

Taktile intervensjoner hos pasienter med langvarig korsryggsmerte

En scoping review

Erik Michael Garnes



Masteroppgave ved
Det medisinske fakultet
Institutt for global helse og samfunnsmedisin

UNIVERSITETET I BERGEN

November 2022

Antall ord: 9867

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	1
Abstract	2
1. Innledning	3
2. Teori	4
2.1 <i>Epidemiologi</i>	4
2.2 <i>Smerte</i>	5
2.2.1 <i>Smertedefinisjon</i>	5
2.2.2 <i>Smerteteorier</i>	5
2.2.3 <i>Smerte deskriptorer</i>	7
2.3 <i>Nevrofysiologi og primær somatosensorisk korteks</i>	10
2.3.1 <i>Plastisitet og kortikal reorganisering</i>	10
2.3.2 <i>Primær somatosensorisk korteks</i>	11
2.3.3 <i>Taktil skarphet (tactile acuity)</i>	13
2.3.4 <i>Klinisk test av taktil skarphet</i>	13
2.4 <i>Intervensjoner</i>	15
2.5 <i>Tidligere forskning</i>	15
2.6 <i>Studiens hensikt</i>	16
3. Metode	17
3.1 <i>Design</i>	17
3.2 <i>Inklusjonskriterier</i>	17
3.2.1 <i>Utvalg og design</i>	17
3.2.2 <i>Intervensjon</i>	17
3.2.3 <i>Kontrollgrupper</i>	17
3.2.4 <i>Utfallsmål</i>	18
3.2.5 <i>Språk</i>	18
3.3 <i>Eksklusjonskriterier</i>	18
3.3.1 <i>Utvalg</i>	18
3.4 <i>Søkestrategi</i>	18
3.5 <i>Seleksjon av studier</i>	19
3.6 <i>Datakartlegging</i>	19
3.7 <i>Metodisk kvalitet</i>	20
4. Resultater	21
4.1 <i>Utvalg av studier</i>	21
4.2 <i>Ekskluderte studier</i>	21
4.3 <i>Beskrivelse av inkluderte studier</i>	22
4.4 <i>Metodologisk kvalitet</i>	27
5. Diskusjon	28
5.1 <i>Diskusjon av metode</i>	28
5.1.1 <i>«Scoping review»</i>	28
5.1.2 <i>Gjennomføring av studien - styrker og svakheter</i>	29

5.1.3 Målemetoder brukt som effektmål i studiene	29
5.2 Diskusjon av resultater.....	31
5.3 Sammenlikning av resultater med tidligere systematiske oversikter	36
5.6 Konklusjon.....	36
5.6.1 Kliniske implikasjoner.....	36
5.6.2 Videre forskning.....	37
Finansiering og interessekonflikt.....	37
Referanser	38
Vedlegg.....	44
<i>Vedlegg 1: Søkelogg.....</i>	<i>44</i>
<i>Vedlegg 2: Copyright neuromatrix.....</i>	<i>45</i>

Sammendrag

Bakgrunn: Prevalensen av langvarige korsryggsmerter er i Norge svært høy og denne tilstanden er den vanligste årsaken til sykdomsbyrde. I lys av en biopsykososial modell er forståelsen for de mekanistiske nevrofysiologiske prosessene bedre forstått, noe som har ført til et en endring i tilnærming av disse plagene, og nye metoder er stadig i utvikling. Økt kunnskap rundt maladaptive endringer i primær somatosensorisk korteks (S1) hos denne pasientgruppen har dannet grobunn for nye intervensjoner ved å stimulere taktil skarphet.

Hensikt: Studiens hensikt er å undersøke om det er evidens for effekt av taktile intervensjoner på smerte og taktil skarphet hos pasienter med langvarig korsryggsmerter.

Metode: Studien er designet som en systematisk scoping review, og utført i henhold til PRISMA retningslinjene for scoping reviews. For å fange opp nyere studier som ikke var inkludert i tidligere review-artikler, ble det gjort systematiske søk i PubMed og Web of Science Kun RCT studier publisert mellom april 2020 og september 2022 ble inkludert, og forutsetning for å bli inkludert var at en smertetest og to-punkt diskrimineringsstest ble benyttet som utfallsmål.

Resultat: Tre studier møtte inklusjonskriteriene. En studie viste signifikante forskjeller i endring mellom intervensjonsgruppen som fikk akupunkturbehandling, og placebo/kontroll gruppen ved både smerte og to-punkt diskriminering. Studien støtter at det er sammenheng mellom maladaptive endringer i S1 og endring i diskrimineringssansen. En studie, der intervensjonsgruppen fikk transkutan elektrisk nerverestimulering (TENS), viste en signifikant forskjell i endring mellom intervensjon og kontroll grupper kun ved to-punkt diskriminering, og i den tredje studien der intervensjonsgruppen fikk ulike taktile intervensjoner, var det ingen forskjell i endring mellom gruppene verken på smerte eller to-punkt diskriminering. Metodiske svakheter, som lavt deltakerantall og forskjeller i skårer mellom gruppene ved baseline, svekker evidensen i studiene.

Konklusjon: Det er holdepunkter for at taktile intervensjoner som akupunktur og TENS fremme taktil skarphet, og at akupunktur kan hjelpe mot smerte på kort sikt. Hvilken taktil intervensjon som er best, og om slike intervensjoner kan ha langvarig effekt på korsryggsmerter og deres rolle i behandling av pasienter med langvarig korsryggsmerter er fremdeles uavklart, og mer kunnskap trengs.

Nøkkelord: Taktil skarphet, primær somatosensorisk korteks, taktil intervensjon, kortikal reorganisering.

Abstract

Background: The prevalence of long-term low back pain in Norway is very high and the condition is the most common cause of disease burden. In the light of a biopsychosocial model, the understanding of the mechanistic neurophysiological processes is better understood, which has led to a change in the treatment approach to these ailments, and new methods are constantly being developed. Increased knowledge about maladaptive changes in the primary somatosensory cortex (S1) in this patient group has created fertile ground for new interventions by stimulating tactile acuity.

Purpose: The purpose of the study was to investigate whether there is evidence for effect of tactile interventions on pain and tactile acuity in patients with long-term low back pain.

Method: The study is designed as a systematic scoping review and carried out in accordance with the PRISMA guidelines for scoping reviews. Systematic searches in PubMed and Web of Science were performed and included only RCT studies published between April 2020 and September 2022 to capture new studies not included in previous reviews. The studies had to include outcome measures of pain and two-point discrimination.

Results: Three studies met the inclusion criteria. One study, where the intervention group was given acupuncture, showed significant differences in change between the intervention group and placebo/control in both pain and two-point discrimination. This study supports that there is an association between maladaptive changes in S1 and tactile acuity. One study, where the intervention group was given transcutaneous nerve stimulation (TENS), showed a significant difference in change between intervention and control groups only on two-point discrimination. In the third study where the intervention group received multiple tactile interventions, no difference in change was found between the groups, neither on pain nor on two-point discrimination. A low number of participants, and differences in scores between the study groups at baseline, weaken the evidence derived from the studies.

Conclusion: There is evidence that tactile interventions such as acupuncture and TENS can promote tactile acuity and that acupuncture can reduce pain in the short term. Which tactile intervention is best, and whether such interventions can have a long-term effect on low back pain and their role in the treatment of patients with long-term low back pain are still unclear, and more knowledge is needed.

Keywords: Tactile acuity, primary somatosensory cortex, tactile intervention, cortical reorganization.

1. Innledning

Prevalensen av muskel- og skjelettskader, sykdommer og plager (MUSSP) i Norge er svært høy. Øverst på statistikken troner korsryggplager med langvarige ryggsmarter som den vanligste årsaken til sykdomsbyrde (Folkehelseinstituttet, 2016). I følge rapporten «*Et muskel og skjelettreignskap*» er også korsryggplager den enkeltstående vanligste årsaken til sykefravær (11%) og uførhet 9% (Lærum E, 2013). Disability Adjusted Life Years (DALY) som følge av korsryggsmarter har også vist seg å være økende (Helse og omsorgsdepartementet, 2022).

Langvarig korsryggsmerte, definert med en varighet utover tre måneder (Treede et al., 2019b) er vedvarende smerte med fravær av vevskade. Dette innebærer at nociplastisk smerte er hoved smertedriver (Kosek et al., 2016; Nijs et al., 2021). Sentrale sensitiseringsprosesser og forøket afferent input fører da til maladaptive plastiske endringer i primær somatosensorisk korteks (S1) (Buckalew et al., 2010; Flor, Braun, Elbert, & Birbaumer, 1997; Schmidt-Wilcke et al., 2006; B. M. Wand et al., 2011). Man ser at dette påvirker kartleggingen av kroppen (somatotopy) hos pasienter med langvarige korsryggsmarter (Catley, O'Connell, Berryman, Ayhan, & Moseley, 2014) og leder til en endret taktil skarphet eller tactual acuity som det også omtales i litteraturen. Klinisk kan dette testes, eksempelvis med to-punkt diskrimineringsstest (Adamczyk, Luedtke, & Saulicz, 2018).

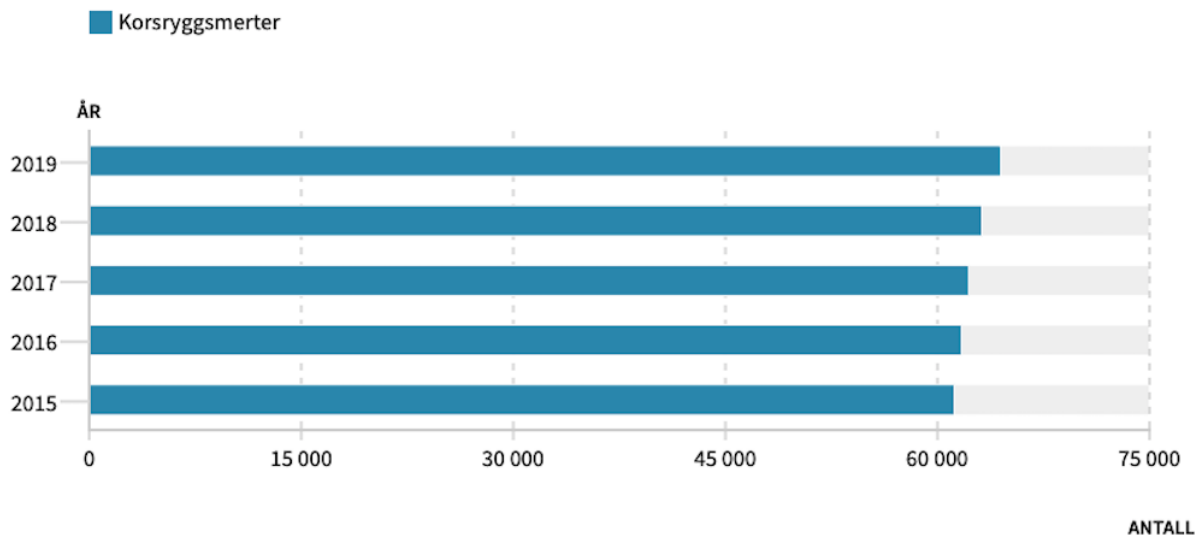
Basert på kunnskap og teorier rundt hjernes plastisitet, og hypoteser om virkningsmekanismer er det gjennomført intervensjoner som har til hensikt å utbedre taktil skarphet og slik reversere de maladaptive endringene i S1 for derved å redusere smerte. Det er til nå utført tre systematiske oversiktsstudier som alle konkluderer med at intervensjonene synes å være lovende, men de etterlyser mer forskning av bedre kvalitet på studiene (Daffada, Walsh, McCabe, & Palmer, 2015; Graham et al., 2022; Kälin, Rausch-Osthoff, & Bauer, 2016). Intensjonen med denne studien er å oppsummere resultater fra randomiserte kontrollerte studier publisert etter siste gjennomgang av litteraturen (etter april 2020) og undersøke om studiene gir evidens for at intervensjonene har en positiv effekt på smerte og taktil skarphet.

2. Teori

2.1 Epidemiologi

Sykdomsbyrden som følge av korsryggsmerter er økende (Helse og omsorgsdepartementet, 2022). Helsetapsjusterte leveår, Disability adjusted Life Years (DALY) viser en jevn årlig oppadgående trend gjennom de siste fem årene, se Tabell 1.

Tabell 1: DALY Kvinner og menn, alder: 0-80+, 2015-2019. Helse og omsorgsdepartementet, 2022.



Biopsykososiale og arbeidsrelaterte risikofaktorer som høy smerte intensitet, høy kroppsvekt, høy arbeidsbelastning, utfordrende arbeidsstillinger og depresjon er de hyppigst observerte risikofaktorene for å utvikle langvarig smerte i følge Nieminen, Pyysalo, and Kankaanpaa (2021). Prevalensen synes å være dobbelt så høy hos kvinner som hos menn (Meucci, Fassa, & Faria, 2015), hvor kjønnsdimorfisme, som er biologiske morfologiske kjønnsforskjeller, sannsynligvis påvirker den høyere forekomsten hos kvinner (Bartley & Palit, 2016; Fillingim, King, Ribeiro-Dasilva, Rahim-Williams, & Riley, 2009). Også øvrig genetikk, og epigenetikk er i følge Aroke et al. (2020) avgjørende i utvikling av langvarige korsryggsmerter.

2.2 Smerte

2.2.1 Smertedefinisjon

Dagens definisjon av smerte revidert i 2020, lyder: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage*”.

Med definisjonen følger seks punkter for kontekst:

1. Smerte er alltid en personlig opplevelse som påvirkes i ulik grad av biologiske, psykologiske og sosiale faktorer.
2. Smerte og nocisepsjon er forskjellige fenomener. Smerte kan ikke utledes utelukkende fra aktivitet i sensoriske nevroner.
3. Gjennom sine livserfaringer lærer individer begrepet smerte.
4. En persons rapport om en opplevelse som smerte bør respekteres.
5. Selv om smerte vanligvis har en adaptiv rolle, kan den ha negative effekter på funksjon og sosialt og psykologisk velvære.
6. Verbal beskrivelse er bare én av flere atferder for å uttrykke smerte; manglende evne til å kommunisere utelukker ikke muligheten for at et menneske eller et ikke-menneskelig dyr opplever smerte.

(Raja et al., 2020)

Definisjonen fanger bredt det kontekstuelle, biologiske og de psykologiske faktorene som former den subjektive opplevelsen smerter er og reflekterer kunnskapen man i dag besitter rundt de ulike prosessene nevromatrise teorien omfavner i sitt rammeverk.

Langvarig smerte, ofte referert til som kronisk smerte i litteraturen, defineres av IASP å være vedvarende smerte med en varighet utover 3 måneder (Treede et al., 2019a)

2.2.2 Smerteteorier

Smerteteorier har endret seg betydelig gjennom årene og tolkning kan spores tilbake til Plato, 300 år før Kristus. Filosofen Renes Decartes smerte hypotese fra 1662, er anerkjent som den første vitenskapelige smertehypotesen som beskriver et perifert stimuli som utløser smerte i kommunikasjon med hjernen og teorier som «spesifisitetsteorien» av Charles Bell i 1968,

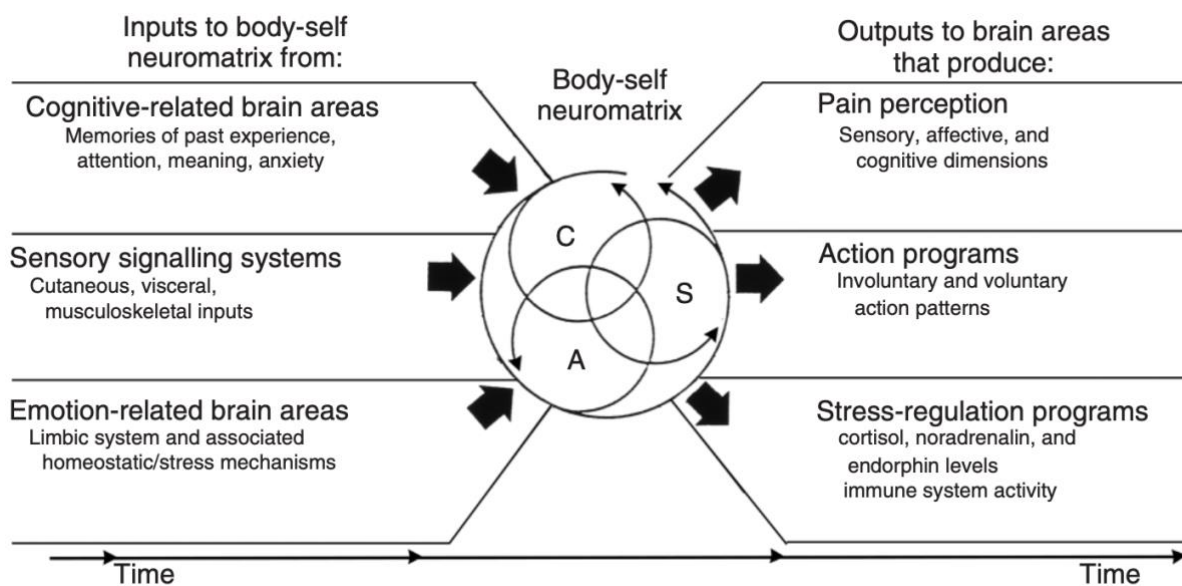
«intensitetsteorien» av Wilhelm Erb i 1974 og «Mønsterteorien» postulert av John Paul Nafe i 1929 har dannet videre grunnlag for moderne forståelse av smerte (Moayedı & Davis, 2013).

Den kanskje mest kjente teorien per dags dato er sannsynligvis «Portkontrollteorien» av Ronald Melzack og Patrick Wall fra 1965, da den førte til et paradigmeskifte i klinisk tilnærming til smerteforståelse og smertebehandling ved å forene spesifisitetsteorien og mønsterteorien basert på forskningsresultater. De antatte mekanismene rundt teorien bygger på at afferente signaler til transmisjons celler moduleres av en portmekanisme i ryggmargens bakre horn. Portmekanismen påvirkes av den relative mengden av aktivitet i tykk- og tynnfiber nerver. Tykkfiber nerver vil inhibere og lukke porten, mens tynnfiber nerver vil fasilitere og åpne porten. Portmekanismen er ytterligere regulert av sentrale (cerebrum) nedadgående mekanismer. Når transmisjonscellene så når et kritisk nivå vil de aktivere systemer tilhørende de aktuelle nevrane områdene (Melzack & Katz, 2013).

Nyere forskning avkrefter deler av mekanismene i teorien og Melzack selv anerkjente også at smertens fysiologi og dens mekanismer er mer kompleks og i stor grad involverer sentrale mekanismer som kan mediere en smerteopplevelse, selv med fravær av afferente nociceptive signaler og søkte en bredere forklaring på fenomener, eksempelvis som fantomsmerter hvor smerte oppleves i et ektefølt lem til tross for at det er fraværende. Melzack publiserte i (2001) en ny teori og et rammeverk for forståelse av smerte som ble døpt Neuromatrix theory (Nevromatrise teorien). Den teoretiserer smerte i et komplekst system som inkluderer sentrale og perifere mekanismer, og organiserer de i en kontinuerlig pågående syklus av input og output som er kontekstualisert med hensyn til nevrofysiologi, individets subjektive opplevelse, kognitive prosesser og psyke, og omfavner nevroplasticitet som en del av mekanismen (Melzack & Katz, 2013).

En nevromatrise er stort nettverk av nevroner som sløyfes mellom thalamus og korteks samt korteks og det limbiske systemet, hvor hele nettverkets distribusjon og synapser bestemmes genetisk og formes av sensorisk input. Sløyfene separeres for å tillate en parallell prosessering i ulike deler av nevromatrisen og konvergerer gjentatte ganger for å tillate interaksjoner mellom de ulike produktene av output. Denne repeterende syklusen og syntesen kalles en nevrosignatur. Deler av nevromatrisen er spesialisert og prosesserer sensorisk informasjon eksempelvis som følge av vevsskade, temperaturendringer og stimulering av erogent vev, og kan lede til nevromodulering av en nevrosignatur. Slike nevrosignaturer er en del av et større nettverk som kalles body-self neuromatrix (kroppsselv nevromatrise). De overordnede

systemene som frembringer input til kroppsselvmatrisen deles inn i kognitive hjerne områder (minner fra tidligere erfaringer, bekymring, oppmerksomhet og engstelse), sensoriske signal system (kutane, viscerale, MSK-apparatet) og emosjon relaterte hjerneområder (det limbiske system og assosierte homeostase/stress mekanismer). Output til hjernens områder produserer smerteperspeksjon (sensorisk, affektivt, og kognitivt), aksjonsprogrammer (frivillig og ufrivillige aksjonsmønstre) og stressreguleringsprogram (kortisol, noradrenalin, endorfiner og immunsystemer). De konstante varierende mønstrene vil produsere en følt smerteopplevelse som konstant kan være i endring (Melzack, 2001; Melzack & Katz, 2013).



Figur 1: Nevromatrisemodellen: Nevromoduler danner input til kroppsselvmatrisen, som danner multiple dimensjoner med output Melzack (2001). Gjengitt med tillatelse fra rettighetshaver (innhentet 19.juli 2022).

Dette rammeverket vever inn de intrikate mekanismene og forklarer dermed hvordan smerteopplevelsen kan drives frem av fravær av nocisepsjon. Man ser eksempelvis hos pasienter med langvarig korsryggsmerte både med nociceptiv utløsende faktorer eksempelvis ved vevskade samt de uten, har vedvarende smerte utover normert vevsleging da ovenfor nevnte nevromoduler kan være opprettholdende og drivende for smerteopplevelsen hvor fysiologiske, psykiske og fysiske faktorer påvirker denne prosessen.

2.2.3 Smerte deskriptorer

Den kanskje mest kjente deskriptoren er *Nociceptiv smerte*, og er en smerteopplevelse utløst av afferente signaler ledet via A-delta- og C-fibre mediert av reseptorer i det perifere nervesystemet i muskel- og skjelett systemet, huden og viscera, hvor et aksjonspotensiale

utløses av kjemisk, termisk og mekanisk skadelig og potensielt skadelig stimuli. A-delta fibre er tykkere enn C-fibre, og er myeliniserte som fører til økt konduksjon. Stimuli av A-delta fibre vil oppleves skarpere og mer lokalisert enn stimuli mediert av C-fibre som vil være av en mer verkende karakter som har en noe mer diffus utbredelse. De afferente fibrene synapser med interneuroner i ryggmargens bakre horn hvor signalene videre ledes i oppadgående baner (tractus spinothalamicus og spinoreticulothalamicus) til hjernestammen, thalamus og videre til insula og somatosensorisk korteks (S1, S2) (Basbaum, Bautista, Scherrer, & Julius, 2009). Nedadstigende systemer fra amygdala, hypothalamus og hjernebarken fasiliterer og inhiberer signalene i dorsalthornet etter kontekstuelle faktorer som skadesituasjonen, tidligere erfaringer, forventinger og mentale tilstand (Brodal, 2005). Nocicepsjon defineres slik som normal funksjon i et friskt somatosensorisk nervesystem (Treede et al., 2015).

Smart, Blake, Staines, Thacker, and Doody (2012c) gjorde en tverrsnittstudie med hensikt å identifisere et kluster av symptomer og kliniske tegn for å sannsynliggjøre nociceptive smerter som driver av ryggmerter. Studien deres resulterte i et kluster med syv kriterier med en sensitivitet på 90.9% og en spesifisitet på 91%, hos pasienter med ryggmerter med og uten beinsmerte og er gjengitt i tabell 2.

Tabell 2: Symptom kluster ved nociceptiv ryggsmerte. Smart et al. (2012c).

Kluster: Symptomer og kliniske tegn ved nociceptiv ryggsmerte ± bein smerte	
Symptomer: Til stede	Symptomer: Fraværende
Smerte i det aktuelle området av skade/dysfunksjon	Smerte assosiert med dysestesi
Tydelige proporsjonale mekanisk/anatomisk aggraverende og lindrende faktorer	Nattsmerte/forstyrret søvn
Oftest intermitterende og skarp smerte med bevegelse/mekanisk provokasjon (kan være mer konstant verkende og dunkende ved hvile)	Antalgisk holdning/gange
	Brennende, skytende, skarp eller elektrisk støt liknende- smerte

I motsetning til nociceptiv smerte, er *nevropatisk smerte* en deskriptor som beskriver smerte opplevd som følge av en diagnostiserbar årsak til skade eller sykdom i det sentrale eller perifere nervesystemet (Kosek et al., 2016). Mekanismene for slik påvirkning vil være ulik avhengig av om det er degenerative sykdommer eller tilstander hvor fysisk skade eller påvirkning på vevet medierer smertene som for eksempel diabetes, artritt, eller tumorer mm. Og påvirker som en konsekvens nervernes egenskap til å fungere gjennom flere ulike cellulære og molekylære prosesser (Basbaum et al., 2009).

Med hensyn til ryggsmarter, eksempelvis ved prolaps, kan affeksjon av nerveroten via kjemisk og mekanisk affeksjon føre til nevropatisk perifer smerte jamfør eksklusjonskriteriet i klusteret til Smart et al. (2012c) for nociceptiv smerte, med brennende, skytende, skarp- eller elektrisk støt liknende smerte i underekstremiteten. Den samme forskergruppen har også identifisert et kluster som sannsynliggjør en perifer nevropatisk smerte med en sensitivitet på 86.3% og spesifisitet på 96% (Smart, Blake, Staines, Thacker, & Doody, 2012b). Klusteret består av inklusjon av to symptomer og et klinisk tegn gjengitt i tabell 3.

Tabell 3: Symptom kluster ved perifer nevropatisk smerte hos pasienter med ryggsmerte. (Smart et al., 2012b).

Kluster: Perifer nevropatisk smerte ved ryggsmerte ± bein smerte	
Symptom	Klinisk funn
Smerte i et dermatom	Reproduksjon av aktuell smerte ved klinisk provokasjon eksempelvis nevrodynamisk test som Straight leg raise (SLR/Lasegue) eller en aktiv/passiv provokasjons test.
Historikk med nerve skade, patologi eller mekanisk affeksjon	

På bakgrunn av kunnskapen rundt nociceptiv og nevropatisk smerte har ulike forskningsgrupper brukt ulik terminologi for å beskrive smerter med fravær av vevsskade. I 2017 ble *nociplastisk smerte* innført som den offisielle tredje deskriptoren av IASP (Nijs et al., 2021) etter en begrunnet innstilling av Kosek et al. (2016) som også la frem algopathic og nocipathic som alternative deskriptorer. Nociplastisk smerte beskrives å være en forøket respons hos nociceptive nevroner i det sentrale nervesystemet til normal eller sub normal terskel for afferent input. Sentral sensitisering er en terminologi som er mye benyttet nå og tidligere som definerer en forsterkning av nevralt signaler i sentralnervesystemet via cellulære og molekylære prosesser som fremkaller smerte hypersensitivitet ikke bare hos pasienter med langvarig smerte, men også ved akutte/subakutte tilstander (Basbaum et al.,

2009; Smart, Blake, Staines, Thacker, & Doody, 2012a). Slike prosesser kan i ulik grad påvirkes, hvor psykisk belastning i stor grad øker risikoen for en slik utvikling hos pasienter med langvarig smerte (Baliki & Apkarian, 2015). Sentral sensitisering ikke er en del av definisjonen av deskriptoren nociplastisk smerte, men er somregel til stede i tilstander med nociplastisk smerte og en sentral underliggende mekanisme i følge Nijs et al. (2021).

IASP har også nylig innført kliniske kriterier og gradering for å vurdere grad av nociplastisk smerte i muskel og skjelettsystemet hvor hensikten med klassifiseringen er å forenkle den kliniske vurderingen og bidra med kriterier for å fremme videre forskning på feltet i følge Nijs et al. (2021). For at det kan sannsynliggjøres at pasientens smerter er nociplastiske må følgende kriterier imøtekommes:

Pasienten må 1) ha hatt smerter i minimum 3 måneder, 2) rapportere om regionale og ikke lokale smerter, 3) presentere smerter som ikke utelukkende kan forklares av nociceptive eller nevropatiske mekanismer, 4) vise kliniske tegn til hypersensitivitet for smerte (statisk eller dynamisk mekanisk allodyni, varme/kulde allodyni, og/eller vedvarende smerte etter nevnt smerteprovokasjon) minimum i aktuelle region. Hvis disse fire kriteriene tilfredsstilles, graderes pasienten med «muligens nociplastisk smerte». Har pasienten i tillegg en komorbiditet til et klinisk tegn som forøket sensitivitet til lyd, lys og/eller lukt, søvnvansker med nattlig oppvåkning, utmattelse eller kognitive utfordringer, graderes pasienten med «sannsynlig nociplastisk smerte» (Nijs et al., 2021).

Til tross for at nociceptiv og nevropatisk smerte er gjensidig utelukkende mekanistisk sett og opptrer i et friskt kontra skadet somatosensorisk nervesystem og nociplastisk smerte opptrer ved fravær av vevsskade, kan samtlige mekanismer opptre samtidig og parallelt i ulik og varierende grad (Kosek et al., 2016; Nijs et al., 2021).

2.3 Nevrofysiologi og primær somatosensorisk korteks

2.3.1 Plastisitet og kortikal reorganisering

Forskning på hjerneslag har ført til verdifull kunnskap om hjernens evne til å adaptere seg etter skade gjennom ulike prosesser som neurogenese (nydannelse av nevroner), gliogenese (nydannelse av gliaceller) og aksonal regenerasjon og sprouting. Plastiske endringer, som også kan beskrive disse prosessene, beskriver endringer i nervesystemet og vil i nevnte

eksempel være en ønsket adaptiv prosess etter hjerneslag (Cortese, Cacciante, Schuler, Turolla, & Pellegrino, 2021). Plastiske endringer er ikke utelukkende alltid slik man ønsker og maladaptive sentrale plastiske endringer kan forekomme. For eksempel pasienter med alvorlig perifer nervelesjon, som ved amputasjon, kan få fantomsmerter som følge av en maladaptiv kortikal reorganisering i primær somatosensorisk korteks (S1), sannsynligvis som følge av en deafferentisering.

Også hos pasienter uten perifer nerveskade som ved komplekst regionalt smertesyndrom type 1 (CRPS 1) ser man en slik kortikal reorganisering med redusert avstand mellom det respektive området til tommelen og lillefingeren, redusert avstand mellom områder fremkalt via ulnar og median nerven samt redusert avstand mellom respektive områder som representerer tommel og lepper. Funnene tolkes å representere en fusjon, gjennom maladaptive plastiske endringer, mellom disse områdene i S1 korteks og en reorganisering som følge av langvarig smerte og ikke nerve skade (Vartiainen, Kirveskari, Kallio-Laine, Kalso, & Forss, 2009).

Mye tyder på at andre tilstander som forårsaker langvarig smerte også vil føre til en slik maladaptiv reorganisering i S1 korteks, og ifølge (W. Kim, Kim, & Nabekura, 2017) kan flere studier demonstrere slike plastiske maladaptive endringer eksempelvis som migrene, trigeminus nevrergi og interstitiell cystitt hvor man ser endringer i grå materie i regionenes representative områder i S1 korteks. Dyrestudier in vivo hvor man manipulerer områder i S1 korteks med ulike metoder målt med fMRI og Positronemisjonstomografi demonstrer at uavhengig av etiologi kan et fremme maladaptive endringer i S1 korteks som følge av langvarig smerte (W. Kim et al., 2017).

Kortikal maladaptiv reorganisering i primær somatosensorisk korteks (S1) og plastiske endringer i andre regioner i hjernen har man identifisert også hos pasienter med langvarige ryggsmarter og har i lengre tid vært godt dokumentert (Buckalew et al., 2010; Flor et al., 1997; Schmidt-Wilcke et al., 2006; B. M. Wand et al., 2011).

2.3.2 Primær somatosensorisk korteks

For å forstå implikasjonene med en slik reorganisering av primær sensorisk korteks (S1), må man forstå dens grunnleggende funksjon. Nevroanatometisk er S1 lokalisert i Parietellappen

sammen med sekundær somatosensorisk korteks (S2), like bak den sentrale sulcus (Raju & Tadi, 2022), og består av følgende fire områder: 3a, 3b, 2 og 1 (Brecht, 2017; Vierck, Whitsel, Favorov, Brown, & Tommerdahl, 2013). I likhet med resten av neokorteks er den bygget opp av seks lag hvor det fjerde laget (internal granular) mottar det meste av den afferente informasjonen, og er dermed det tykkeste laget i S1. S1 mottar afferente signaler fra ventral posterolateral nucleus (VPL) i thalamus. Representative områder i S1 mottar sensorisk informasjon som korrelerer til spesifikke områder i kroppen, også kalt somatotopy. I samspill med S2 lagres, prosesseres og bevares denne informasjonen og integreres med tidligere erfaringer og bidrar til å tolke og agere på informasjonen. Afferent sensorisk informasjon til S1 er ledet fra perifere reseptorer som kommuniserer sensorisk informasjon som berøring, nocicepsjon, vibrasjon, temperatur og proprioepsjon (Raju & Tadi, 2022). S1 spiller også en viktig rolle ved å bidra med integrering av annen sensorisk afferent informasjon som auditorisk, visuell, vestibulær med mer, og spiller en viktig rolle i kommunikasjon med primær motorisk korteks (M1) og er avgjørende for presis motorisk funksjon (Borich, Brodie, Gray, Ionta, & Boyd, 2015).

Primær somatosensorisk korteks er ifølge Brecht (2017) mer sammensatt enn først antatt og har fremmet teorien «*The Body Model Theory of somatosensory cortex*» hvor han viser til kompleksiteten rundt det fjerde laget til såpass intrikat og bygger teorien på resultatene av in vivo forskning på rotter og primater. Ifølge teorien har somatosensorisk korteks to overordnede beregningsmessige hovedoppgaver. Den første er å danne detaljert somatotopy, et kart over hele kroppen basert på afferent informasjon, samt basert på ikke-afferent informasjon som for eksempel inkluderer negler og nesebor. Denne kartleggingen sannsynliggjøres å være konstant og pågående. Den andre hovedoppgaven er å kjøre kroppssimuleringer som en forberedelse og del av en mental prosess for en kroppslig motorisk aktivitet og slik simulere handling og konsekvens, eksempelvis ved å hoppe over et hinder. Først vurderer man handlingen mentalt og sekundært øver på den. Brecht viser til konsensus om det fjerde lagets rolle som gjelder somatotopy, men at det ikke kun videreformidler afferent informasjon og mener at lagets anatomisk enorme arkitekturelle kompleksitet støtter opp om kroppsmodellen fremmet i teorien, og ikke utelukkende fungerer som et rele. Kroppsmodellen er konstant under oppdatering og vil plastisk endre seg, hvor spesifikke endringer til kroppen fysisk vil føre til størst endringer i det fjerde laget.

Konsensus har lenge vært at område 3b og 1 mottar primært taktil (A-beta) afferent informasjon og primær nocicepsjon (A-delta). Område 3a har lenge vært antatt å primært motta proprioseptiv afferent (A-alfa/beta) informasjon fra muskler, ledd, sener og hud, men forskning tyder på at dette området også mottar sekundær nociceptiv (C) informasjon og spiller en sentral rolle i plastisk maladaptasjon ved å øke nevralt aktivisering i dette området og kan føre til langvarig smerte (Vierck et al., 2013; Whitsel, Vierck, Waters, Tommerdahl, & Favorov, 2019). Det antas å være en sannsynlig sentral mekanisme innenfor en rekke lidelser hvor vedvarende sekundær nocicepsjon (C), spesielt ved høyere intensitet, øker risikoen betydelig for maladaptive endringer og utvikling av langvarig smerte. De aktuelle kortikale områdene er en del av et dynamisk system som bidrar til nocicepsjon, somatosensibilitet og motorkontroll (Whitsel et al., 2019).

2.3.3 Taktile skarphet (tactile acuity)

Taktile acuity som det beskrives i litteraturen, eller taktil «skarphet» direkte oversatt, beskriver evnen til å presist plassere taktil sensorisk stimuli i en kroppsregion. Grunnet manglende offisiell norsk deskriptor, har forfatter i denne review studien valgt å bruke termen *taktile skarphet* da det ikke skaper forvirring rundt begrepet. Lesjon på nervesystemet kan påvirke denne sanseevnen, eksempelvis ved polynevropatier (Mancini et al., 2014), men det er økende mengde evidens for at denne sansen endres også ved ikke nevrologiske langvarige smerter og ved tilstander som artritt, CRPS og langvarige korsryggsmerter (Catley et al., 2014) og sees som en konsekvens av maladaptiv reorganisering i S1 (Adamczyk et al., 2018; Catley et al., 2014).

2.3.4 Klinisk test av taktil skarphet

Kunnskap om primær somatosensorisk korteks (S1) funksjon bygger på komplekse teknikker hvor MR og fMRI (funksjonell MR) sammen med ulike måter å fremme aktivitet i de ulike områdene i S1, avhengig hva som skal undersøkes, og er primært brukt innen forskning (Holmes et al., 2019; Kunz, Chen, & Rainville, 2020; Shi et al., 2019). Det er ressurskrevende og lite hensiktsmessig å bruke slike teknikker klinisk, men flere kliniske tester er utviklet som bygger på kunnskapen om S1, for å vurdere om det er en endret taktil skarphet som følge av maladaptive endringer i S1.

Det legges mye innsats i å forsøke å utbedre og videreutvikle klinisk testmetodikk, eksempelvis med Tactile Acuity Device' (iTAD), som synes å vise gode resultater, men er såpass nyutviklet at mer forskning etterlyses (Olthof et al., 2021). Graphesthesi, hvor man ved berøring av huden tegner symboler, eksempelvis tall (Wand, Di Pietro, George, & O'Connell, 2010) er eksempelvis også en test utviklet for å vurdere taktil skarphet. Sammenliknet med andre kliniske tester, er det per dags dato to-punkt diskriminasjonstest som synes å være den mest reliable og best egnede testen for å vurdere taktil skarphet, og er validert på pasienter med langvarig korsryggsmerte (Ehrenbrusthoff, Ryan, Gruneberg, & Martin, 2018; Wang et al., 2020) og at det er en sammenheng med to-punkt diskrimineringstest og både klinisk korsryggsmerte og kortikal representasjon innad i S1 (Lotze & Moseley, 2007; B. M. Wand, Di Pietro, George, & O'Connell, 2010). Ernest Heinrich Weber (1795–1878) var mannen som utviklet to-punkt diskrimineringstest da han oppdaget dens egenskaper som en nevrologisk test og standardiserte den (Fine & Ziad Darkhabani, 2009) og den er fremdeles hyppig brukt for å vurdere pasienter med perifere nervelesjoner og polynevropatier (Cashin & McAuley, 2017). Den er som allerede etablert, adoptert til bruk på pasienter med langvarige korsryggsmerte hvor man ser at den taktile diskriminasjonssansen er endret ved sammenlikning med friske kontrollgrupper i den systematiske oversiktstudien og meta-analysen av Adamczyk et al. (2018).

Utførelsen av testen beskrives med anbefalt standardisering av Ehrenbrusthoff et al. (2016) ved at pasienten ligger i fremleie med en pute under magen for å flate ut den lumbale lordosen, med en pølle under føttene for komfort. Tverrtaggene i aktuelt område palperes og merkes med en penn. Et to-punkt diskrimineringsskyvelær med 1mm presisjon, påføres horisontalt til i forhold til kolumna med tverrtaggen i senter, 1-2 sekund til huden blekes av trykket. Wang et al. (2020) foreslår også å tegne inn to punkter bilateralt 5cm fra midtlinjen og teste ut derfra. Testen starter med 20mm åpning og økes 5mm per måling frem til pasienten identifiserer to punkter hvor den aktuelle avstanden noteres, med påfølgende 5mm økning. Dersom pasienten igjen bemerker to punkter, noteres den første verdien som testresultatet (Ehrenbrusthoff et al., 2016). Tidligere testmetodikk er også beskrevet med lik utførelse, men hvor man øker med 2mm avstand og tester med både stigende og synkende verdi (B. M. Wand et al., 2010).

Testen utføres på affisert side eller begge sider ved bilateral smerte og kan sammenliknes med et smertefritt område i ryggen (Wang et al., 2020). Det er foreløpig ikke identifisert noen

normative data for diskriminasjonssansen i korsrygg, men en signifikant sideforskjell hos pasienter med unilateral smerter er i følge B. M. Wand et al. (2014) over 13mm.

2.4 Intervensjoner

Litteraturen bærer preg av at intervensjonene fremdeles er i en pionerstadium og bygger i stor grad på kunnskapen rundt klinisk testmetodikk hvor ulike tester modifiseres til intervensjon, eksempelvis som graphestesi trening (van Baal, Schwarz, Ehrenbrusthoff, & Gruneberg, 2018). Også nye intervensjoner som har som hensikt å gi et taktilt stimuli eksempelvis gjennom et apparat (FairMed) (Barker, Elliott, Sackley, & Fairbank, 2008) og bygger på kunnskapen rundt taktil skarphet, er fremstilt. Alternative behandlingsformer som akupunktur benyttes som også som intervensjon (Hohmann et al., 2012). Få intervensjoner er standardisert, med unntak av Surface for Perceptive Rehabilitation (Su-Per) hvor pasienten ligger på deformerbare kjegler (Morone et al., 2011) og er også en intervensjon bygget opp fra bunn av.

2.5 Tidligere forskning

Nevnte intervensjoner er bare et utvalg av ulike intervensjoner beskrevet i litteraturen og tidligere systematiske oversikter bærer preg av variasjon av ulike intervensjoner og metodikk (Daffada et al., 2015; Graham et al., 2022; Kälin et al., 2016).

I den systematiske oversiktstudien av Daffada et al. (2015) ble alle studier frem til september 2013, som omfatter intervensjoner med hensikt å fremme kortikal reorganisering, men finner totalt fem som tilfredsstillende inkluderingskriteriene. De hypotiserer at mangel på aktuelle studier muligens kan skyldes publikasjons bias. De retter også kritikk til noe svak metodikk i studiene, da spesifikt den ene. Kun tre av disse studiene benytter taktile intervensjoner, men alle viser lovende resultater. Forskningsgruppen etterlyser ytterligere forskning av bedre metodisk kvalitet, større utvalg og mer langvarig oppfølging.

En oversiktsstudie utført av Kälin et al. (2016) legger frem en liknende studie hvor to av studiene overlapper med den systematiske oversikten til Daffada et al. (2015). De inkluderer dog ytterligere fire studier publisert frem til august 2015 hvor tre av disse har en taktil intervensjon, men påpeker mye av de samme problematikken med svak metodikk, lite utvalg og kort oppfølging og etterlyser til tross lovende resultater, studier av bedre kvalitet.

Siste publiserte systematiske oversiktsstudie har en overlapp med fem artikler fra de foregående systematiske oversiktsstudiene, men identifiserer ytterligere to nye studier med studier inkludert frem til april 2020. Graham et al. (2022) retter også kritikk mot kvaliteten på de inkluderte studiene og trekker spesielt frem størrelsen på utvalget og høy *risk of bias*. Til tross for studienes begrensinger synes intervensjonene å være lovende, men etterlyser større og sterkere RCTer. Med hensyn til heterogeniteten i intervensjonene anmodes det å undersøke hva som er mest effektivt av elektrisk stimuli og mekanisk taktilt stimuli, og hva som er optimal dosering.

2.6 Studiens hensikt

Tidligere forskning har oppsummert effekt av taktile intervensjoner med hensikt å påvirke reorganisering av S1 og bidra til smertelette hos pasienter med langvarige korsryggsmerter. Review studier har konkludert med at intervensjonene er lovende, men etterlyser studier med større utvalg, lengre oppfølging og jevnt over bedre metode. Det er fremdeles ikke avklart hvilke taktile intervensjoner som kan benyttes og hvilken rolle de skal ha. Hvor lenge bør en intervensjon vare? Vil dette variere avhengig av type intervensjon? Er det tilstrekkelig evidens for å implementere taktile intervensjoner i et rehabiliterings forløp hos denne pasientgruppen? Denne studien har som hensikt å oppsummere nyere RCT studier publisert siden siste systematiske oversiktsstudie og forsøke å avklare dens rolle ved å besvare følgende problemstilling:

Er det evidens for effekt av taktile intervensjoner på smerte og taktil diskrimineringssans hos pasienter med langvarig korsryggsmerter?

På bakgrunn av resultatene i studiene diskuteres om det er tilstrekkelig evidens for at taktile intervensjoner bør implementeres som en del av rehabiliteringen hos pasienter med langvarig korsryggsmerter.

3. Metode

3.1 Design

For å besvare studiens forskningsspørsmål, ble det gjennomført en systematisk oversiktsstudie, for å vurdere nyere aktuell forskning. Da det finnes flere intervensjoner innenfor taktil rehabilitering, antas det som lite sannsynlig å kunne utføre en metaanalyse grunnet heterogenitet.

Metoden i denne systematiske oversikten bygger på de seneste retningslinjene utgitt av PRISMA, anbefalt for å evaluere effektstudier (Rethlefsen et al., 2021). Supplerende PRISMA extention retningslinjer er gitt for scoping review og følges ved heterogene data (Tricco et al., 2018).

3.2 Inklusjonskriterier

3.2.1 Utvalg og design

Pasientgruppen som ble undersøkt var pasienter med langvarige korsryggsmerter hvor en taktil intervensjon ble benyttet i randomiserte kontrollerte studier.

- Deltakerne i studiene må være over 18 år.
- Deltakerne må hatt korsryggsmerter i minimum 12 uker.

3.2.2 Intervensjon

Deltakerne i studiene må ha gjennomgått en taktil intervensjon med hensikt å stimulere taktil skarphet som bygger på teorigrunnet om maladaptive endringer i S1. Det stilles ingen krav til valg av taktil intervensjon eller dosering. Det stilles heller ingen krav til at intervensjonen må utføres alene, men kan kombineres med andre tiltak.

3.2.3 Kontrollgrupper

Det stilles krav til at studiene har kontrollgrupper, men ikke dens art. Kontrollgruppen kan ha fått placebobehandling, ingen behandling eller andre vanlig brukte intervensjoner og kalles da ofte sammenligningsgruppe.

3.2.4 Utfallsmål

Studiene må ha et klinisk utfallsmål som reflekterer maladaptive endringer i primær somatosensorisk korteks (S1). To-punkt diskrimineringstest ansees som best egnet i klinisk praksis ettersom den er reliabel og validert på pasienter med langvarige korsryggsmerter (Ehrenbrusthoff et al., 2018; Wang et al., 2020).

Smerteintensitet må også måles ved baseline og etter intervensjon. Mål på smerte varierer ofte fra ulike studier og det stilles derfor ikke krav til hvilket instrument som benyttes.

3.2.5 Språk

Kun artikler på engelsk og skandinavisk inkluderes.

3.3 Eksklusjonskriterier

3.3.1 Utvalg

- Deltakerne kan ikke ha nevropatiske/radikulerende smerter i ekstremitet som følge av nerverotsaffeksjon eller gjennomgått ryggkirurgi det siste året.
- Deltakerne kan ikke ha komorbid alvorlig patologi som kreft, infeksjon etc.
- Deltakerne kan ikke ha komorbid systemisk sykdom forbundet med smerte, som for eksempel reumatoid artritt og fibromyalgi.

3.4 Søkestrategi

Søkestrategien (Tabell 4) ble utformet i samråd med universitetsbibliotekar ved Bibliotek for medisin ved UiB. Søkeordene som ble benyttet er identifisert gjennom aktuell litteratur og tidligere systematiske oversikter. Det systematiske litteratursøket ble gjennomført 7. september 2022 i databasene PubMed og Web of Science. Det ble søkt med en kombinasjon av MeSH termer og frie tekst ord. Trunkering på frie tekst ord og boolske operatorer som AND og OR ble benyttet for å gjøre søket mer sensitivt. Referanselister til identifiserte artikler, samt sjekk av siteringer ble gjennomgått som forsøk på å identifisere flere artikler. For detaljert søkelogg vises det til vedlegg 1.

For at søket skulle bli sensitivt nok ble søkeord for å definere populasjon og intervensjon hovedsakelig benyttet. Noen søkeord for intervensjon overlapper til dels også med utfallsmål for kortikal reorganisering.

Tabell 4. Søkestrategi i PubMed og Web of Science

Keywords	Korsryggsmarter	Tactile acuity training	Kortikal reorganisering
Subject Headings (MeSH)	low back pain	touch Perception rehabilitation therapy	
Text words	chronic low back pain* lower back pain* low back ache* low backache* lumbar pain* lumbago	sensory sensorimotor perceptive perceptive rehabilitation tactile retraining re-training reeducation re-education stimulation discrimination discrimination training discrimination learning touch perception feedback training	retraining re-training reeducation re-education discrimination training perceptive

3.5 Seleksjon av studier

Hele prosessen med å selektare aktuelle artikler er utført av forfatter. Studier identifisert i søkeprosessen ble lastet ned til EndNote (versjon 20.4) hvor duplikater ble fjernet. Videre ble tittel og abstrakt gjennomlest for sortering og vurdert opp mot inklusjon- og eksklusjonskriteriene. Samtlige gjenværende studier ble innhentet for lesing i fulltekst, igjen vurdert opp mot inklusjon- og eksklusjonskriteriene.

3.6 Datakartlegging

Etter en kvalitetsvurdering ble studiene gjennomlest av forfatter.

En kortfattet beskrivelse av hver artikkel ble utarbeidet og sentrale data ble sammenfattet i tabell for bedre oversikt og sammenligning mellom studiene. Deskriptive data (antall

deltakere, kjønn, alder og BMI) på deltakerne i intervensjons- og kontrollgruppene, og test data på utfallsmålene smerte og to-punkt diskrimineringstest ved baseline og ved oppfølging ble registrert, og intervensjons- og kontrollprosedyrer samt varighet ble oppsummert og beskrevet. Endring i test data fra baseline til oppfølging ble registrert. Samtlige studier benytter signifikansnivå $p = <0.05$ for endring innenfor gruppene, og for forskjell i endring mellom gruppene.

Ettersom det ble forventet stor heterogenitet i studiene, ble det ikke ansett som aktuelt å utføre en metaanalyse på tvers av studiene. Det ble heller planlagt en scoping review i samsvar med anbefalinger av Tricco et al. (2018).

3.7 Metodisk kvalitet

Studiens kvalitet og risk of bias ble vurdert av forfatter med bruk av PEDro score som ifølge Moseley et al. (2019) er egnet til å kvantifisere risk of bias av RCT studier i likhet med Chocrane Risk of Bias (CROB). Poengsummene <4 graderes som «poor», 4-5 «fair», 6-8 «good» og 9-10 som «excellent» (Cashin & McAuley, 2020). Undersøkelsen av *risk of bias* ble gjort for å kunne vurdere den interne og eksterne validiteten i de inkluderte studiene.

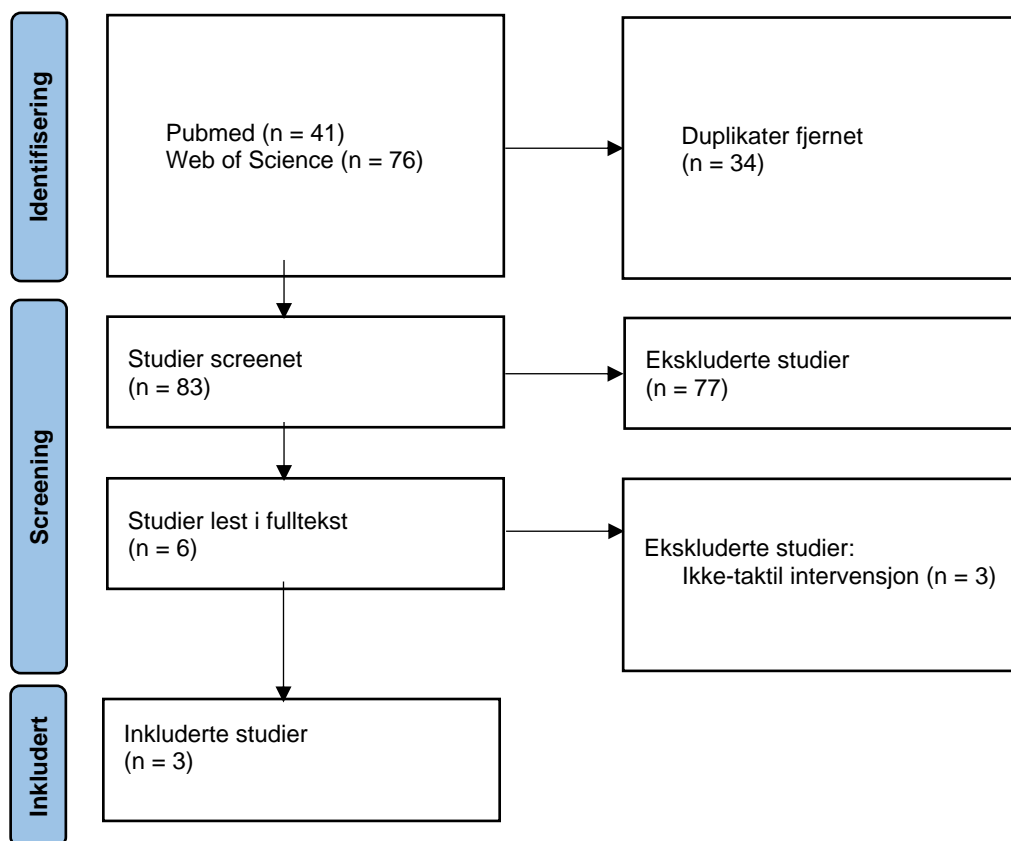
4. Resultater

4.1 Utvalg av studier

Det ble gjennom systematiske søk som identifiserte totalt 118 artikler. Alle artiklene ble importert til referanseprogrammet EndNote (versjon 20.4) hvor 34 duplikater ble fjernet. I alt 83 artikler ble screenet ved gjennomlesning av overskrifter og abstrakt med hensyn til inklusjon- og eksklusjonskriteriene. I alt 77 studier ble ekskludert. De gjenværende seks artiklene ble lest i sin helhet, hvorav tre av de møtte inklusjon- og eksklusjonskriteriene (Figur 2).

4.2 Ekskluderte studier

Screeningsprosessen bestod av en gjennomlesning av tittel og abstrakt på artiklene for vurdering opp mot inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Flertallet av artiklene samsvarte ikke med tematikk, problemstillingen for studien, eller krav til studiedesign. De tre studiene som ble ekskludert etter gjennomlesning av fulltekst, ble i hovedsak ekskludert på grunn av manglende taktil intervensjon (Bagg et al., 2022; La Touche et al., 2020; Wippert et al., 2020). To av studiene hadde heller ikke brukt to-punkt diskrimineringstest eller andre utfallsmål på maladaptive endringer i S1 (La Touche et al., 2020; Wippert et al., 2020). Studien til Bagg et al. (2022) oppga å benytte to-punkt diskrimineringstest som et forhåndsspesifisert utfallsmål, men testen ble ikke beskrevet ytterligere i artikkelen ettersom data skulle rapporteres separat, sannsynligvis i en annen artikkel. Det er ikke gjort forsøk på å innhente disse dataene.



Figur 2. Flyttdiagram av seleksjonsprosessen.

4.3 Beskrivelse av inkluderte studier

De gjenværende tre inkluderte studiene benyttet alle en taktil intervensjon, men intervensjonene var forskjellige.

van Baal et al. (2020) utførte en RCT pilotstudie med et utvalg bestående av totalt 34 deltakere (78% kvinner) med langvarige korsryggsmerter og bevegelsesavvik i ryggen. Målet var å undersøke effekten av øvelser for å fremme motorisk kontroll kombinert med trening av taktil skarphet. Deltakerne ble randomisert til en intervensjonsgruppe (n= 18) og en kontrollgruppe (n= 16). Kontrollgruppen fikk generelle styrke- og koordinasjonsøvelser. Det var ikke signifikante forskjeller i bakgrunnsdata eller test data mellom gruppene ved baseline. I intervensjonsgruppen ble det benyttet tre ulike vanskelighetsgrader av sensorimotor trening (SMT) som innebar individualisert motorkontrolltrening og sensorisk trening. Den sensoriske treningen bestod av lokasjonstrening hvor pasienten skulle skille mellom taktile stimuli høyre/venstre, graphestesi hvor pasienten skulle identifisere tall, bokstaver og ord ved taktile stimuli og to-punkt diskrimineringstest brukt som trening. I tillegg ble det gjennomført

«Laterally recognition training», hvor man benytter mobil-appen «*Recognise back*» utviklet av Neuro Orthopaedic Institute (NOI) group. Kontrollgruppen gjennomførte fire øvelser med 12 ulike vanskelighetsgrader; «*Quadripedal position/prone bridging*», «*Rowing in a standing position*», «*Standing balance/ knee bend*» og «*Side support*». Begge gruppene fikk 6 behandlinger a 30-40min, 1-2x i uken med en intervensjonsperiode på 3-7 uker. I denne studien ble Brief Pain Inventory (BPI) brukt som utfallsmål for smerte som måler smerteintensitet samt smertepåvirkning og to-punkt diskrimineringstest for å undersøke taktil skarphet. Test prosedyren for to-punkt diskrimineringstest ble ikke beskrevet. Ved endt intervensjon var det mindre smerte (intensitet og påvirkning) i intervensjonsgruppen (SMT), og endringen var statistisk signifikant. GE gruppen viste også noe mindre smerte, men ikke statistisk signifikant. Forskjellene i endring av smerte mellom SMT og GE gruppen var imidlertid ikke statistisk signifikant (Tabell 5). Innad i SMT gruppen var det en statistisk signifikant redusert avstand undersøkt med to-punkt diskrimineringstest, men ikke i GE gruppen. Det var imidlertid ikke forskjell i endring mellom gruppene (Tabell 5). Manglende statistisk signifikant forskjell i endring kan skyldes det lave antallet deltakere i studien. Forfatterne uttrykte tvil om at forskjellene var klinisk signifikante.

Kim et al. (2020), gjennomførte en enkeltblindet RCT med 102 deltakere med langvarige ryggplager (56.9% kvinner) og 50 friske kontroll personer (68% kvinner). Hypotesen var at pasientene ville ha redusert taktil skarphet og endret S1 struktur i hjernen sammenlignet med friske deltakere, og at resultater for to-punkt diskriminering ville korrelere med verdier for S1 strukturer i hjernen (hvit og grå substans). Hypotesen var videre at ekte, men ikke falsk akupunktur ville bedre taktil skarphet, og at bedringen hadde sammenheng med endret struktur i S1. Deltakerne ble randomisert inn i en intervensjonsgruppe (n= 18) og to placebogrupeer (n= 18, n= 19), samt en kontrollgruppe uten intervensjon (n= 23). Studien er i hovedsak designet som en nevreradiologisk studie, men inkluderer intervensjon og er i så måte unik da den benytter strukturell og funksjonell MR, som utfallsmål, som er gullstandard for å undersøke og vurdere primær somatosensorisk korteks. Intervensjonsgruppen mottok verum akupunktur (ekte akupunktur) utført med en standardisert akupunktur protokoll for langvarig korsryggsmerte med totalt seks behandlinger i totalt fire uker, fordelt to ganger i uken i to uker for så og trappes ned til en gang i uken i to uker. Nålene ble avhengig av lokasjon satt med 10-40 mm dybde i 20 minutt med manuell stimulering (2 Hz) etter 10 minutt og ved fjerning. Placebogrupeene mottok behandling med samme protokoll, men fikk enten standardiserte placebonåler (Streitberger), som gir berøring, men ikke penetrering eller

placebo laser (deaktivert) for å ikke gi taktilt input. Punktene ble enkeltvis placebo stimulert i 15 sekunder. I denne studien ble smerte undersøkt med Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, Pain Interference (PROMIS-29, PI). Det ble også brukt to-punkt diskrimineringstest beskrevet av B. M. Wand et al. (2010). Kim et al. (2020) har ved baseline slått sammen alle gruppene (Gr1, Gr2, Gr3, Gr4) og test data i de individuelle gruppene er ikke tilgjengelig, men forfatterne beskriver at det ikke var noen signifikante forskjeller mellom gruppene. Ved endt intervensjon, var det signifikant mer bedring av smerte i verum akupunktur gruppen enn i kontrollgruppen (Gr2, Gr3, Gr4), se Tabell 5. Ved endt intervensjon hadde verum akupunktur gruppen en signifikant større reduksjon i avstand ved to-punkt diskrimineringstest enn kontrollgruppen (Tabell 5).

Tella, Oghumu, and Gbiri (2021) utførte en RCT studie med 51 deltakere (69.7% kvinner) med langvarige korsryggsmerter i minimum 3 måneder. Hypotesen for studien var at TENS og muligens interferens kan stimulere A-Beta fibre (tykkfiber) som ifølge portkontrollteorien vil inhibere og lukke porten for smertestimuli samt positivt påvirke S1. Studien hadde som hensikt å vurdere effekten av TENS og interferens behandling på pasientenes taktile skarphet. Deltakerne ble randomisert inn i tre grupper med 11 deltakere i hver gruppe. Gruppene var normalfordelt. Intervensjonsgruppen mottok TENS i 20 minutter med elektroder plassert på det smertefulle området med en dosering på 150 Hz, med en intensitet på 20-80 mA. Intensiteten ble gradvis justert opp til så høy dose pasienten komfortabelt kunne tolerere. Gruppe to mottok interferens behandling i 20 minutter med elektroder påført i det som beskrives som en quadripolar plasserings teknikk med fiksert frekvens på 40000 Hz og modulert frekvens på 4150 Hz som produserer en frekvens på 150 Hz med intensitet på 20-70 mA. Den tredje gruppen gjennomførte kun et standardisert treningsprogram med 2x10 repetisjoner, 2x i uken med en varighet på 30 minutter i 5 uker. Programmet bestod av aktive bevegelsesøvelser for ankel, kne og hofta etterfulgt av uttøyningsøvelser for hoftelddsbyerne, knefleksorene og piriformis. Kjernestabiliseringsøvelser samt isometriske styrkeøvelser for gluteus medius og maximus ble så utført og avsluttet med et posturalt re-treningsprogram i liggende, sittende og stående. TENS og interferens gruppen gjennomførte også det samme standardiserte.

I denne studien ble smerte rapportert med Numeric Pain Rating Scale (NPRS) også kjent som Numeric Rating Scale (NRS) og to-punkt diskrimineringstest utført som beskrevet av Seltzer and Seltzer (1986). Ved endt intervensjon hadde alle gruppene statistisk signifikant reduksjon

i smerte, men forskjellene mellom gruppene var ikke statistisk signifikant (Tabell 5). Ved to-punkt diskrimineringstest var det innad i TENS gruppen en statistisk signifikant endring, men ikke i interferens eller kontrollgruppen. Det var også en statistisk signifikant større forskjell i endring i TENS gruppen sammenliknet med interferens og kontrollgruppen (Tabell 5).
treningsprogrammet.

Tabell 5. Sammenfatning av inkluderte studier av pasienter med langvarige korsryggmerter.

Studie	Design	Intervensjonsgruppe, baseline data	Kontrollgruppe, baseline data	Intervensjon vs. kontroll prosedyre	Resultater
Van Baal et al., 2020	RCT (pilot)	Sensorimotor trening N = 18 Kvinner: N = 14 (78%) Alder (år), median (IQR) år: 51 (26-59) BMI¹: 25.7 ² Smerte, BPI³, median (IQR): Intensitet: 3.5 (1.8-4.1). Påvirkning: 1.9 (0.6-3.5) TPDT⁴, median (IQR) mm: 64.4 (48.8-76.9)	Generell trening N = 16 Kvinner: N = 12 (75%) Alder (år) median (IQR): 37 (24-50) BMI¹: 25.8 ² Smerte, BPI³, median (IQR): Intensitet: 3.0 (2.2-4.2). Påvirkning: 1.5 (0.9-2.8) TPDT⁴, median (IQR) mm: 60.6 (41.9-68.4)	Intervensjon: Individualisert motor-kontrolltrening + lokasjon, TPDT ⁴ og graphestesi + «Laterally recognition training» (Gr1). Kontroll: Generell trening basert på 4 øvelser, 3x15 reps, med 12 ulike vanskelighetsgrader, individuelt tilpasset (Gr2). Begge grupper fikk 6 behandlinger a 30-40min, 1-2x i uken i totalt 3-7 uker.	Smerte, BPI³, median (IQR): Gr1: Intensitet: 1.1 (0.5-3.4), p= 0.01* Påvirkning: 0.4 (0.1-2.2), p= 0.001* Gr2: Intensitet: 2.0 (1.8-3.0), p= 0.07 Påvirkning: 0.9 (0.3-2.6), p= 0.17 <u>Forskjell i endring mellom gruppene:</u> intensitet p= 0.26, påvirkning p= 0.25 TPDT⁴, median (IQR) mm: Gr1: 43.1 (35-66.6), p= 0.002* Gr2: 53.1 (39.4-66.6), p= 0.20 <u>Forskjell i endring mellom gruppene:</u> p= 0.09
Kim et al., 2020	RCT	Akupunkturbehandling N = 18 (gr1) Kvinner: 11 (61.11%) Alder gj.snitt (SD): 58.6 (5.7) BMI¹: ? Smerte PROMIS-29, PI⁵, gj.snitt (SD): 58.6 (5.7) ⁶ TPDT² gj.snitt (SD) mm: 4.2 (1.6) ⁶	Placebo, ingen behandling eller frisk kontroll N = 18 (gr2), 19 (gr3), 23 (gr4), 50 (gr5) Kvinner: 7 (38.9%) (gr2), 11 (57.9%) (gr3), 13 (56.5%) (gr4), 34 (68%) (gr5) Alder gj.snitt (SD): 41.8 (12.2) (gr2), 41.7 (12.3) (gr3), 39.1 (9.8) (gr4), 41.4 (12.3) (gr5) BMI¹: ? Smerte PROMIS-29, PI⁵, gj.snitt (SD): 58.6 (5.7) ⁶ , 41.6 (0.0) (gr5) TPDT gj.snitt (SD) mm: 4.2 (1.6) ⁶ , 3.4 (1.5) (gr5)	Intervensjon: Totalt 6 verum akupunktur behandlinger fordelt 2x i uken i 2 uker og 1x i uken i 2 uker, totalt 4 uker (gr1). Placebo: Lik protokoll som intervensjon, men gr2 fikk sham akupunktur og gr3 fikk deaktivert mock laser akupunktur. Kontroll: Gr4 fikk ingen behandling/standard behandling og gr5 var frisk kontrollgruppe.	Smerte PROMIS-29, PI⁵, gj.snitt (SD): Gr1: -11.0 (10.6%), p= 0.0004* Gr2, 3, 4: -4.6 (11.7%), p= 0.007* <u>Forskjell i endring mellom gruppene:</u> p= 0.047* TPDT⁴ gj.snitt (SD) mm: Gr1: -18.5 (33.0%), p= 0.03* Gr2, 3, 4: 4.9 (40.7%), p= 0.39 <u>Forskjell i endring mellom gruppene:</u> p= 0.003*
Tella et al., 2021	RCT	TENS behandling N = 17 (gr1) Kvinner: 69.7% ⁷ Alder gj.snitt (SD): 48.8 (8) BMI¹ gj.snitt (SD): 28.7 (6.6) Smerte, NPRS⁸, gj.snitt (SD): 7.5 (1.6) TPDT² gj.snitt (SD) mm: 88.2 (34.5)	Interferens eller kontroll N = 17 (gr2), 17 (gr3) Kvinner: 69.7% ⁷ Alder: 53.9 (13.6) (gr2), 47.1 (12.8) (gr3) BMI¹ gj.snitt (SD): 27.2 (5.2) (gr2), 28.1 (5) (gr3) Smerte, NPRS⁸, gj.snitt (SD): 7.4 (1.8) (gr2), 8 (1.4) (gr3) TPDT² gj.snitt (SD) mm: 57.9 (17.2) (gr2), 62.6 (30.7) (gr3)	Intervensjon: TENS i 20min (gr1). Kontroll: Interferensstrøm i 20min (gr2). Standardisert trening 2x10 reps, 2x i uken a 30min i 5 uker (gr3). Alle grupper mottar standardisert trening	Smerte, NPRS⁸, gj.snitt (SD): Gr1: 4.9 (1.3), p= 0.001* Gr2: 4.8 (1.3), p= <0.001* Gr3: 4.7 (2), p= <0.001* <u>Forskjell i endring mellom gruppene:</u> p= 0.443 TPDT⁴ gj.snitt (SD) mm: Gr1: 53.8 (32), p= 0.011* Gr2: 58.6 (21.8), p= 0.920 Gr3: 63.1 (25.1), p= 0.957 <u>Forskjell i endring mellom gruppene:</u> p= 0.022*

¹BMI = Body Mass Index. ²Ikke oppgitt, men utregnet basert på data om vekt, høyde og alder. ³BPI = Brief Pain Inventory. ⁴TPDT = Two-Point Discrimination Threshold. ⁵PROMIS-29, PI = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, Pain Interference. ⁶Data er slått sammen på tvers av alle gruppene. ⁷Fordeling på grupper er ikke oppgitt. ⁸NPRS = Numeric Pain Rating Scale. *Signifikant p= <0.05.

4.4 Metodologisk kvalitet

To av studiene ble vurdert å være av god kvalitet «good» med 6 poeng (Kim et al., 2020; van Baal et al., 2020) mens den tredje studien ble vurdert å være av akseptabel kvalitet «fair» med 4 poeng (Tella et al., 2021). Resultatene av PEDro skårer for de tre artiklene presenteres i Tabell 6.

Tabell 6. PEDro skala	Van Baal et al., 2020	Kim et al., 2020	Tella et al., 2021
1. Eligibility criteria were specified*	x	x	x
2. Subjects were randomly allocated to groups (in a crossover study, subjects were randomly allocated an order in which treatments were received)	x	x	x
3. Allocation was concealed	-	x	-
4. The groups were similar at baseline regarding the most important prognostic indicators	x	x	-
5. There was blinding of all subjects	-	-	x
6. There was blinding of all therapists who administered the therapy	-	-	-
7. There was blinding of all assessors who measured at least one key outcome	x	-	-
8. Measures of at least one key outcome were obtained from more than 85% of the subjects initially allocated to groups	-	x	-
9. All subjects for whom outcome measures were available received the treatment or control condition as allocated or, where this was not the case, data for at least one key outcome was analysed by “intention to treat”	x	x	-
10. The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	x	x	x
11. The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	x	-	x
Total score:	6	6	5
X = ja, - = nei, *inngår ikke i sumskåren			

5. Diskusjon

5.1 Diskusjon av metode

5.1.1 «Scoping review»

Intervensjoner som benyttes for å påvirke smerte og taktil diskrimineringsans ved langvarige korsryggsmerter var forventet å være heterogene og fremdeles i et pionerstadium med hensyn til effektstudier. En scoping review ble derfor vurdert å være den best egnede forskningsmetoden for å besvare problemstillingen. En scoping review er en form for systematisk kunnskapssyntese for å kartlegge et bestemt tema og identifisere konsepter, teorier, kilder og kunnskapshull, og det er derfor utarbeidet utvidede PRISMA retningslinjer for slike studier (Tricco et al., 2018). I denne studien har forfatter i hovedsak prøvd å følge disse retningslinjene, med minst mulig avvik, dog forekommer noen. I henhold til retningslinjene blir studien identifisert som en scoping review i tittelen på artikkelen, et strukturert sammendrag er inkludert, rasjonale for studien er presentert i lys av nåværende kunnskap og det er begrunnet hvorfor en scoping review er best egnet for å besvare problemstillingen. Kvalifikasjonskriterier for studien er presentert og begrunnet for pasientgruppen. Søkestrategien er redegjort for og er transparent og etterprøvable. Utskrift av søkestrategi er vedlagt (vedlegg 1). Seleksjonsprosessen og datakartlegging er beskrevet og utfallsmålene er redegjort for. Prosessen for vurdering av kvalifiserte studier er beskrevet opp mot inklusjon- og eksklusjonskriteriene og presentert i et flytdiagram jamfør retningslinjene. De selekterte studienes karakteristika er beskrevet og aktuelle data relevant for problemstillingen presentert. Da omfanget av denne studien er en masteroppgave, er ikke studieprotokollen tilgjengelig i et offentlig register, noe som ansees som et avvik fra retningslinjene. Det foreligger imidlertid en prosjektplan til masteroppgaven. Et slikt avvik er av stor betydning i publiserte review artikler ettersom studien og studieprosessen da blir mindre transparent. Til tross for at retningslinjene for en scoping review sier at *risk of bias* vurdering ikke er nødvendig, har forfatter likevel vurdert det hensiktsmessig å inkludere en PEDro score av studiene, som ifølge Moseley et al. (2019) også fungerer som et alternativ til Cochrane Risk Of Bias (CROB). Begrunnelsen for å gjøre en slik vurdering var gjennomgående metodekritikk fra forfattere av tidligere systematiske oversikter (Daffada et al., 2015; Graham et al., 2022; Kälin et al., 2016). Det ble av undertegnede forfatter ansett som viktig å trekke inn *risk of bias* i vurderingen av evidens for effekt av intervensjonene. Videre, i henhold til retningslinjene, summeres hovedresultatene og evidensen vurderes opp mot problemstillingen. Review studiens begrensninger er presentert og en konklusjon med

tolkning, implikasjoner og anbefalinger for veien videre fremlagt. Eventuell finansiering og interessekonflikter i de selekterte studiene og review studien er belyst. I diskusjon av resultater trekkes også metodiske problemstillinger i de tre inkluderte studier inn i diskusjonen av evidens for effekt av intervensjonene.

5.1.2 Gjennomføring av studien - styrker og svakheter

Denne studien har både styrker og svakheter. Da den har en masteroppgaves omfang, begrenser det ressurser og forfatter har alene gjennomført hele studien, med oppfølging av veileder. Søket er gjennomført av forfatter som alene også har vurdert resultat av søk opp mot inklusjon- og eksklusjonskriteriene, samt gjennomgått studiene. Dette vurderes å være en svakhet for studien ettersom den da ikke blir kvalitetssikret for egne valg og avgjørelser. Det systematiske søket ble begrenset til to databaser som ble forventet å fange opp de mest relevante studiene. Det er allikevel ikke usannsynlig at et bredere søke i flere databaser ville resultert i flere inkluderte studier. Søkestrategien ble utformet for å ha høy sensitivitet for å fange opp relevante studier i samråd med erfaren universitetsbibliotekar ved Bibliotek for medisin, noe som bidrar til kvalitetssikring av selve søket.

5.1.3 Målemetoder brukt som effektmål i studiene

5.1.3.1 Smerte

Det å objektivt kvantifisere og vurdere et fenomen som per definisjon er en subjektiv opplevelse kan være utfordrende. Tella et al. (2021) har brukt NPRS (NRS) som er en 11-punkt numerisk skala som er hyppig brukt i forskning samt klinisk og er relaterbar for klinikere. NRS er hyppig brukt i forskning og i klinisk arbeid på pasientgruppen og ansees som valid og reliabel (Shafshak & Elnemr, 2021). NPRS har som hensikt å måle smerteintensitet hvor skårer fra 1-4 vurderes som milde smerter, 5-7 moderate smerter og 8-10 som sterke smerter (Boonstra et al., 2016). I studien til van Baal et al. (2020) ble BPI brukt som er et instrument som bygger videre på NPRS. Det består av to deler hvor hensikten er å på en mer utfyllende måte måle pasientens smerteopplevelse. Den første delen måler smerteintensitet og er i prinsippet den samme skalaen som NPRS. Del to måler smertepåvirkning, som lokalitet av smerten ved hjelp av en smertetegning, døgn variasjon av smerte, og påvirkning av plagene på ulike daglige aktiviteter, søvn, sosiale relasjoner og opplevd livskvalitet. Domenene skåres på en 11-punkt skala (NRS). Den første delen ansees å ha tilsvarende måleegenskaper som NPRS (Chiarotto et al., 2019) og instrumentet som helhet

synes å være valid på pasientgruppen (Song et al., 2016). Kim et al. (2020) benyttet i sin studie, domenet smertepåvirkning, fra instrumentet Patient-Reported Outcomes Measurement Information System-29 (PROMIS-29). Det er utviklet med hensikt å oppnå en internasjonal standardisering innen forskning (Alonso et al., 2013). PROMIS-29 er et multidimensjonalt instrument satt sammen av kortversjonsspørreskjema med ulike psykometriske egenskaper med domener som fysisk funksjon, angst, depresjon, utmattelse, søvnevansker, sosiale aktiviteter, smertepåvirkning og smerteintensitet. De ulike domenene skåres fra 1-4 med unntak av smerteintensitet som skåres på en 11-punkt skala i likhet med NPRS. Skjemaet skåres først ved en omregning fra rådata til en T-skår ved hjelp av en tabell. T-skår har en gjennomsnittsverdi på 50 i befolkningen og man utregner så et avvik. Et avvik på 10 poeng tilsvarer ett standardavvik (1SD). Ca. 2/3 av befolkningen befinner seg mellom 40-60. Et avvik på 15 poeng regnes som et alvorlig problem. Hensikten med et slikt system er å kunne skåre de ulike domenene uavhengig av de andre (Rothrock, Amtmann, & Cook, 2020). Instrumentet er også validert opp mot den norske befolkningen (Garratt, Coste, Rouquette, & Valderas, 2021) og synes å være anvendelig på pasienter med langvarig korsryggsmerte, men ytterligere studier er etterlyst for å kunne generalisere disse funnene (Khutok, Janwantanakul, Jensen, & Kanlayanaphotporn, 2021).

Valg av de ulike instrumentene har sine fordeler og ulemper. NPRS er godt utprøvd og er anerkjent til bruk i forskning og klinikk. En ulempe med instrumentet er at det måler kun smerteintensitet og må settes i en kontekst, eksempelvis et gitt tidspunkt, døgngjennomsnitt, etter en bestemt aktivitet etc. Med hensyn til den aktuelle pasientgruppen, fanger det ikke opp andre viktige aspekter ved langvarig smerte som er sentrale. I motsetning er BPI et todelt instrument som i tillegg til å måle smerteintensitet også fanger opp andre sentrale aspekter relatert til smertetilstanden. PROMIS-29 fanger opp et enda bredere spekter av smerte og konsekvenser av smerte, men er ikke like grundig validert på pasienter med langvarig korsryggsmerte. Smerteintensitet er det aspektet av smerte som vanligst blir undersøkt i vitenskapelige studier.

5.1.3.2 To-punkt diskrimineringstest

En tilsynelatende utfordring med utførelse av to-punkt diskrimineringstest er at det ikke finnes noen offisiell standard protokoll for testen og at det derfor foreligger ulike beskrivelser av testen. van Baal et al. (2020) beskrev ikke utførelsen av testen i sin studie. Kim et al.

(2020) brukte utførelsen beskrevet av Wand et al. (2010) som er modifisert fra beskrivelsen til Seltzer and Seltzer (1986). Oversatt til norsk: «*Det benyttes skyvelær med 1mm presisjon som påføres til huden blekes av trykket. Skyvelæret er parallelt til kolumna med L3 tverrtaggen som senter. Skyvelæret påføres først med 0 mm avstand og økes med 2 mm av gangen frem til pasienten gjenkjenner to punkter. Pasienten er instruert til å si «ett» eller «to» ved påføring. Avstanden hvor pasienten først bemerker to punkter noteres. Så repeteres prosessen i revers med synkende avstand og avstanden hvor pasienten kun kjenner et punkt noteres. Prosessen fortsetter i oppad og nedstigende prosess til verdiene samsvarer.*» Tella et al. (2021) viste til utførelsen beskrevet av Seltzer and Seltzer (1986) som beskriver en 2 mm oppad og nedstigende utførelse repetert tre ganger hver. Påføringen varer i 5 sekunder, og pasienten gir tilbakemelding om antall punkter følt. Testen er ikke beskrevet for lumbal kolumna, men for underarmen til pasienter med generelle langvarig smerter, og varer i 20 min. Tella et al. (2021) har tilsynelatende modifisert utførelsen og den er beskrevet mer jamfør utførelsen av Wand et al. (2010), til tross for at de refererer til Seltzer and Seltzer (1986). Foreslått standardisering tidligere beskrevet av Ehrenbrusthoff et al. (2016) vektet tidsaspektet opp mot presisjon og sensitivitet, og argumenterer med at en økning med 2 mm for ofte oppfattes som ett punkt, altså at endringen er lite merkbar, og bidrar til at testen blir veldig tidkrevende. De viser også til, med sin foreslåtte standardisering, at testen har høy intra- og interaterreliabilitet.

5.2 Diskusjon av resultater

Denne review studien har hatt som hensikt å undersøke evidens for effekt av taktile intervensjoner som er basert på kunnskap om maladaptive endringer i primær somatosensorisk korteks (S1) ved langvarige korsryggsmerter. Målet var å undersøke om taktile intervensjoner har en effekt på smerte og taktil skarphet, og vurdere om det foreligger tilstrekkelig evidens for at slike intervensjoner bør anbefales implementert som en del av rehabiliteringen hos pasienter med langvarig korsryggsmerter.

Etter en systematisk gjennomgang av titler og sammenfatning av artikler som framkom i søket, ble det identifisert tre nye studier som oppfulgte alle inklusjon- og eksklusjonskriteriene hvor taktile intervensjoner ble benyttet på pasienter med langvarige korsryggsmerter. Av de tre inkluderte studiene var det kun i studien til Kim et al. (2020) med 78 pasienter og der intervensjonsgruppen (n=18) fikk akupunkturbehandling at man fant en statistisk signifikant forskjell i endring mellom gruppene på begge utfallsmålene; Smerte og

to-punkt diskriminering, i favør av intervensjonsgruppen. De fant imidlertid statistisk og klinisk signifikant reduksjon av smerte i både intervensjonsgruppen (-11.0 (10.6%) og de sammenslåtte kontrollgruppene (-4.6 (11.7%). En endring på 3.5 – 5.5 poeng regnes ifølge Amtmann et al. (2016) å være en klinisk betydningsfull endring målt med PROMIS, PI. Ved to-punkt diskriminering var endringen kun statistisk signifikant i intervensjonsgruppen. Resultatene for kontrollgruppene ble slått sammen i artikkelen, og vi vet derfor ikke hvordan endringen var for de enkelte kontrollgruppene. Dette svekker transparens i studien, men ble kanskje gjort for å få et større antall i en sammenligningsgruppe.

Verdt å trekke frem i denne studien er det unike designet der det ble benyttet en nevro-radiologisk metode, som regnes som en gullstandard for å vurdere endringer i S1, i tillegg til andre mer vanlige effektmål som smerte og to-punkt diskrimineringstest. Studien viste korrelasjon mellom grå substans i S1 og funn på to-punkt diskrimineringstest hos pasientene. Det var også en reduksjon av S1 grå substans og redusert to-punkt diskriminerings skår ved endt intervensjon hos akupunkturgruppen. Studien underbygger dermed at en taktil intervensjon som akupunktur med den gitte doseringen kan påvirke maladaptive endringer i S1 positivt. Kim et al. (2020) benyttet en standardisert akupunktur protokoll for pasienter med langvarig korsryggsmerte. Hva som er den mest optimale doseringen for å påvirke de maladaptive endringene i S1, bør kanskje utforskes videre. Studiens og behandlingens varighet var kort, med fire uker. Ettersom pasientene ikke ble fulgt opp over tid, vet vi ingenting om langtidsvirkningene av intervensjonen.

Med hensyn til metodisk kvalitet i studien skåret Kim et al. (2020) 6 poeng på PEDro skala, og vurderes som god. En svakhet ved studien er manglende redegjørelse for blinding av testerne. Hvis ikke testerne er blindet, kan det ha påvirket skårene som ble gitt, og dermed validiteten av resultatene, spesielt på to-punkt diskrimineringstesten som kan påvirkes av testeren. Blinding av terapeutene er imidlertid ikke mulig å få til i en slik studie. Det ble ikke lagt ved data om de enkelte kontrollgruppene, noe som gjør studien mindre transparent.

Det kan sammenfattes at studien til Kim et al. (2020) viser lovende resultater med hensyn til korttidseffekt av akupunktur på taktil skarphet for pasienter med langvarig korsryggsmerte, og studien gir holdepunkter for at intervensjonen har sammenheng med reorganisering av

primær somatosensorisk korteks, og smerte på kort sikt. Hvorvidt akupunktur er den mest effektive taktile intervensjonen er imidlertid usikker, om doseringen er mest mulig optimal, og hvorvidt behandlingen har langtidseffekt gjenstår å se. Uansett må det flere studier til for å få tilstrekkelig evidens for effekt av denne intervensjonen.

Tella et al. (2021) benyttet TENS som taktil intervensjon i studien av pasienter med langvarige korsrygg smerter, mens sammenligningsgruppene fikk enten interferensbehandling eller kun standardisert trening, noe alle gruppene fikk. Studien inkluderte kun 51 pasienter, 17 i hver av gruppene. De fant signifikante forskjeller i endring mellom gruppene ved to-punkt diskriminering i favør TENS gruppen, men ikke i smerteintensitet. Alle gruppene oppnådde statistisk og klinisk signifikant smertelindring. En klinisk signifikant endring på NPRS er ifølge Suzuki et al. (2020) 1.3 – 1.8, avrundet til 2 ved praktisk anvendelse, avhengig av smerteintensitet ved baseline. Ved to-punkt diskriminering var det kun TENS gruppen som hadde en signifikant endring og hvor endringen også var signifikant bedre enn sammenligningsgruppene. Det kan bemerkes at TENS gruppen, til tross for randomiseringen, hadde en betydelig høyere skår ved baseline med et gjennomsnitt på 88.2mm mot 57.9mm i interferensgruppen og 62.6mm i kontrollgruppen, som betyr at intervensjonsgruppen også hadde et større forbedringspotensial. Samtlige grupper hadde omtrent lik bedring i smerteintensitet, og det var ingen statistisk signifikant forskjell i endring mellom gruppene. For å kunne si noe om varighet av effekten er det nødvendig med en lengre tids varighet på studien enn fem uker, med adekvat oppfølging av deltakerne etter intervensjonen. Studien hadde også et lavt antall deltakere som gjør resultatestimatene usikre. Det var også et stort frafall i studien ettersom 18 av 51 deltakere (35.3%) droppet ut. Dette påvirker den interne validiteten av resultatene ettersom vi ikke kan vite om frafallet var tilfeldig. Et annet forhold som kan forklare at samtlige grupper fikk smertelindring over tidsperioden på 5 uker var at sammenligningsgruppene også fikk behandling som kan ha smertelindrende effekt.

Studien av Tella et al. (2021) ble ved vurdering av metodisk kvalitet skåret til 4 poeng på PEDro skala og vurderes som akseptabel. Det blir ikke gitt informasjon om forsker som foretok randomisering av pasienter til grupper gjennom datakoding var blindet og uavhengig. Det fremkommer i resultatene at TENS gruppen ved to-punkt diskrimineringstest

hadde en betydelig større avstand enn de andre to gruppene ved baseline. Forskjell i utfallsmål mellom gruppene allerede ved baseline svekker studien ettersom det skaper ulike forutsetninger for endring mellom gruppene. Dette er en svakhet som ofte rammer studier med et lavt antall deltakere. Med en relativt høy dropout, er raten som følge av manglende evne til å gjennomføre intervensjonene høyere i interferens og kontrollgruppen enn i TENS gruppen, og tilfredsstillende dermed ikke kriteriet om *intention to treat* ifølge Elkins and Moseley (2015).

Studien har dermed en del metodiske svakheter som i stor grad kan påvirke tillit til resultatene av studien. Ved første øyekast kan TENS fremstå som en god taktil intervensjon, men som påpekt innebærer de metodiske svakhetene at resultatene må tolkes med stor forsiktighet. På grunnlag av denne studien er effekten av TENS for å bedre taktil skarphet svært usikker.

I studien av van Baal et al. (2020) med 34 deltakere, 18 i intervensjonsgruppen, ble det benyttet lokasjonstrening, graphestesi og to-punkt diskriminering som taktil intervensjon, sammen med sensorimotor trening og «Laterally recognition training». Studien viser ingen forskjell i endring mellom gruppene i noen av utfallsmålene. I Intervensjons gruppen er det en statistisk signifikant endring i smerteintensitet og påvirkning. Med hensyn til smerteintensitet er det på gruppenivå ikke en klinisk signifikant endring, dog er det sannsynlig at enkeltindivider i begge gruppene har fått en klinisk signifikant endring når man ser på spredningen av endring i utfallsmålet i henhold til betydningsfull endring i følge Suzuki et al. (2020). Hva som ansees som klinisk signifikant endring ved BPI, smertepåvirkning er uavklart. Ved to-punkt diskriminering var det kun signifikant endring i intervensjonsgruppen. Intervensjonsgruppen kom noe bedre ut statistisk innad i gruppen ved både smertepåvirkning og to-punkt diskriminering. I studien ble det imidlertid brukt forskjellige intervensjoner som kan ha påvirket resultatene og vanskeliggjør tolkningen av den taktile intervensjonen. Intervensjonsgruppen gjennomførte som tidligere nevnt hele fire tiltak som muligens kan ha dannet grunnlag for en placebo effekt med hensyn til smerte hos deltakerne da den totale intervensjonen fremstår som veldig spesialisert i motsetning til kontrollgruppen som mottok en relativt vanlig intervensjon. Det kan muligens påvirke resultatene dersom deltakerne har mottatt liknende behandling uten effekt tidligere.

Deltakerne i begge gruppene er angitt å også ha relativt mild smerteintensitet og påvirkning ved baseline, noe som også kan ha begrenset potensialet for bedring. Varigheten av effekten er også usikker. Ved to-punkt diskriminering var bedringen signifikant i intervensjonsgruppen, men man så også noe bedring i kontrollgruppen som ikke mottok taktile intervensjoner, men altså ingen statistisk signifikant forskjell i endring mellom gruppene. Det var veldig få deltakere også i denne studien, og som tidligere nevnt gjør resultatestimatene usikre. Studien hadde også kort varighet med 7 uker og ingen oppfølging.

van Baal et al. (2020) ble ved vurdering av metodisk kvalitet skåret til 6 på PEDro skala, som vurderes som god. Studien tilfredsstillte kriteriet med randomisert allokering i grupper og beskriver analysene som å være utført med statistikk programmet SPSS. Med hensyn til allokering blindet for ansvarlige for inklusjon beskrives ikke prosessen. Forfatterne i studien presiserte at blinding av deltakerne ikke lot seg gjøre grunnet intervensjonens natur og at terapeuten heller ikke var blindet. Med hensyn til blinding av testeren er det eksplisitt beskrevet at pasientene ble instruert om å ikke fortelle hvilken intervensjon de mottok. Med få deltakere blir studien svært sårbar for frafall og med 17,7% frafall i studien påvirkes også den interne validiteten i denne studien. Studien har noen svakheter metodisk, men også med hensyn til intervensjonen. For å tydeligere synliggjøre effekt av behandlingen i begge utfallsmål burde studien hatt et større antall deltakere og lengre varighet. For å kunne vurdere effekten av den taktile intervensjonen burde begge gruppene mottatt samme behandling, hvor intervensjonsgruppen i tillegg fikk den taktile intervensjonen.

Intervensjoner med hensikt å bedre taktil skarphet hos pasienter med langvarig korsryggsmerte er fremdeles et nytt konsept, noe som reflekteres i litteraturen med hensyn til heterogenitet. Det er ingen konsensus om hva slags intervensjon, behandlings frekvens, varighet og dosering som er mest gunstig. Det gjenspeiles også i denne review studien. Alle intervensjonene er bygget på ulike hypoteser rundt taktilt stimuli hvor van Baal et al. (2020) brukte tre forskjellige taktile intervensjoner som lokasjons trening og to tester, modifisert til intervensjon, som graphestesi og to-punkt diskriminering. Tella et al. (2021) undersøkte om TENS og interferens kunne fungere som en taktilt intervensjon og Kim et al. (2020) brukte akupunktur. Kim et al. (2020) beskrev å benytte en standardisert protokoll for akupunkturbehandling av langvarig korsryggsmerte, men ingen av studiene hadde et

rasjonale for behandlings frekvens, varighet eller dosering. Ingen av studiene presenterte heller et rasjonale for valg av taktil intervensjon og virkningsmekanismer, men Tella et al. (2021) viser til kjente mekanismer med hensyn til portmekanismen før baseline. Det hypotiseres videre ved endt intervensjon at TENS muligens har effekt da behandlingen stimulerer taktile reseptorer i epidermis, mens interferens stimulerer dypere i dermis, og gjennom anestetiske mekanismer forlenger og fremmer en kortikal reorganisering via poly-segmentelle inhiberende nettverk.

Taktile intervensjoner er fremdeles i et pionerstadium og man kan ikke med sikkerhet si hvilke som er mer effektive og hvilke som bør forkastes, men dette burde vektlegges i fremtidig forskning. Det er til tross evidens for at taktile intervensjoner, som akupunktur, kan påvirke taktil skarphet og reorganisering i S1 samt smerte på kort sikt.

5.3 Sammenlikning av resultater med tidligere systematiske oversikter

Forfatter av denne studien fant i stor grad det samme som i tidligere systematiske oversikter og etterlyser som tidligere nevnt studier av bedre metodisk kvalitet med flere deltakere, lengre varighet og langtidsoppfølging. Til tross for at intervensjonene fremdeles i stor grad er eksplorative, etterlyses også en standardisering og bedre rasjonale for intervensjonene og nevrofysiologiske mekanismer.

5.6 Konklusjon

5.6.1 Kliniske implikasjoner

De tre inkluderte studiene har flere metodiske svakheter og det er ingen klar støtte for at taktile intervensjoner bør implementeres i klinisk praksis på denne pasientgruppen. Det synes å være flere etablerte tiltak og aspekter som er viktigere å bruke tid på enn det som fokuseres på i de aktuelle studiene. Akupunkturbehandling og TENS kan likevel ut fra denne review studien være aktuelle å prøve ut videre i nye studier med bedre metodisk kvalitet. Dersom flere studier av bedre kvalitet kan støtte opp om TENS som en effektiv intervensjon for å bedre taktil skarphet, kan dette grunnet den lave kostnaden og høye tilgjengeligheten muligens fungere som et supplement i behandling pasienten kan benytte hjemme, i tillegg til primære tiltak. Basert på nåværende evidens er det likevel ikke tilstrekkelig med evidens for å komme med en slik anbefaling.

5.6.2 Videre forskning

Taktile intervensjoner har et potensiale for effekt og slike intervensjoner kan ha en rettmessig rolle i rehabilitering av pasienter med langvarig korsryggsmerter, men evidensen for dette er fremdeles svak.. Fremtidige studier bør i første rekke være av bedre metodisk kvalitet og ulike intervensjoner bør undersøkes med hensyn til både korttids- og langtidseffekt. Gjennom nevrofysiologiske studier bør det videre undersøkes hvorvidt taktile intervensjoner fører til en reorganisering i S1 og dens rolle i langsiktig bedring av smerte hos pasienter med langvarig korsryggsmerter, som er det teoretiske grunnlaget for slike intervensjoner.

Finansiering og interessekonflikt

Kim et al. (2020) oppgir offentlig ekstern finansiering og studiens samarbeidspartnere og melder ikke om noen interessekonflikter. van Baal et al. (2020) oppgir at de ikke har mottatt ekstern finansiering og at det ikke foreligger interessekonflikter. Tella et al. (2021) oppgir at studien er selvfinansiert og at det ikke foreligger interessekonflikter.

Forfatter av denne studien har ikke mottatt finansiering og har ingen interessekonflikter.

Referanser

- Adamczyk, W., Luedtke, K., & Saulicz, E. (2018). Lumbar Tactile Acuity in Patients With Low Back Pain and Healthy Controls: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain, 34*(1), 82-94. doi:10.1097/AJP.0000000000000499
- Alonso, J., Bartlett, S. J., Rose, M., Aaronson, N. K., Chaplin, J. E., Efficace, F., . . . Forrest, C. B. (2013). The case for an international patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS®) initiative. *Health Qual Life Outcomes, 11*, 210. doi:10.1186/1477-7525-11-210
- Amtmann, D., Kim, J., Chung, H., Askew, R. L., Park, R., & Cook, K. F. (2016). Minimally important differences for Patient Reported Outcomes Measurement Information System pain interference for individuals with back pain. *J Pain Res, 9*, 251-255. doi:10.2147/JPR.S93391
- Aroke, E. N., Overstreet, D. S., Penn, T. M., Crossman, D. K., Jackson, P., Tollefsbol, T. O., . . . Goodin, B. R. (2020). Identification of DNA methylation associated enrichment pathways in adults with non-specific chronic low back pain. *Mol Pain, 16*, 1744806920972889. doi:10.1177/1744806920972889
- Bagg, M. K., Wand, B. M., Cashin, A. G., Lee, H., Hubscher, M., Stanton, T. R., . . . McAuley, J. H. (2022). Effect of Graded Sensorimotor Retraining on Pain Intensity in Patients With Chronic Low Back Pain A Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association, 328*(5), 430-439. doi:10.1001/jama.2022.9930
- Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2015). Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron, 87*(3), 474-491. doi:10.1016/j.neuron.2015.06.005
- Barker, K. L., Elliott, C. J., Sackley, C. M., & Fairbank, J. C. (2008). Treatment of chronic back pain by sensory discrimination training. A Phase I RCT of a novel device (FairMed) vs. TENS. *BMC Musculoskelet Disord, 9*, 97. doi:10.1186/1471-2474-9-97
- Bartley, E. J., & Palit, S. (2016). Gender and Pain. *Current anesthesiology reports (Philadelphia), 6*(4), 344-353. doi:10.1007/s40140-016-0177-2
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell, 139*(2), 267-284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028
- Boonstra, A. M., Stewart, R. E., Koke, A. J. A., Oosterwijk, R. F. A., Swaan, J. L., Schreurs, K. M. G., & Schiphorst Preuper, H. R. (2016). Cut-Off Points for Mild, Moderate, and Severe Pain on the Numeric Rating Scale for Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: Variability and Influence of Sex and Catastrophizing. *Frontiers in Psychology, 7*. doi:ARTN 1466
10.3389/fpsyg.2016.01466
- Borich, M. R., Brodie, S. M., Gray, W. A., Ionta, S., & Boyd, L. A. (2015). Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia, 79*(Pt B), 246-255. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007
- Brecht, M. (2017). The Body Model Theory of Somatosensory Cortex. *Neuron, 94*(5), 985-992. doi:10.1016/j.neuron.2017.05.018
- Brodal, P. (2005). Smertens nevrobiologi. *Tidsskr Nor Lægeforen, 17*. Retrieved from <https://tidsskriftet.no/2005/09/medisin-og-vitenskap/smertens-nevrobiologi>
- Buckalew, N., Haut, M. W., Aizenstein, H., Morrow, L., Perera, S., Kuwabara, H., & Weiner, D. K. (2010). Differences in brain structure and function in older adults with self-reported disabling and nondisabling chronic low back pain. *Pain Med, 11*(8), 1183-1197. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.00899.x

- Cashin, A. G., & McAuley, J. H. (2017). Measuring two-point discrimination threshold with a caliper. *J Physiother*, *63*(3), 186. doi:10.1016/j.jphys.2017.04.005
- Cashin, A. G., & McAuley, J. H. (2020). Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *J Physiother*, *66*(1), 59. doi:10.1016/j.jphys.2019.08.005
- Catley, M. J., O'Connell, N. E., Berryman, C., Ayhan, F. F., & Moseley, G. L. (2014). Is tactile acuity altered in people with chronic pain? a systematic review and meta-analysis. *J Pain*, *15*(10), 985-1000. doi:10.1016/j.jpain.2014.06.009
- Chiarotto, A., Maxwell, L. J., Ostelo, R. W., Boers, M., Tugwell, P., & Terwee, C. B. (2019). Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain*, *20*(3), 245-263. doi:10.1016/j.jpain.2018.07.009
- Cortese, A. M., Cacciante, L., Schuler, A. L., Turolla, A., & Pellegrino, G. (2021). Cortical Thickness of Brain Areas Beyond Stroke Lesions and Sensory-Motor Recovery: A Systematic Review. *Front Neurosci*, *15*, 764671. doi:10.3389/fnins.2021.764671
- Daffada, P. J., Walsh, N., McCabe, C. S., & Palmer, S. (2015). The impact of cortical remapping interventions on pain and disability in chronic low back pain: a systematic review. *Physiotherapy*, *101*(1), 25-33. doi:10.1016/j.physio.2014.07.002
- Ehrenbrusthoff, K., Ryan, C. G., Gruneberg, C., & Martin, D. J. (2018). A systematic review and meta-analysis of the reliability and validity of sensorimotor measurement instruments in people with chronic low back pain. *Musculoskelet Sci Pract*, *35*, 73-83. doi:10.1016/j.msksp.2018.02.007
- Ehrenbrusthoff, K., Ryan, C. G., Gruneberg, C., Wolf, U., Krenz, D., Atkinson, G., & Martin, D. J. (2016). The intra- and inter-observer reliability of a novel protocol for two-point discrimination in individuals with chronic low back pain. *Physiol Meas*, *37*(7), 1074-1088. doi:10.1088/0967-3334/37/7/1074
- Elkins, M. R., & Moseley, A. M. (2015). Intention-to-treat analysis. *Journal of Physiotherapy*, *61*(3), 165-167. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.05.013>
- Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L., 3rd. (2009). Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*, *10*(5), 447-485. doi:10.1016/j.jpain.2008.12.001
- Fine, E. J., & Ziad Darkhabani, M. (2009). Chapter 16 History of the development of the neurological examination. In M. J. Aminoff, F. Boller, & D. F. Swaab (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 95, pp. 213-233): Elsevier.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T., & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*, *224*(1), 5-8. doi:10.1016/s0304-3940(97)13441-3
- Folkehelseinstituttet. (2016). *Sykdomsbyrde i Norge 1990-2013 Resultater fra Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2013 (GBD 2013)*. Oslo: Folkehelseinstituttet Retrieved from <http://www.fhi.no/dokumenter/8192560710.pdf>
- Garratt, A. M., Coste, J., Rouquette, A., & Valderas, J. M. (2021). The Norwegian PROMIS-29: psychometric validation in the general population for Norway. *J Patient Rep Outcomes*, *5*(1), 86. doi:10.1186/s41687-021-00357-3
- Graham, A., Ryan, C. G., MacSween, A., Alexanders, J., Livadas, N., Oatway, S., . . . Martin, D. J. (2022). Sensory discrimination training for adults with chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *Physiother Theory Pract*, *38*(9), 1107-1125. doi:10.1080/09593985.2020.1830455

- Helse og omsorgsdepartementet. (2022). Sykdomsbyrde. Retrieved from https://www.helseomsorg21monitor.no/figur/17?_Årstall=%5B%222015%22%2C%222016%22%2C%222017%22%2C%222018%22%2C%222019%22%5D&__Måleenhet=%5B%22DALY%22%5D&__Årsak=630
- Hohmann, C., Ullrich, I., Lauche, R., Choi, K. E., Ludtke, R., Rolke, R., . . . Musial, F. (2012). The benefit of a mechanical needle stimulation pad in patients with chronic neck and lower back pain: two randomized controlled pilot studies. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 753583. doi:10.1155/2012/753583
- Holmes, N. P., Tamè, L., Beeching, P., Medford, M., Rakova, M., Stuart, A., & Zeni, S. (2019). Locating primary somatosensory cortex in human brain stimulation studies: experimental evidence. *J Neurophysiol*, 121(1), 336-344. doi:10.1152/jn.00641.2018
- Khutok, K., Janwantanakul, P., Jensen, M. P., & Kanlayanaphotporn, R. (2021). Responsiveness of the PROMIS-29 Scales in Individuals With Chronic Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, 46(2), 107-113. doi:10.1097/brs.0000000000003724
- Kim, Mawla, I., Lee, J., Gerber, J., Walker, K., Kim, J., . . . Napadow, V. (2020). Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *Neuroimage*, 217. doi:ARTN 116899
10.1016/j.neuroimage.2020.116899
- Kim, W., Kim, S. K., & Nabekura, J. (2017). Functional and structural plasticity in the primary somatosensory cortex associated with chronic pain. *J Neurochem*, 141(4), 499-506. doi:10.1111/jnc.14012
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J. A., Rice, A. S. C., . . . Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*, 157(7), 1382-1386. doi:10.1097/j.pain.0000000000000507
- Kunz, M., Chen, J. I., & Rainville, P. (2020). Keeping an eye on pain expression in primary somatosensory cortex. *Neuroimage*, 217, 116885. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116885
- Kälin, S., Rausch-Osthoff, A. K., & Bauer, C. M. (2016). What is the effect of sensory discrimination training on chronic low back pain? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*, 17, 143. doi:10.1186/s12891-016-0997-8
- La Touche, R., Sanchez-Vazquez, M., Cuenca-Martinez, F., Prieto-Aldana, M., Paris-Alemany, A., & Navarro-Fernandez, G. (2020). Instruction Modes for Motor Control Skills Acquisition: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Motor Behavior*, 52(4), 444-455. doi:10.1080/00222895.2019.1645087
- Lotze, M., & Moseley, G. L. (2007). Role of distorted body image in pain. *Curr Rheumatol Rep*, 9(6), 488-496. doi:10.1007/s11926-007-0079-x
- Lærum E, B. S., Ihlebæk C, Johnsen K, Natvig B, Aas E. (2013). Et muskel- og skjelettrengs-kap: Forekomst og kostnader knyttet til skader, sykdommer og plager i muskel- og skjelettsystemet.
- Mancini, F., Bauleo, A., Cole, J., Lui, F., Porro, C. A., Haggard, P., & Iannetti, G. D. (2014). Whole-body mapping of spatial acuity for pain and touch. *Ann Neurol*, 75(6), 917-924. doi:10.1002/ana.24179
- Melzack, R. (2001). Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*, 65(12), 1378-1382.
- Melzack, R., & Katz, J. (2013). Pain. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 4(1), 1-15. doi:10.1002/wcs.1201

- Meucci, R. D., Fassa, A. G., & Faria, N. M. (2015). Prevalence of chronic low back pain: systematic review. *Rev Saude Publica*, 49, 1. doi:10.1590/s0034-8910.2015049005874
- Moayedi, M., & Davis, K. D. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*, 109(1), 5-12. doi:10.1152/jn.00457.2012
- Morone, G., Iosa, M., Paolucci, T., Fusco, A., Alcuri, R., Spadini, E., . . . Paolucci, S. (2011). Efficacy of perceptive rehabilitation in the treatment of chronic nonspecific low back pain through a new tool: a randomized clinical study. *Clinical Rehabilitation*, 26(4), 339-350. doi:10.1177/0269215511414443
- Moseley, A. M., Rahman, P., Wells, G. A., Zadro, J. R., Sherrington, C., Toupin-April, K., & Brosseau, L. (2019). Agreement between the Cochrane risk of bias tool and Physiotherapy Evidence Database (PEDro) scale: A meta-epidemiological study of randomized controlled trials of physical therapy interventions. *PLoS One*, 14(9), e0222770. doi:10.1371/journal.pone.0222770
- Nieminen, L. K., Pyysalo, L. M., & Kankaanpaa, M. J. (2021). Prognostic factors for pain chronicity in low back pain: a systematic review. *Pain Rep*, 6(1), e919. doi:10.1097/PR9.0000000000000919
- Nijs, J., Lahousse, A., Kapreli, E., Bilika, P., Saracoglu, I., Malfliet, A., . . . Huysmans, E. (2021). Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med*, 10(15). doi:10.3390/jcm10153203
- Olthof, N. A., Coppieters, M. W., Moseley, G. L., Sterling, M., Chippindall, D. J., & Harvie, D. S. (2021). Modernising tactile acuity assessment; clinimetrics of semi-automated tests and effects of age, sex and anthropometry on performance. *PeerJ*, 9, e12192. doi:10.7717/peerj.12192
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., . . . Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 161(9), 1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
- Raju, H., & Tadi, P. (2022). Neuroanatomy, Somatosensory Cortex. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Rethlefsen, M. L., Kirtley, S., Waffenschmidt, S., Ayala, A. P., Moher, D., Page, M. J., & Koffel, J. B. (2021). PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev*, 10(1), 39. doi:10.1186/s13643-020-01542-z
- Rothrock, N. E., Amtmann, D., & Cook, K. F. (2020). Development and validation of an interpretive guide for PROMIS scores. *J Patient Rep Outcomes*, 4(1), 16. doi:10.1186/s41687-020-0181-7
- Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Ganssbauer, S., Draganski, B., Bogdahn, U., Altmeyen, J., & May, A. (2006). Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*, 125(1-2), 89-97. doi:10.1016/j.pain.2006.05.004
- Seltzer, S. F., & Seltzer, J. L. (1986). Tactile sensitivity of chronic pain patients to non-painful stimuli. *Pain*, 27(3), 291-295. doi:10.1016/0304-3959(86)90156-9
- Shafshak, T. S., & Elnemr, R. (2021). The Visual Analogue Scale Versus Numerical Rating Scale in Measuring Pain Severity and Predicting Disability in Low Back Pain. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 27(7), 282-285. doi:10.1097/rhu.0000000000001320

- Shi, Z., Wilkes, D. M., Yang, P.-F., Wang, F., Wu, R., Wu, T.-L., . . . Gore, J. C. (2019). On the Relationship between MRI and Local Field Potential Measurements of Spatial and Temporal Variations in Functional Connectivity. *Scientific Reports*, *9*(1), 8871. doi:10.1038/s41598-019-45404-8
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., Thacker, M., & Doody, C. (2012a). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (+/- leg) pain. *Man Ther*, *17*(4), 336-344. doi:10.1016/j.math.2012.03.013
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., Thacker, M., & Doody, C. (2012b). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 2 of 3: symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back (+/- leg) pain. *Man Ther*, *17*(4), 345-351. doi:10.1016/j.math.2012.03.003
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A., Thacker, M., & Doody, C. (2012c). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 3 of 3: symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back (+/- leg) pain. *Man Ther*, *17*(4), 352-357. doi:10.1016/j.math.2012.03.002
- Song, C. Y., Lin, S. F., Huang, C. Y., Wu, H. C., Chen, C. H., & Hsieh, C. L. (2016). Validation of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*, *41*(15), E937-e942. doi:10.1097/brs.0000000000001478
- Suzuki, H., Aono, S., Inoue, S., Imajo, Y., Nishida, N., Funaba, M., . . . Sakai, T. (2020). Clinically significant changes in pain along the Pain Intensity Numerical Rating Scale in patients with chronic low back pain. *PLoS One*, *15*(3), e0229228. doi:10.1371/journal.pone.0229228
- Tella, B. A., Oghumu, S. N., & Gbiri, C. A. O. (2021). Efficacy of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation and Interferential Current on Tactile Acuity of Individuals With Nonspecific Chronic Low Back Pain. *Neuromodulation*. doi:10.1111/ner.13522
- Treede, Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S.-J. (2019a). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Treede, Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S. J. (2019b). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
- Treede, Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., . . . Wang, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, *156*(6), 1003-1007. doi:10.1097/j.pain.0000000000000160
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., . . . Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*, *169*(7), 467-473. doi:10.7326/m18-0850
- van Baal, K., Allofs, J., Ehrenbrusthoff, K., Gruneberg, C., Hering, T., Kopkow, C., & Thiel, C. (2020). Effects of a movement control and tactile acuity training in patients with nonspecific chronic low back pain and control impairment - a randomised controlled pilot study. *Bmc Musculoskeletal Disorders*, *21*(1). doi:ARTN 794 10.1186/s12891-020-03727-y

- van Baal, K., Schwarz, F., Ehrenbrusthoff, K., & Gruneberg, C. (2018). Effectiveness and Feasibility of Graphaesthesia Training in Patients with Non-specific Chronic Low Back Pain. *Physioscience*, *14*(2), 57-68. doi:10.1055/a-0600-5121
- Vartiainen, N., Kirveskari, E., Kallio-Laine, K., Kalso, E., & Forss, N. (2009). Cortical reorganization in primary somatosensory cortex in patients with unilateral chronic pain. *J Pain*, *10*(8), 854-859. doi:10.1016/j.jpain.2009.02.006
- Vierck, C. J., Whitsel, B. L., Favorov, O. V., Brown, A. W., & Tommerdahl, M. (2013). Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain. *Pain*, *154*(3), 334-344. doi:10.1016/j.pain.2012.10.021
- Wand, Di Pietro, F., George, P., & O'Connell, N. E. (2010). Tactile thresholds are preserved yet complex sensory function is impaired over the lumbar spine of chronic non-specific low back pain patients: a preliminary investigation. *Physiotherapy*, *96*(4), 317-323. doi:<https://doi.org/10.1016/j.physio.2010.02.005>
- Wand, B. M., Catley, M. J., Luomajoki, H. A., O'Sullivan, K. J., Di Pietro, F., O'Connell, N. E., & Moseley, G. L. (2014). Lumbar tactile acuity is near identical between sides in healthy pain-free participants. *Manual Therapy*, *19*(5), 504-507. doi:10.1016/j.math.2014.01.002
- Wand, B. M., Di Pietro, F., George, P., & O'Connell, N. E. (2010). Tactile thresholds are preserved yet complex sensory function is impaired over the lumbar spine of chronic non-specific low back pain patients: a preliminary investigation. *Physiotherapy*, *96*(4), 317-323. doi:10.1016/j.physio.2010.02.005
- Wand, B. M., Parkitny, L., O'Connell, N. E., Luomajoki, H., McAuley, J. H., Thacker, M., & Moseley, G. L. (2011). Cortical changes in chronic low back pain: current state of the art and implications for clinical practice. *Man Ther*, *16*(1), 15-20. doi:10.1016/j.math.2010.06.008
- Wang, J., Chen, C., Peng, M., Wang, Y., Wu, B., Zheng, Y., & Wang, X. (2020). Intra- and Inter-Rater Reliability of Three Measurements for Assessing Tactile Acuity in Individuals with Chronic Low Back Pain. *Evid Based Complement Alternat Med*, *2020*, 8367095. doi:10.1155/2020/8367095
- Whitsel, B. L., Vierck, C. J., Waters, R. S., Tommerdahl, M., & Favorov, O. V. (2019). Contributions of Nociceptive Area 3a to Normal and Abnormal Somatosensory Perception. *J Pain*, *20*(4), 405-419. doi:10.1016/j.jpain.2018.08.009
- Wippert, P. M., Driesslein, D., Beck, H., Schneider, C., Puschmann, A. K., Banzer, W., & Schiltenswolf, M. (2020). The Feasibility and Effectiveness of a New Practical Multidisciplinary Treatment for Low-Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(1). doi:ARTN 115 10.3390/jcm9010115

Vedlegg

Vedlegg 1: Søkelogg

Pubmed:

Søk utført: kl. 11.40. 7.september, 2022.

```
("Chronic"[Text Word] AND ("low back pain"[MeSH Terms] OR "low back pain*"[Text Word] OR "lower back pain*"[Text Word] OR "low back ache*"[Text Word] OR "low backache*"[Text Word] OR "lumbar pain*"[Text Word] OR "lumbago"[Text Word]) AND (((("sensory"[Text Word] OR "sensorimotor"[Text Word] OR "perceptive"[Text Word] OR "tactile"[Text Word]) AND ("training"[Text Word] OR "retraining"[Text Word] OR "re-training"[Text Word] OR "reeducation"[Text Word] OR "re-education"[Text Word] OR "stimulation"[Text Word] OR "discrimination"[Text Word])) OR "discrimination training"[Text Word] OR "discrimination learning"[Text Word] OR "feedback training"[Text Word] OR "perceptive rehabilitation"[Text Word] OR ("touch perception"[MeSH Terms] AND ("rehabilitation"[MeSH Subheading] OR "therapy"[MeSH Subheading]))) AND (2020:2022[pdat])
```

Web of Science:

Søk utført: kl. 13.30. 7.september, 2022.

```
("Chronic" AND ("low back pain*" OR "lower back pain*" OR "low back ache*" OR "low backache*" OR "lower back ache*" OR "lumbar pain*" OR "lumbago"))
```

AND

```
((("sensory" OR "sensorimotor" OR "perceptive" OR "tactile") AND ("training" OR "retraining" OR "re-training" OR "reeducation" OR "re-education" OR "stimulation" OR "discrimination")) OR "discrimination training" OR "discrimination learning" OR "feedback training" OR "perceptive rehabilitation")
```



This is a License Agreement between Erik Michael Garnes ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Order General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Order General Terms and Conditions below.

Order Date	19-Jul-2022	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1249024-1	Publisher	AMERICAN ASSOCIATION OF DENTAL SCHOOLS.
ISSN	0022-0337	Portion	Chart/graph/table/figure

LICENSED CONTENT

Publication Title	Journal of dental education	Rightsholder	John Wiley & Sons - Books
Article Title	Pain and the neuromatrix in the brain.	Publication Type	Journal
Author/Editor	AMERICAN ASSOCIATION OF DENTAL SCHOOLS.	Start Page	1378
Date	01/01/1936	End Page	1382
Language	English	Issue	12
Country	United States of America	Volume	65

REQUEST DETAILS

Portion Type	Chart/graph/table/figure	Distribution	Other territories and/or countries
Number of charts / graphs / tables / figures requested	1	Enter territories/countries	Norway
Format (select all that apply)	Electronic	Translation	Original language of publication
Who will republish the content?	Academic institution	Copies for the disabled?	No
Duration of Use	Life of current edition	Minor editing privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Incidental promotional use?	No
Rights Requested	Main product	Currency	USD

NEW WORK DETAILS

Title	Cortical reorganization interventions in patients with chronic low back pain. A systematic review.	Institution name	University of Bergen
Instructor name	Liv Inger Strand	Expected presentation date	2022-11-14

ADDITIONAL DETAILS

The requesting person / organization to appear on the license Erik Michael Garnes

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Figure 1	Title of the article/chapter the portion is from	Pain and the neuromatrix in the brain.
Editor of portion(s)	Melzack, R	Author of portion(s)	Melzack, R
Volume of serial or monograph	65	Publication date of portion	2001-12-01
Page or page range of portion	1378-1382		

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the Licensors' responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

Marketplace Order General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely basis.

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees

and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) **Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content**, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work

copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
- a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery). The License

expressly excludes the uses listed in Section (c)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

- i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;
- ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;
- iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;
- iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;
- v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

- i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republication date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.
- ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.

b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at www.copyright.com/about/privacy-policy/.

c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.