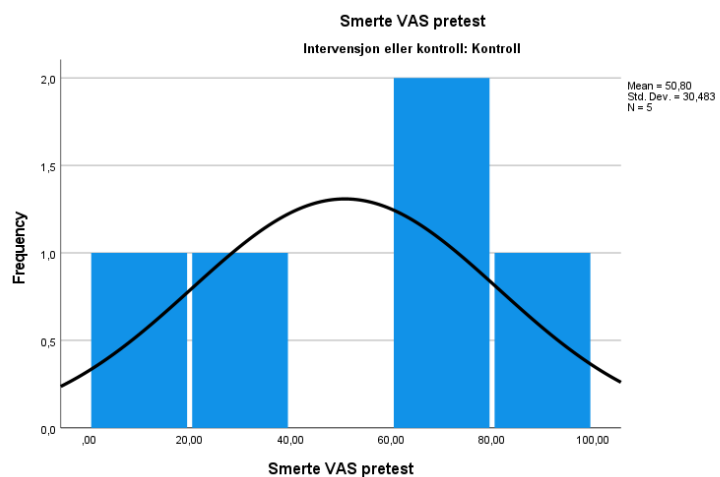
VAS total – Kontroll:

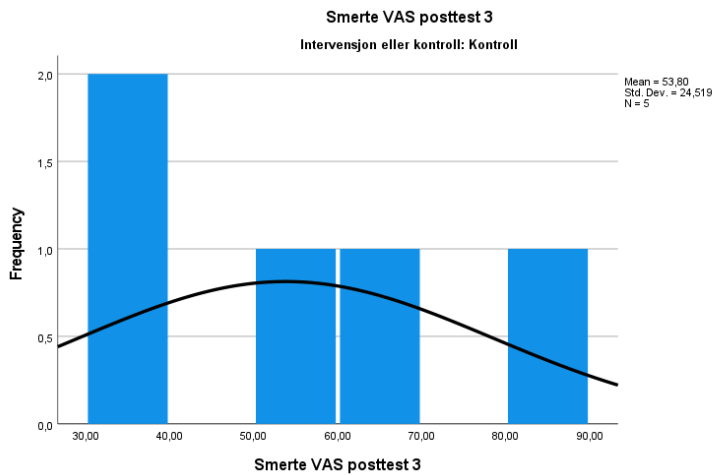
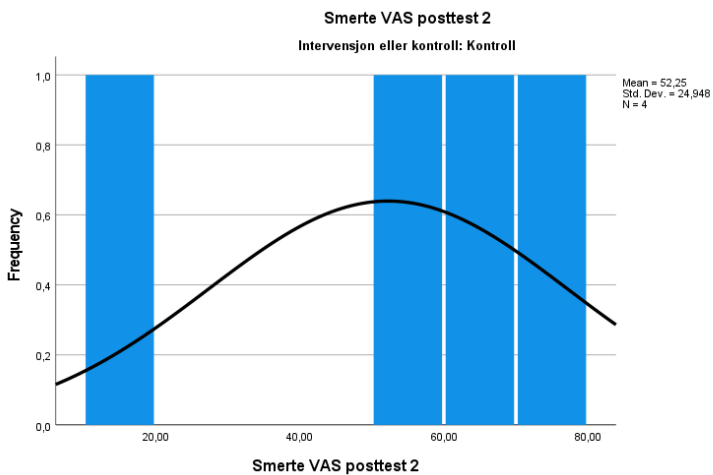


VAS total – Aktiv:

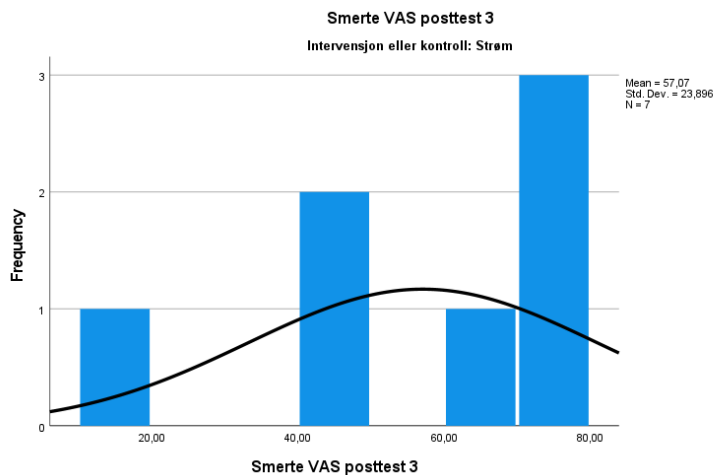
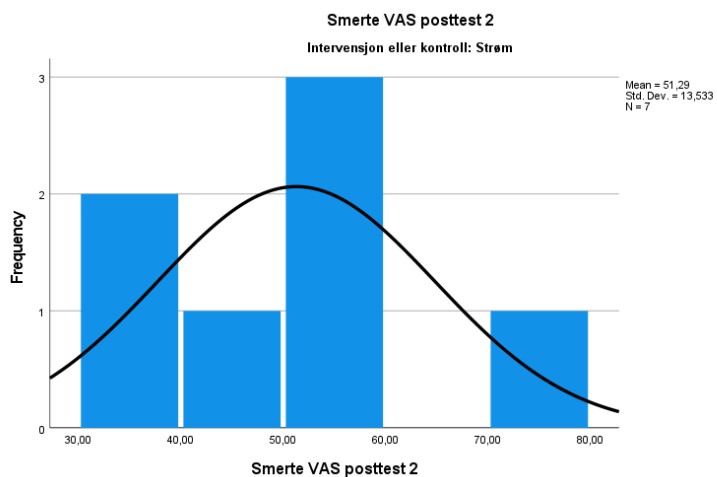
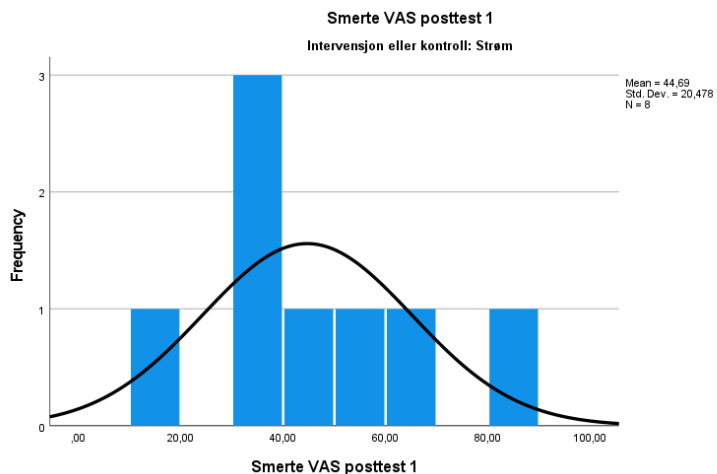
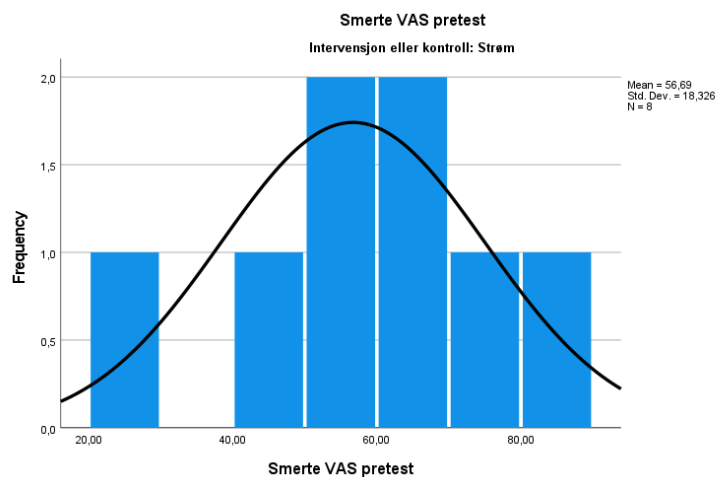


VAS smerte – kontroll:

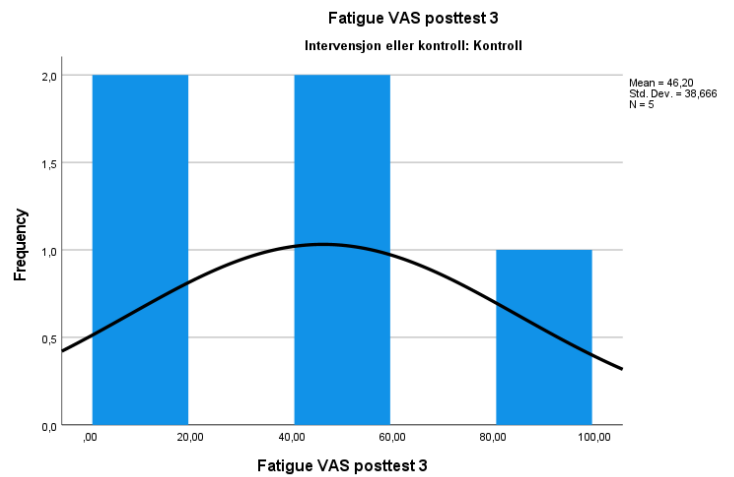
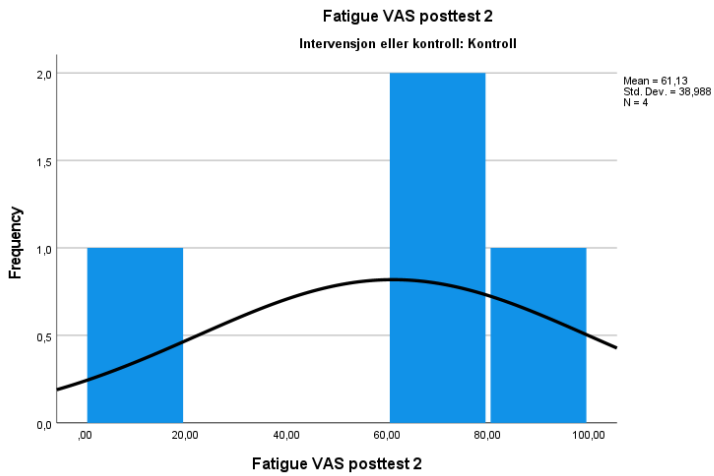
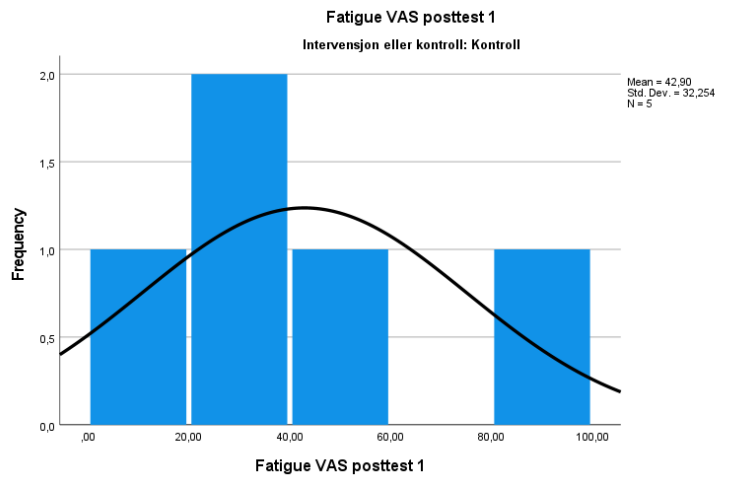
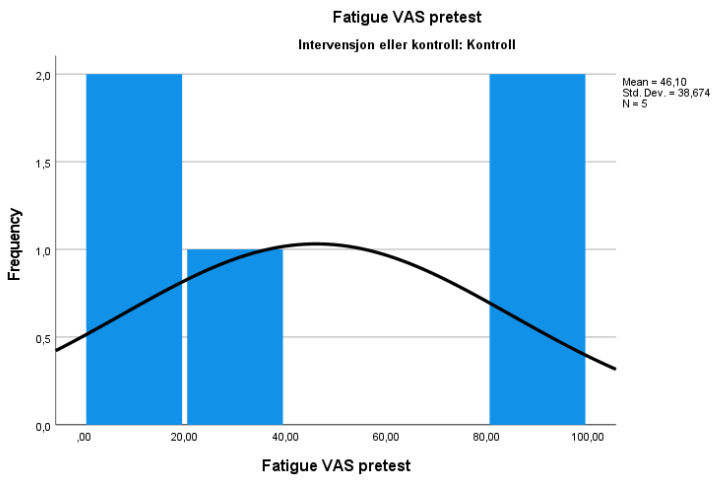




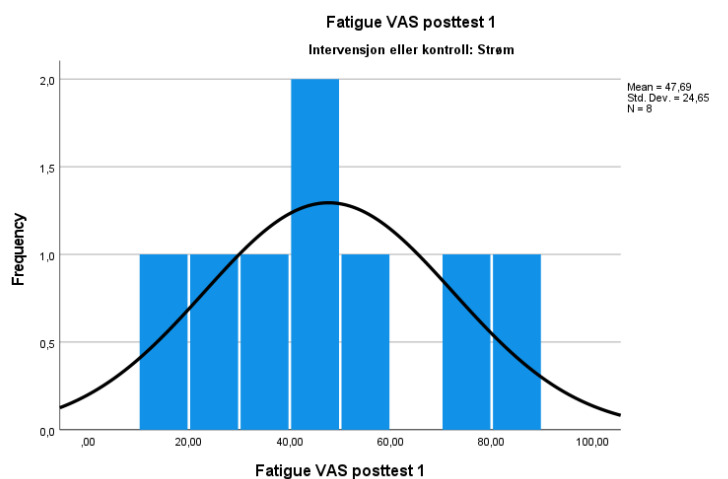
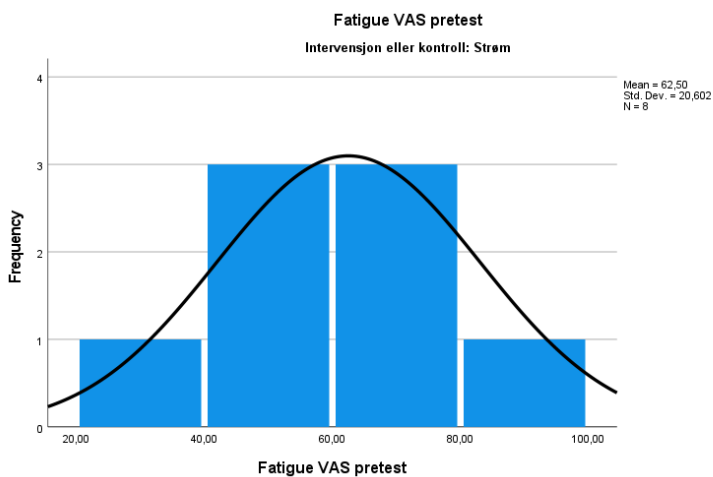
VAS smerte – Aktiv:

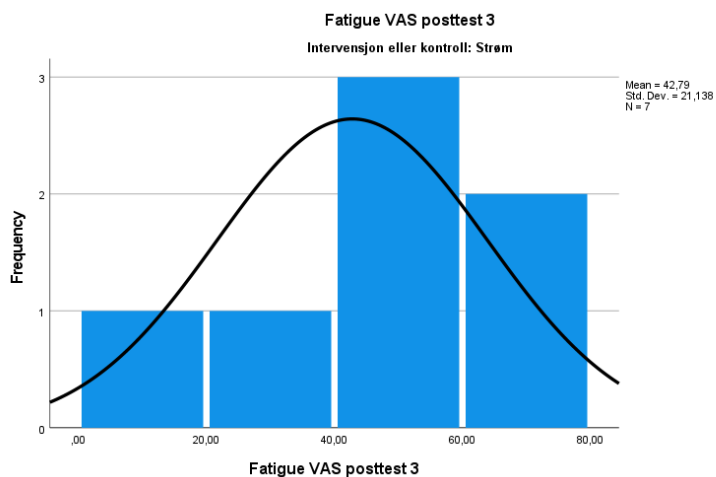
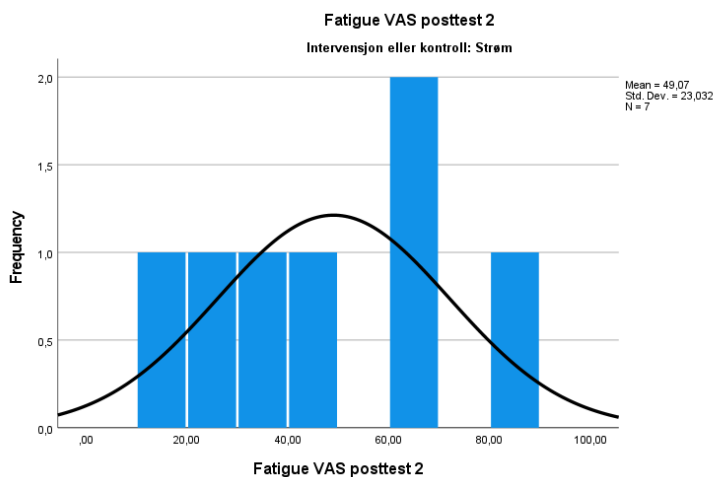


VAS fatigue – Kontroll:

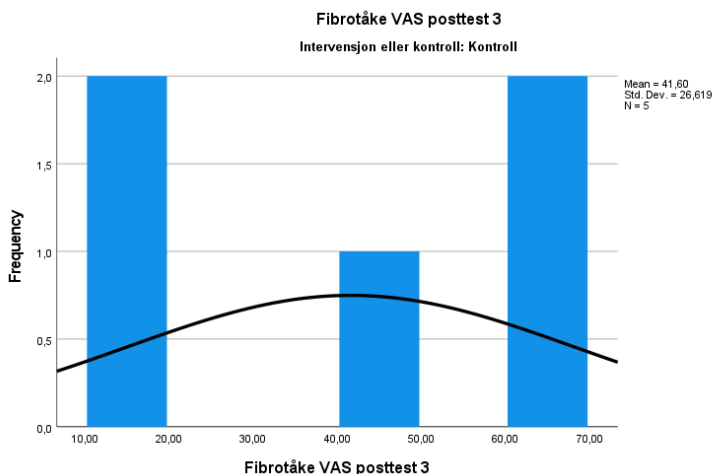
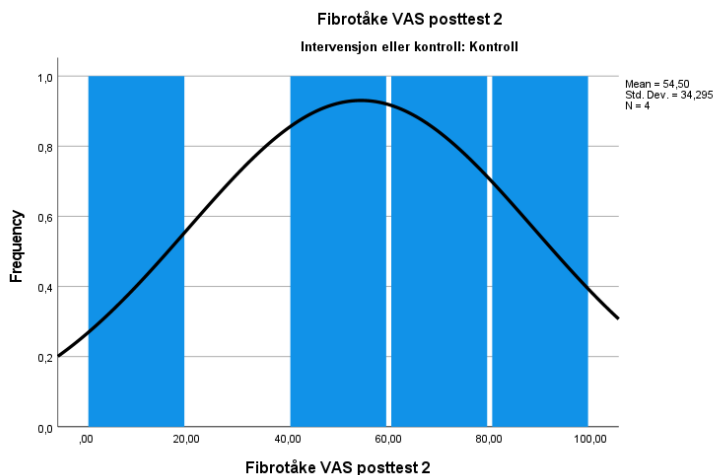
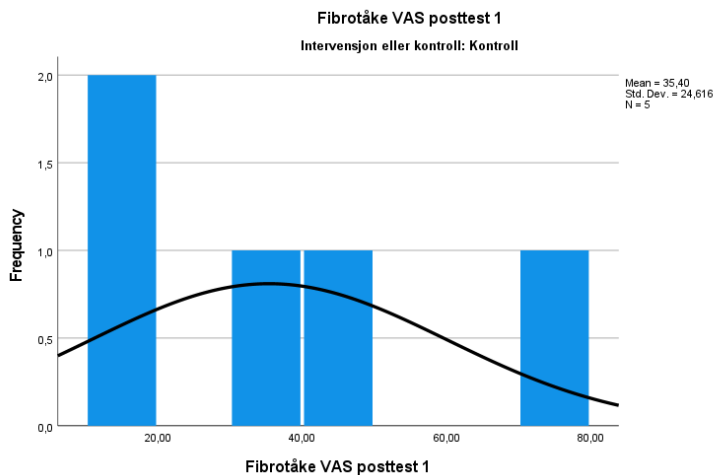
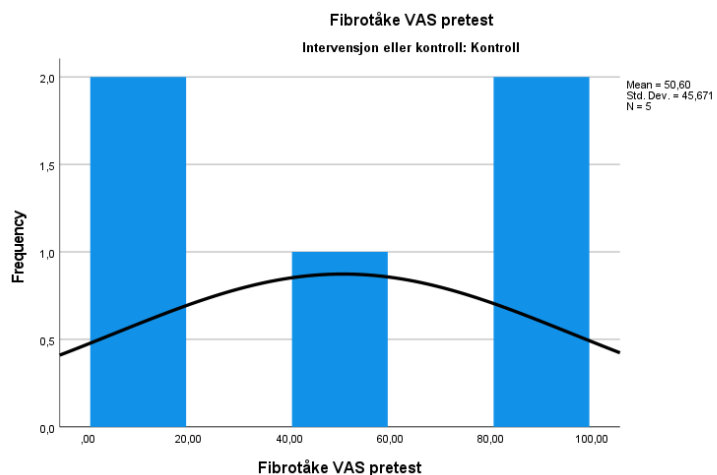


VAS fatigue – Aktiv:

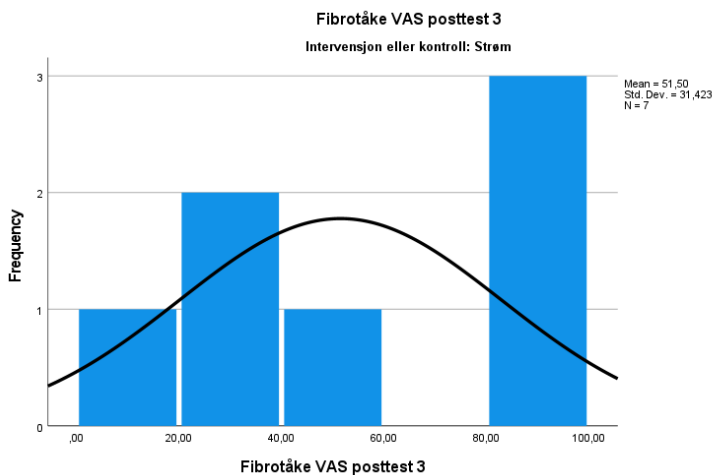
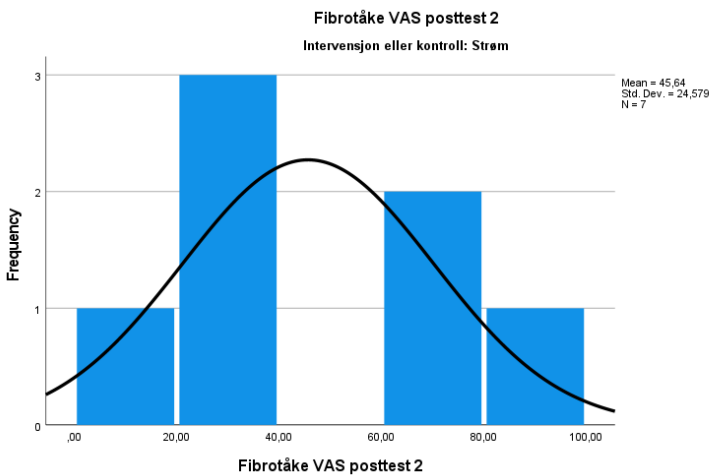
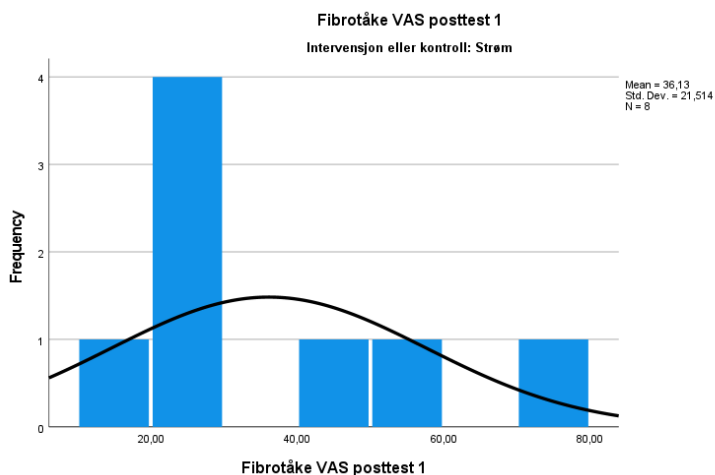
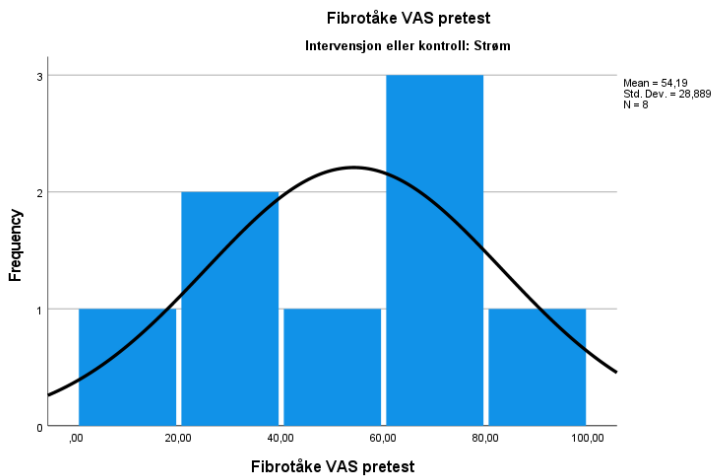




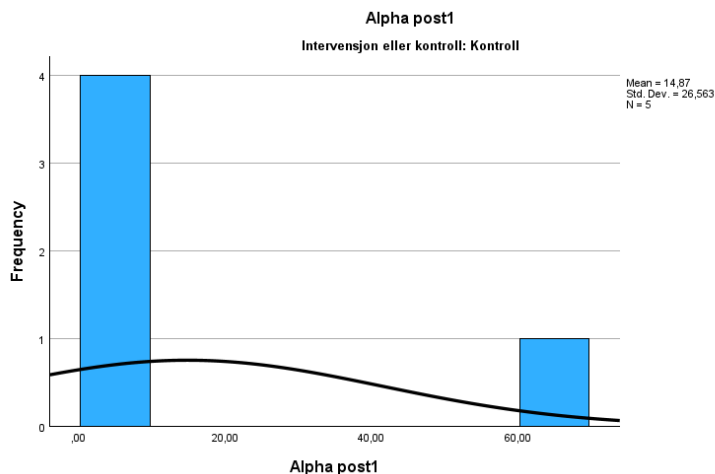
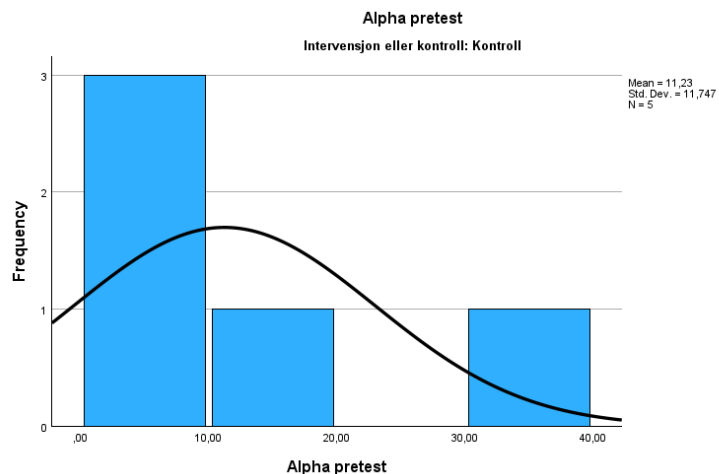
VAS fibrotåke – kontroll:



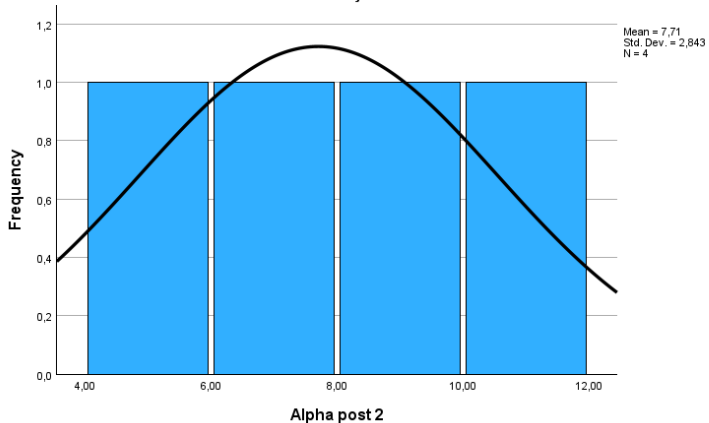
VAS fibrotåke – Aktiv:



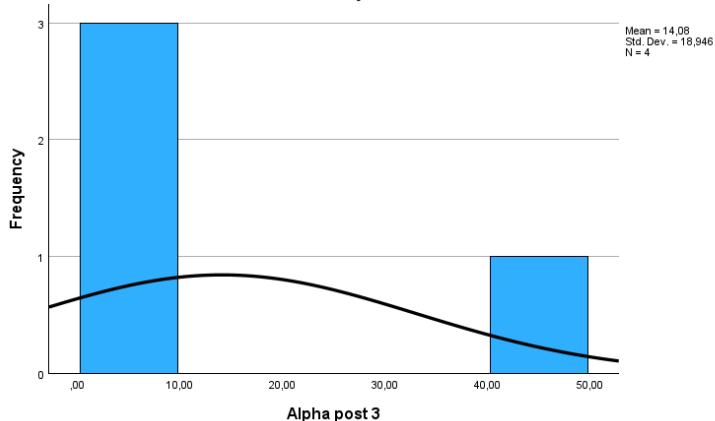
Alfastyrke – Kontroll:



Alpha post 2
Intervensjon eller kontroll: Kontroll

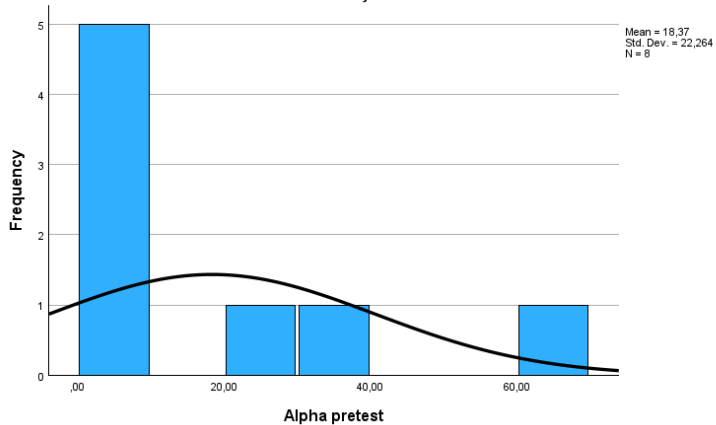


Alpha post 3
Intervensjon eller kontroll: Kontroll

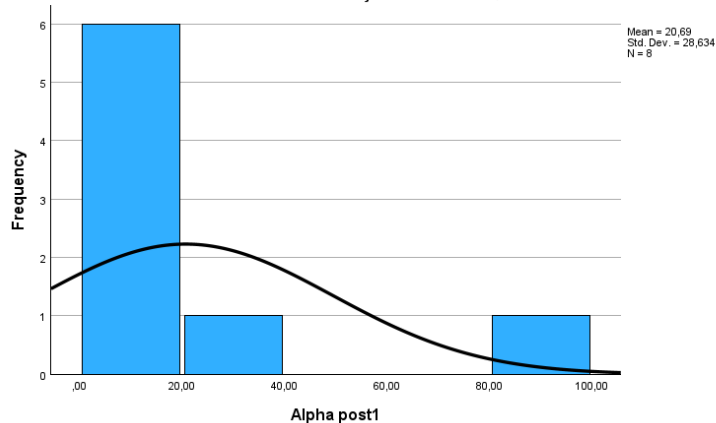


Alfastyrke – Aktiv:

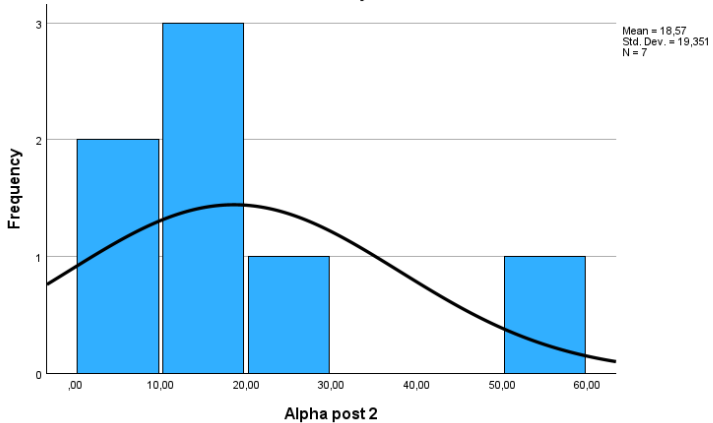
Alpha pretest
Intervensjon eller kontroll: Strøm



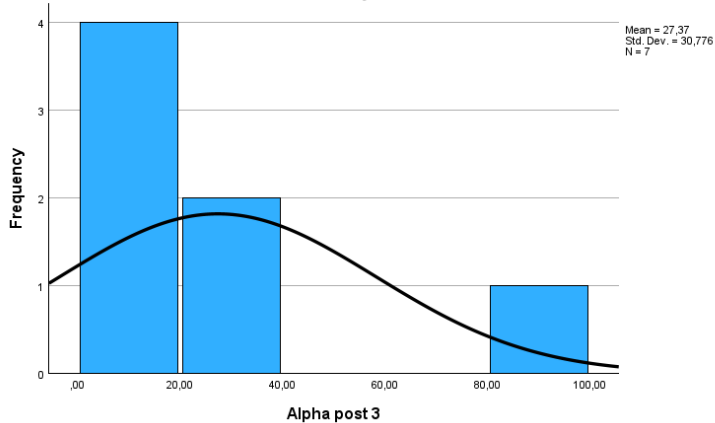
Alpha post1
Intervensjon eller kontroll: Strøm



Alpha post 2
Intervensjon eller kontroll: Strøm

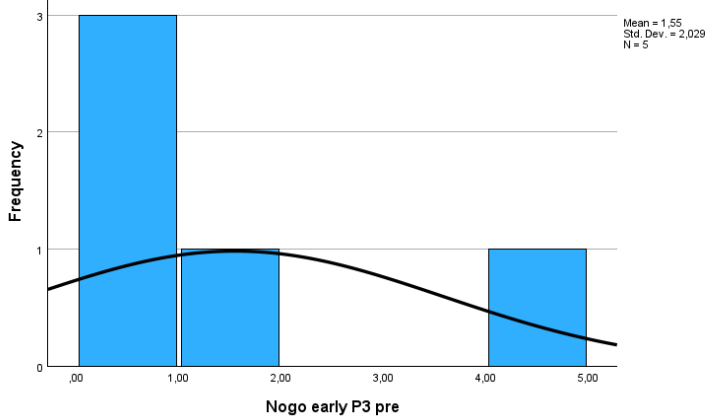


Alpha post 3
Intervensjon eller kontroll: Strøm

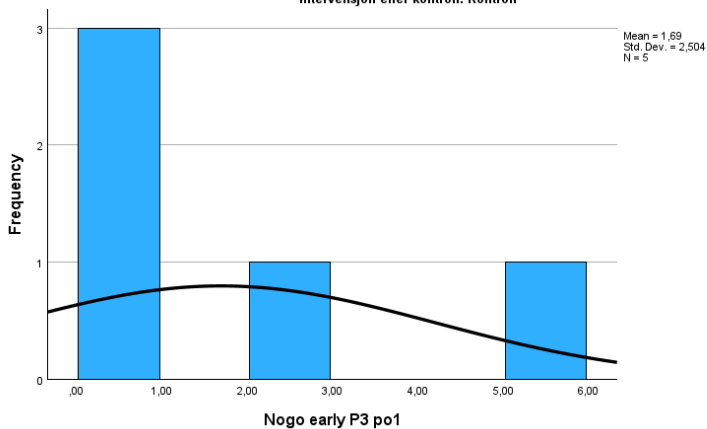


P3 NoGo tidlig – Kontroll:

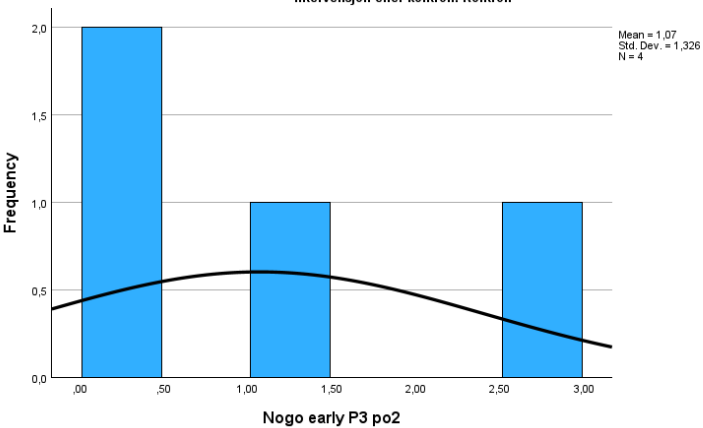
Nogo early P3 pre
Intervensjon eller kontroll: Kontroll



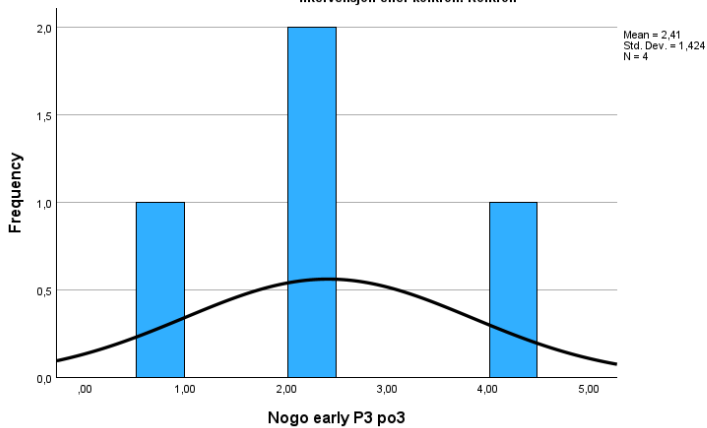
Nogo early P3 po1
Intervensjon eller kontroll: Kontroll



Nogo early P3 po2
Intervensjon eller kontroll: Kontroll

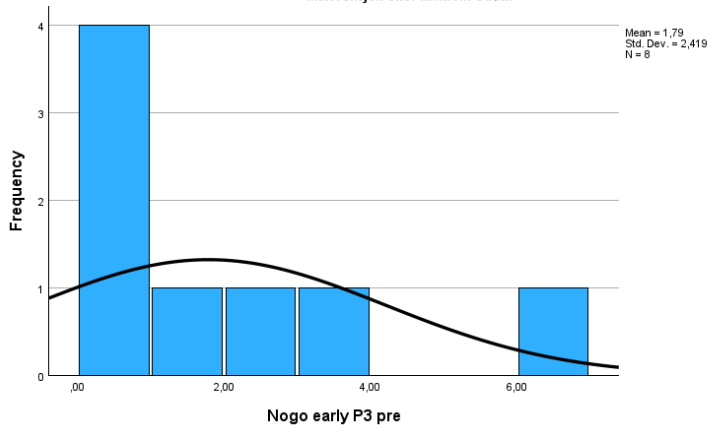


Nogo early P3 po3
Intervensjon eller kontroll: Kontroll

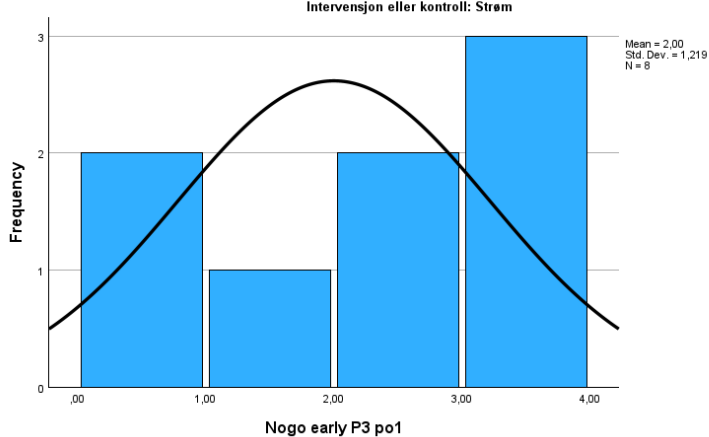


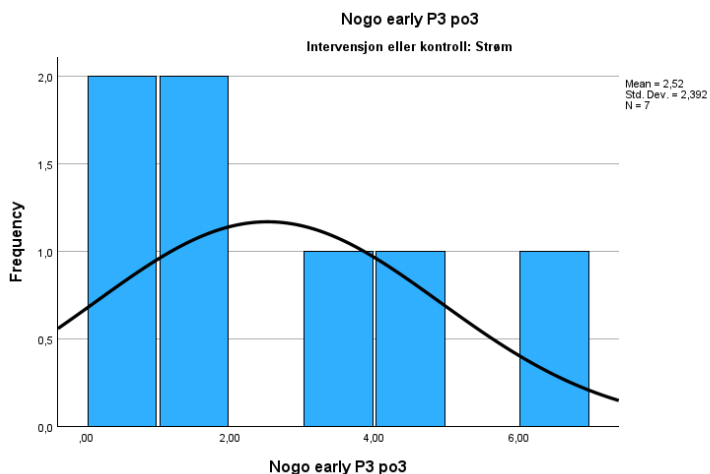
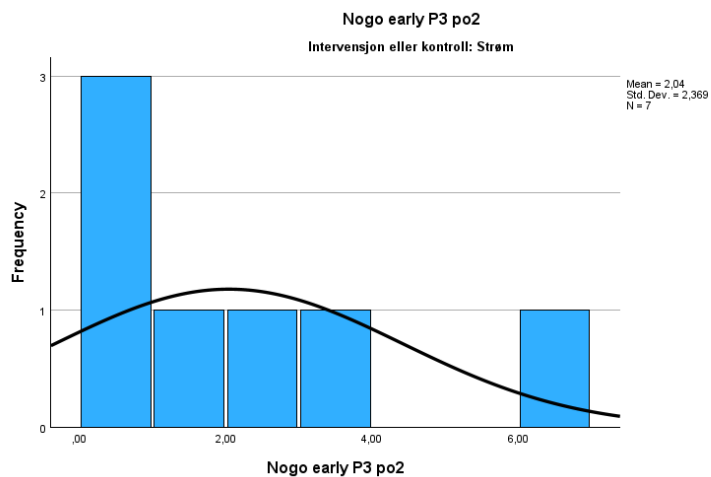
P3 NoGo tidlig – Aktiv:

Nogo early P3 pre
Intervensjon eller kontroll: Strøm

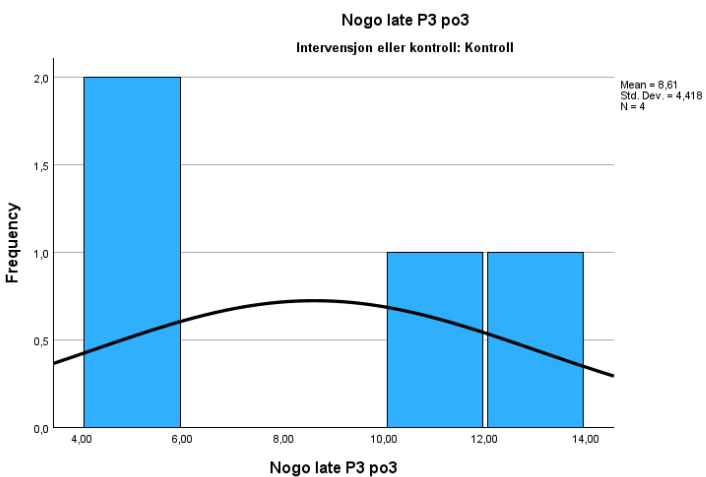
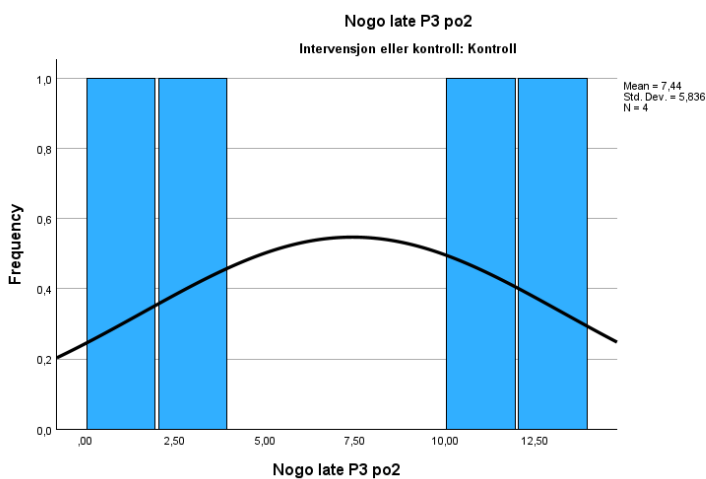
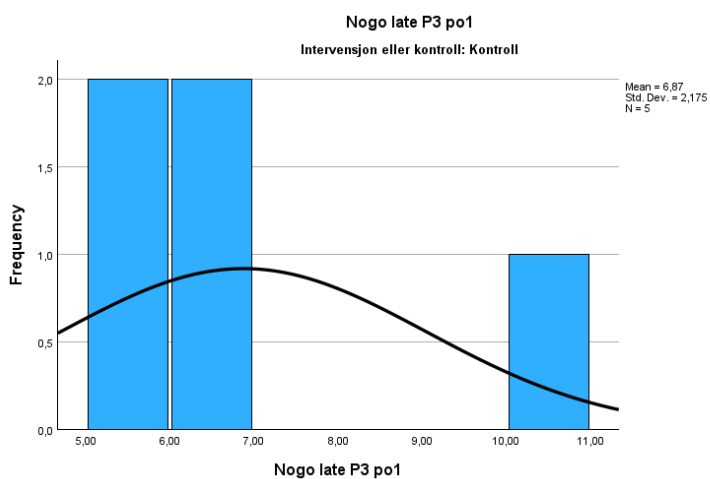
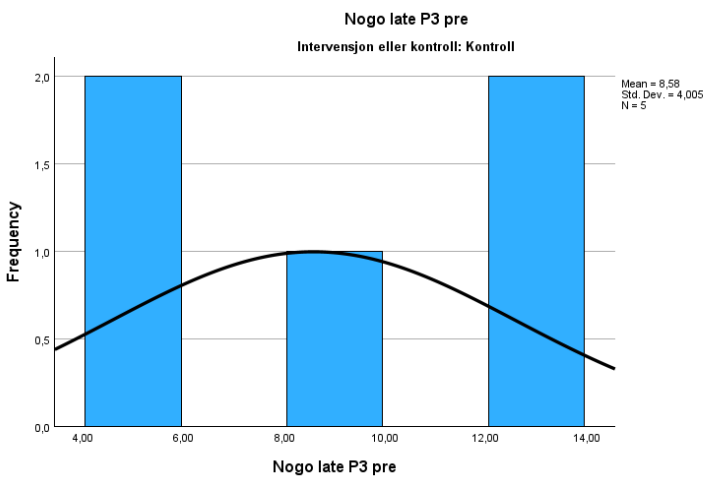


Nogo early P3 po1
Intervensjon eller kontroll: Strøm

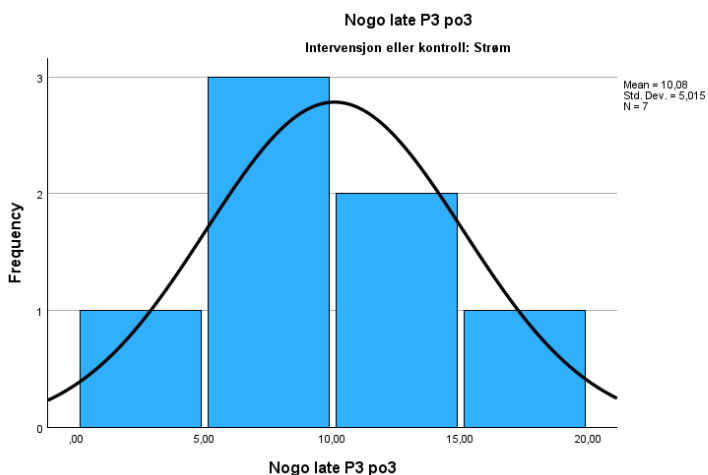
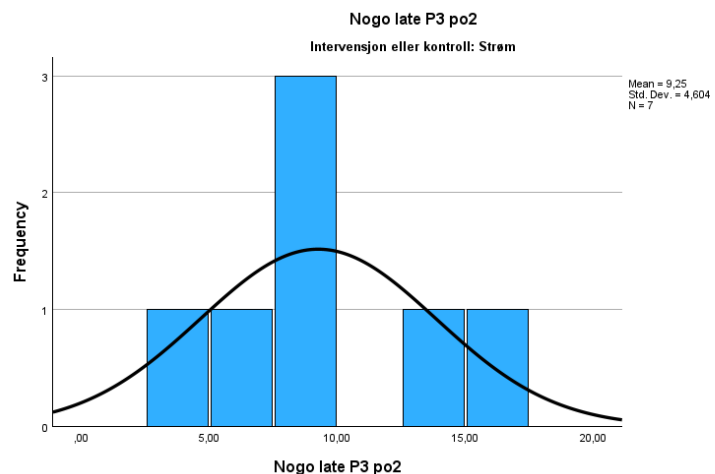
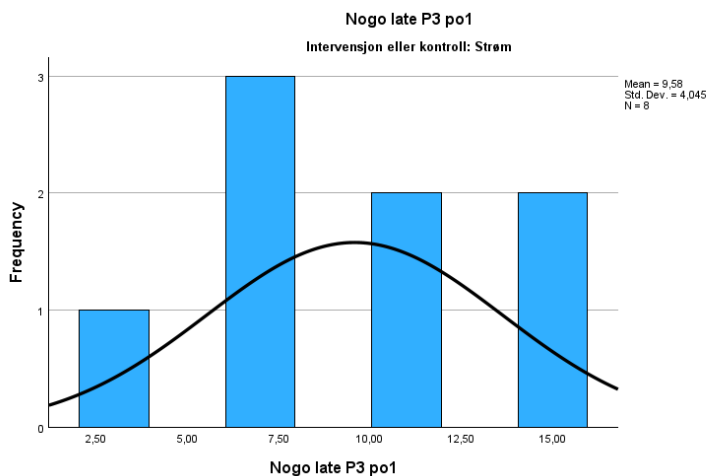
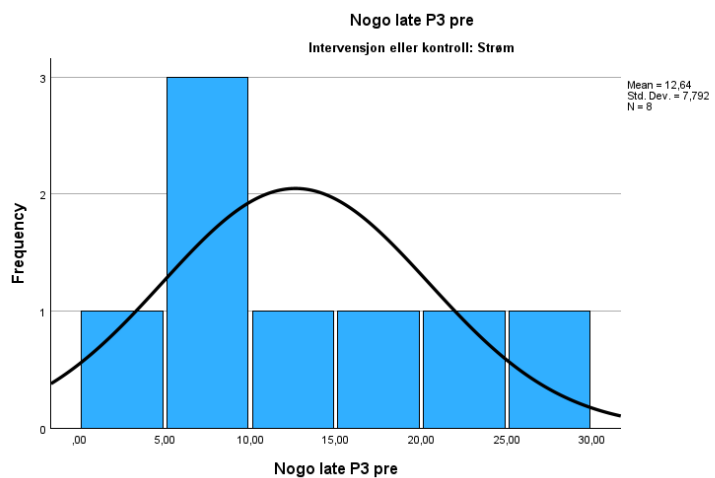




P3 NoGo sen – Kontroll:



P3 NoGo sen – Aktiv:



Appendiks I

Deskriptiv statistikk for VAS delskalaer – Median og variasjonsbredde

	Median	Variasjonsbredde
Kontrollgruppe		
VAS smerte pre	60.00	70.00
VAS smerte po1	49.50	62.00
VAS smerte po2	58.75	57.50
VAS smerte po3	54.00	58.00
VAS fatigue pre	28.50	79.50
VAS fatigue po1	30.00	78.50
VAS fatigue po2	72.25	90.00
VAS fatigue po3	59.00	92.50
VAS fibrotåke pre	42.00	96.00
VAS fibrotåke po1	37.50	61.50
VAS fibrotåke po2	52.50	80.00
VAS fibrotåke po3	45.50	58.00
Aktiv gruppe		
VAS smerte pre	58.25	59.00
VAS smerte po1	39.00	65.00
VAS smerte po2	51.00	41.50
VAS smerte po3	65.00	67.00
VAS fatigue pre	62.50	66.50
VAS fatigue po1	48.00	67.00
VAS fatigue po2	44.00	63.50
VAS fatigue po3	42.00	61.50
VAS fibrotåke pre	61.00	74.50
VAS fibrotåke po1	24.75	60.50
VAS fibrotåke po2	36.50	70.50
VAS fibrotåke po3	45.50	75.50

Notat. VAS, «Visual Analogue Scale»

Uthevet skrift indikerer testpunktet med lavest skåre.

Appendiks J

Resultater fra anamneser

Det er fire hovedtema som stikker seg ut fra anamnesene: (i) hvordan det oppleves å leve med fibromyalgi, (ii) disponering av krefter på fritid, (iii) tanker om årsak til fibromyalgi og (iv) opplevd effekt av tDCS.

(i) Hvordan det oppleves å leve med fibromyalgi

Ved anamnesene for pretest beskriver deltakerne hvordan de opplever å leve med fibromyalgi med et par stikkord. Stikkordene kan deles opp i fem tema som beskriver at det oppleves (i) trist, (ii) begrensende, (iii) uforutsigbart, (iv) fysisk smertefullt og slitsomt, og (v) kognitivt utfordrende.

Trist

De fleste deltakerne (n=8) beskriver triste emosjoner tilknyttet livet med fibromyalgi. Deltakerne benytter ord som "*depressivt*", "*ensomt*", "*jævlig*", "*trist*" og "*utfordrende mentalt*". En deltaker beskriver konkret en sorg tilknyttet det å være ufør. To deltakere oppgir strategier for å kompensere for dette, som å "*endre fokus*" (sitat), "*bruke humor*" (sitat) og å "*motivere*" (sitat).

Begrensende

At det oppleves begrensende å leve med fibromyalgi beskrives av syv deltakere. Det benyttes ord som "*hindrende*" og "*begrensende*". Flere beskriver at de må prioritere strengt og planlegge med hensyn til energinivået. Mange deltakere har redusert arbeidsmengde, og skriver at de ønsker å prioritere trening og fysisk aktivitet på fritiden, da dette kan virke lindrende mot fibromyalgi. Ordet "*tålmodighetsprøve*" blir brukt av en deltaker. En deltaker skriver at vedkommende "må la være å gjøre ting man ellers ville gjort" og en annen deltaker oppgir at det "*nytter ikke å planlegge*".

Uforutsigbart

Utsagnet om at det ikke nytter å planlegge leder oss inn på temaet om at det oppleves uforutsigbart. Fem deltakere benytter ord som "*uforutsigbar*" og "*varierende*", både tilknyttet svingninger i energinivå og i humør. En deltaker beskriver "*usikkerhet når smertene inntreffer*", og en annen oppgir at "*energivariasjonene tapper*".

Fysisk smertefullt og slitsomt

Alle deltakerne beskriver det som fysisk smertefullt og slitsomt å leve med fibromyalgi. Ordet "slitsomt" blir benyttet av hele syv deltakere, i tillegg benyttes synonymmer for dette fem ganger, som "*utmattelse*" og "*konstant utslitt*". Syv deltakere beskriver fysiske smerter og stivhet. En deltaker sammenfatter det hele i utsagnet "*utfordrende fysisk*".

Kognitivt utfordrende

Seks deltakere nevner kognitive utfordringer som følge av fibromyalgi når de beskriver hvordan det er å leve med fibromyalgi. Flere benytter ordet "*glemsk*" og nevner "*konsentrasjonsvansker*". Flere beskriver også opplevelser av å leve i en slags tåke, og det benyttes begrep som "*ammetåke*", "*hjernetåke*" og "*tåkeheim*".

At det oppleves trist, begrensende, uforutsigbart, fysisk smertefullt og slitsomt og kognitivt utfordrende å leve med fibromyalgi underbygger viktigheten ved denne studien og at det trengs progresjon på forskningsfeltet med tanke på fibromyalgi.

(ii) Disponering av krefter på fritid

De fleste deltakerne (n=11) oppgir å ikke ha krefter til å gjøre det de vil på fritiden. Likevel varierer deltakerne i hvor mye de kan være med på av jobb, trening og sosialt på fritiden, som følge av fibromyalgi og kroniske uforklarte smerter. En deltaker trener kondisjon og/eller styrke 2-4 ganger i uka, samtidig som en annen deltaker har krefter til å spille kort med venner 1-2 ganger i måneden.

Flere deltakere oppgir at de må disponere kreftene med omhu og prioritere strengt. Blant deltakerne som er i arbeid, oppgir de fleste å prioritere jobben høyest, og deretter kan resterende krefter benyttes til fritid. På spørsmålet om deltakerne har krefter til å gjøre det de vil på fritiden fremkommer svar som "*Nei, bruker mye krefter på jobb og "må"-ting*", "*Jobben tar det meste av kreftene mine. Jeg er med i korps og prøver å komme meg på øvelse hver uke, men av og til stopper smertene meg. Har ikke krefter til å trimme noe midt i uka.*", "*Nei, må prioritere hva man skal gjøre på ettermiddag/helg*" og "*Nei, prøver å prioritere trening*".

Deltakerne fremhever viktigheten av å bruke energien til fysisk aktivitet og trening, da de "*Holder smertene i sjakk med søvn og daglig fysisk aktivitet*" (sitat). Flere deltakere oppgir at de jobber hardt med å være fysisk aktive, og at de presser seg gjennom aktivitet, samtidig som de må spare på kreftene og ikke kan presse seg så hardt som de skulle ønske. Flere nevner at de balanserer så godt de kan mellom aktivitet og hvile, ettersom for mye aktivitet igjen kan føre til at de "*går på en smell*" (sitat).

Flere oppgir at krefter til fritid er "*varierende*" (sitat) og at det "*kommer an på vær og om det er en stressende periode på jobb*" (sitat). Med andre ord kan krefter til fritid avhenge av en rekke ytre medierende faktorer, sammen med fibromyalgisymptomer. At fibromyalgi påvirker krefter til jobb og fritid i så stor grad påvirker både individer med fibromyalgi og samfunnet, noe som bidrar til å underbygge viktigheten ved studien.

(iii) Tanker om årsak til fibromyalgi

Tre deltakere oppgir å ikke ha noen tanker om hva som har utløst deres smertetilstand. Flere peker på arvbaherhet som grunnleggende årsak bak smertetilstanden, og seks deltakere oppgir å ha forelder eller besteforelder med fibromyalgi. Tre deltakere nevner at smertene først oppstod i løpet av tenårene. Flere deltakere (n = 5) skriver at smertene trolig oppstod som følge av store overganger og hendelser i livet, som traumer, dødsfall i nær omkrets og å bli forelder. Blant disse oppgir to av deltakerne at de reduserte mengden fysisk trening i forbindelse med slike livshendelser, noe som de selv tenker kan ha bidratt til å dyrke smertetilstanden. Fem deltakere nevner langvarig stress knyttet til jobb, samliv og indre uro som utløsende årsaker til smerte. Andre deltakere (n = 4) formidler at smertene oppstod i forlengelsen av andre lidelser og lengre sykdomsperioder.

De fleste deltakerne nevner flere trolige årsaker til smertetilstanden, noe som underbygger påstanden om at årsaken til smerte ved fibromyalgi sannsynligvis er svært kompleks. De fleste deltakerne har komorbide lidelser. En deltaker oppgir at det er "*vanskelig å skille diagnoser fra hverandre*" (sitat), og dermed vanskelig å svare på hva som er årsaken til den ene og den andre lidelsen.

(iv) Opplevd effekt av tDCS

Omtrent halvparten av alle deltakerne (n = 7), på tvers av aktiv gruppe og kontrollgruppe, oppgir at de ikke har merket noen endring etter strømbehandling. Dette til tross for at skåre på

subjektiv smerte varierer hos deltakerne ved de ulike testene. Dette kan forklares ved at formen er svært varierende i utgangspunktet, som er blitt nevnt av de fleste deltakerne.

Tre deltakere sier de er usikre på om det er en forskjell, i og med at de ikke kan kontrollere for andre variabler. En deltaker skriver ved posttest "[...], *noe bedre energinivå, men usikker på om det er relatert til været (soldager) e.a.*". En del deltakere (n = 5) skriver at smertene reduseres ved varme og på sommerstid, noe som også er blitt nevnt muntlig av flere deltakere ved intervensjon og tester.

Fem deltakere, på tvers av aktiv gruppe og kontrollgruppe, oppgir å ha fått mer energi etter behandlingsuken. Blant disse skriver to deltakere at de var mer aktive enn vanlig da de kjente økt energi, og at de etterpå følte seg verre igjen. Blant disse var den ene i aktiv og den andre i kontrollgruppe. En tredje deltaker, som også opplevde økt energi, skrev at vedkommende begrenset aktivitetsmengden for å ikke gå på en smell. Det rapporteres også fra en deltaker: "*Er usikker på om det har vært bedring eller ikke fordi jeg sliter enda med å finne balanse*".

Selv om mange deltakere er usikre på hvilken effekt strøm har hatt, er det viktig å kartlegge deltakernes opplevelse etter tDCS, da det kan gi en indikator på hvorvidt behandlingsmetoden bør benyttes eller ikke.

