



Norges Helsehøyskole
Campus Kristiania

IRRITABEL TARM SYNDROM – Visceral hypersensitivitet og hyperalgesi

Marthe Christensen Moe/101477
Hanne Sne Bjørkeng/101389

18.05.2015

Antall ord 12 269

VF200 /Bachelor i Osteopati

Mai, 2015 Norges Helsehøyskole – Campus Kristiania

Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdannelsen ved Norges Helsehøyskole. Norges Helsehøyskole er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.

FORORD

Gruppen ønsket å undersøke forskning og litteratur på området IBS, visceral hypersensitivitet og refererte symptomer til somatiske strukturer. Vi vil takke vår veileder Christian Fossum og bibliotekarene ved Norges Helsehøgskole, Campus Kristiania.

Oslo, 18. mai 2015

Marthe Christensen Moe

Hanne Sne Bjørkeng

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Innledning.....	6
1.1 Bakgrunn	6
1.2 Hensikt.....	6
1.3 Problemstilling.....	7
1.4 Begrepsavklaring	7
1.5 Avgrensning	7
1.6 Disposisjon.....	7
2. Teori.....	8
2.1 Irritabel tarm syndrom	8
2.1.1 Epidemiologi	8
2.1.2 Diagnostiske kriterier.....	8
2.1.3 Symptomer.....	9
2.1.5 Etiologi	10
2.1.6 Behandling av IBS	11
2.1.4 Prognose.....	12
2.2 Visceral hypersensitivitet.....	13
2.2.2 Årsak, karakteristika og oppdagelse av Visceral hypersensitivitet - IBS.....	13
2.2.3 Nevroanatomien ved visceral hypersensitivitet.....	14
2.2.4 Sentrale og perifere nevrogene mekanismer	14
2.3 Refererte smerter	15
2.3.2 Refererte smerter i dype somatiske strukturer og viscera	15
3. Metode.....	17
3.1 Metodevalg	17
3.2 Metodebeskrivelse	17
3.3 Medisinske databaser	17
3.4 Søkestrategi.....	18
3.4.1 Søkord og søkekombinasjoner.....	18
3.4.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	19
3.5 Hovedsøk.....	19
3.6 Supplerende søk.....	23
3.7 Forelesere og veiledere	23
3.8 Litteraturutvalgelse	25
3.8.1 Primær litteraturutvalgelse	25
3.8.2 Sekundær litteraturutvalgelse.....	25
3.9 Resultater fra litteraturutvalget	26
3.9.1 Inkluderte og ekskluderte artikler	26
3.10 Kildekritikk.....	28
3.11 Etikk.....	28
4. Resultater.....	29
5. Diskusjon.....	36
5.1 Metodediskusjon.....	36
5.2 Faglig diskusjon	38
5.3 Studiens relevans	42
6. Konklusjon.....	43
Referanseliste	44
Vedlegg	48

VEDLEGG

Vedlegg 1: Søkehistorikk Medline (gruppemedlem 1)

Vedlegg 2: Søkehistorikk Medline (gruppemedlem 2)

Vedlegg 3: Søkehistorikk Embase

Vedlegg 4: Søkehistorikk Pubmed

Vedlegg 5: Hicks' spørsmål for vurdering av artikler

Vedlegg 6: Kvalitetssikring av artikler

Vedlegg 7: Veiledningsskjema

TABELLER

Tabell 1: Roma III-kriteriene

Tabell 2: PI(C)O-skjema

Tabell 3: Søkeord

Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Tabell 5: Søkeord i Medline (gruppemedlem 1)

Tabell 6: Søkeord i Medline (gruppemedlem 2)

Tabell 7: Søkeord i Embase

Tabell 8: Søkeord i Pubmed

Tabell 9: Søkeord i Swemed+

Tabell 10: Oversikt over innhentet litteratur

Tabell 11: Utvalgte hovedartikler

Tabell 12: Forkastede/ekskluderte artikler

Tabell 13: Oversikt over hovedartikler

SAMMENDRAG

Tittel

Irritabel Tarm Syndrom – Visceral hypersensitivitet og hyperalgesi

Bakgrunn

IBS er en sammenfattende og kompleks lidelse, og et økende folkehelseproblem. Flere populasjonsbaserte undersøkelser har estimert en prevalens mellom 8-22% globalt. Prevalensen er relativt lik i mange land, til tross for forskjellig levestil og livsstil. Ved siden av symptomer som kroniske abdominale smerter, domineres også symptombylde av smerter i det muskuloskeletale system. Dette medfører til at et flertall av de som lider av IBS, rapporterer om en kraftig redusert livskvalitet. Visceral hypersensitivitet har blitt for mange et klinisk kjennemerke for diagnosen, og kan ses i sammenheng med mange av symptomene IBS pasientene opplever. Tidligere trodde man at hypersensitiviteten var begrenset til mage og tarm, og medvirkende faktorer som psykologisk stress. Derimot viser flere studier utført det siste tiår, at IBS pasienter demonstrerer hypersensitivitet til nociseptive stimuli utført på ekstremitetene. Disse studiene ser ut til å vise en direkte sammenheng og overgang mellom visceral hypersensitivitet, somatisk hyperalgesi, og somatovisceral stimuli.

Problemstilling

Kan visceral hypersensitivitet hos pasienter med IBS, gi økt smertesensitivitet i somatiske strukturer?

Formål

Denne studien har til formål å undersøke hvorvidt det er en sammenheng mellom økt sensitivitet i somatiske strukturer og tilstanden IBS, via visceral hypersensitivitet. Den overordnede hensikt er å sammenfatte hvilken betydning resultatene kan ha for terapeuter, sett fra et osteopatisk ståsted.

Metode

Det er anvendt litteraturstudie som metode for å besvare problemstillingen. Metoden i en litteraturstudie går ut på å søke etter vitenskapelige originalartikler i relevante databaser, samt vurdere disse funnene kritisk.

Resultater

Studien bygger på 6 originalartikler innenhent fra Medline, Pubmed og Embase. For å undersøke om IBS pasientene har en økt smertesensitivitet i somatiske strukturer, har studiene benyttet forskjellige modaliteter av nociseptive stimuli (termal, mekanisk, iskemisk og kuldestimuli). To av studiene også benyttet medikamentel inhibisjon, gjennom lokal bedøvelse/blokade av perifer visceral nociseptiv input, for å redusere visceral og sekundær kutan hyperalgesi hos pasienter med IBS.

Konklusjon

Resultatene fra de utvalgte originalartikler viser tendenser til at en undergruppe av IBS pasientene opplever en økt smertesensitivitet i somatiske strukturer, via visceral hypersensitivitet. Dette fremkommer i opplevelse av lavere smerteterskel og smertetoleranse, samt en økt sensitivitet til en eller flere typer nociseptiv stimuli, påført i en eksperimentell setting (termal, kulde og iskemisk stimuli). De to studiene som eksperimenterte med mekanisk stimuli, ga ikke en signifikant forskjell mellom IBS pasientene og kontrollgrupp

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Innenfor den Europeiske Union, estimerer man at 100 millioner mennesker er plaget med kronisk somatisk og visceral smerte, hvorav 28 millioner av disse har besværlige konstante plager (1). Kroniske viscerale smerter blir ofte forklart som et resultat av alvorlig patologi, som følge av langvarig medikamentell behandling og/eller som et resultat av tilstanden i seg selv. I den vestlige verden ses det en stadig økning av kronisk visceral smerte uten identifiserbare strukturelle, biokjemiske og immunologiske endringer. En av disse tilstandene går under navnet funksjonelle gastrointestinale lidelser (FGID)(1).

FGID er en heterogen gruppe av lidelser, hvor det hersker usikkerhet om opprinnelse og årsak til pasientens kroniske plager. Ved siden av symptomer som kroniske abdominale smerter, domineres også symptombilde av smerter i somatiske strukturer. Dette medfører til at et flertall av de som lider av FGID, rapportere om en kraftig redusert livskvalitet (1).

Et studie av Bouin et al konkluderer med at FGID pasientene har en lavere smerteterskel til nociseptiv somatisk stimuli, sammenlignet med friske kontrollpersoner. Og indikerer at denne pasientgruppen antakelig har hyperalgesi og en lavere terskel for smerte som ikke kun er begrenset til viscera, men en del av en generell systemisk tilstand (2).

I denne litteraturstudien vil vi fokusere på tilstanden irritabel tarm syndrom (IBS), som er en undergruppe av tilstanden FGID. IBS er en sammenfattende og kompleks tilstand, og et økende folkehelseproblem. IBS forekommer hos ca. 15% av norske kvinner og menn, og kan oppstå i alle aldre (3). Prevalensen er relativ lik i mange land, til tross for forskjellig levestil og livsstil (4). Den økonomiske kostnaden for samfunnet er stor, mange av IBS pasientene har hyppige besøk til lege og spesialist, samt at forekomsten av sykedager også ofte er høyere (5).

Sykdomsbilde preges av symptomer som oppblåsthet, magesmerter og fordøyelsesplager (4). Men man ser også at denne pasientgruppen plages med muskeloskeletale smerter (4)(6).

Det er i de senere årene gjort studier og forsøk på både mennesker og dyr, for å få en dypere forståelse av sykdomsbildet. Dette for å potensielt bedre behandlingstilbudet for pasienter med IBS og andre tilstander underlagt FGID.

Tidligere har man linket hypersensitiviteten hos disse pasientene direkte til mage, tarm og medvirkende årsaker som psykologisk stress (6). I senere tid ser man studier hvor det er utført forsøk på pasienter og dyr med IBS, som demonstrerer hyperalgesi ved nociseptive stimuli.

Virkemidler som viscerale smertetester, termale smertetester i ekstremiteter, iskemiske tester og medikamentell intervensjon er blitt brukt. Disse studiene ser ut til å vise en direkte sammenheng og en overgang mellom visceral hypersensitivitet, somatisk hyperalgesi, og somatovisceral stimuli (6).

1.2 Hensikt

Forfatterne av denne oppgaven ønsker å belyse dette området, med hensikt på å kunne benytte denne viten i praksis som terapeuter. Vi mener at osteopater vil ha nytte av denne vinklingen rundt IBS, visceral hypersensitivitet og somatisk hyperalgesi.

På bakgrunn av dette ønsker vi undersøke om det foreligger en korrelasjonen mellom IBS og sekundær hyperalgesi til somatiske strukturer, via visceral hypersensitivitet.

1.3 Problemstilling

Kan visceral hypersensitivitet hos pasienter med IBS gi økt smertesensitivitet i somatiske strukturer?

1.4 Begrepsavklaring

For å lette forståelsen og redegjøre for forfatterens teoretiske perspektiv av oppgaven, er det nedenfor gitt noen definisjoner og forklaringer på forskjellige begreper som benyttes.

Irritabel tarm syndrom:

Irritabel tarm syndrom (IBS) er en fellesbetegnelse for flere plager som har med tarm og fordøyelse å gjøre. Det kan være magesmerter, oppblåsthet, forstoppelse eller diaré. Tilstanden er også blitt kalt spastisk kolon, irritabel kolon eller mukøs kolitt (7).

Visceral hypersensitivitet:

Kan beskrives som et overfølsomt gastrointestinal-system. Symptomer som ubehag og smerter fra fordøyelseskanalen formidles til bevisstheten ved hjelp av et komplisert nettverk av nervebaner. Øker signalstyrken fra gastrointestinalet systemet, samsvarer dette med forverrede symptomer (8).

Somatiske strukturer:

Hud, underhud, fascier og muskler.

1.5 Avgrensning

Problemstillingen til oppgaven favner bredt og over flere felt. Vi har derfor avgrenset område og omfang til hovedsakelig tre emner. IBS som patologi og visceral hypersensitivitet som tilstand, med en forandret smertesensitivitet til somatiske strukturer som følge. Dette for å begrense oppgaven til å besvare problemstillingen og for å oppfylle studiestedets satte kriterier, med tanke på tid og omfang.

1.6 Disposisjon

Oppgaven består av 6 kapitler. Kapittel 1 vil gi leseren en innføring i bakgrunnen for oppgaven. Her gis det personlige og faglige begrunnelser for valg av tema, og det blir gjort rede for forforståelsen av begreper som er benyttet. I kapittel 2 vil det bli redegjort for teori om emnet som er valgt. Kapittel 3 vil ta for seg den metodiske tilnærmingen til litteraturstudien. Kapitlet vil inneholde begrunnelse for valg av metode, samt en detaljert metodebeskrivelse. Det 4. kapitlet i studien er resultatet. Her beskrives og sammenfattes de utvalgte originalartikler. Kapittel 5 er diskusjonen, hvor det valgte temaet og funnene i artiklene blir diskutert og drøftet opp mot problemstillingen. Resultatene blir også drøftet opp mot hvilken relevans og betydning de har for terapeuter i klinisk praksis. Avslutningsvis vil kapittel 6 presentere en konklusjon som skal besvare oppgavens problemstilling.

2. Teori

I dette kapittelet vil relevant litteratur for den valgte problemstillingen bli presentert. Følgende teoriavsnitt belyser diagnosen irritable tarm syndrom og den seneste forskningen rundt denne lidelsen. Etterfølgende kommer det teori som belyser visceral hypersensitivitet, og hvilke mekanismer som spiller inn ved referert smerte.

2.1 Irritabel tarm syndrom

2.1.1 Epidemiologi

Tilstanden irritable tarm syndrom (IBS) forekommer hos ca. 15% av norske kvinner og menn, og kan oppstå i alle aldre (3). Flere studier viser til at tilstanden forekommer hyppigere hos kvinner (4)(9)(10)(11)(12), og at det er en økt forekomst av IBS i ung voksen alder (9)(11). IBS er en av de mest vanlige gastrointestinale lidelser, som det søkes hjelp for i primærhelsetjenesten i Vest-Europa og Nord- Amerika (13)(4)(14)(15)(16)(17). Men IBS forekommer også hyppig i flere deler av verden som Asia, Latin Amerika og deler av Afrika (18). Mange populasjonsbaserte undersøkelser har vurdert de individuelle IBS symptomene og estimert en prevalens mellom 8-22% globalt (10). Presis prevalens og insidens avhenger av hvilke kriterier som er brukt. Men det er enighet om at det er en vanlig diagnose, som påvirker en betydelig del av individer i den generelle populasjonen, og presenteres hyppig til allmennleger og spesialister (4). Flere studier viser også at en stor andel av individer som har symptomer på IBS ikke oppsøker lege (11)(12)(5). Det har vært en stor utvikling innenfor forskningen de siste årene om årsaken til og mekanismene bak IBS, det er et omdiskutert emne uten noen sikkert fasit.

2.1.2 Diagnostiske kriterier

IBS er en kronisk funksjonell gastrointestinal lidelse med ingen anerkjente underliggende patologi eller organisk etiologi. Diagnosen IBS er en eksklusjonsdiagnose, det vil si at undersøkelser som blir gjort er for i størst mulig grad å utelukke andre mage- tarmsykdommer (13)(14)(5)(19). De diagnostiske kriteriene for å definere IBS-pasientene ”Manningkriteriene”, ble først laget i 1972. De har senere blitt utviklet, gjort mer presise og brukbare til Romakriteriene i 1992 (videre til Roma II-kriteriene 1999) av et internasjonalt team av gastroenterologer (4). I 2006 ble den sist reviderte versjonen publisert under navnet Roma III-kriteriene (11) (Tabell 1).

Tabell 1. Roma III-kriteriene (4)

Roma III-kriteriene for diagnostikk av irritable tarm-syndrom (IBS)

Pasienten skal være plaget med tilbakevendende magesmerter eller ubehag i mer enn seks måneder. I tillegg skal plagene ha vært til stede minst tre dager per måned i tre måneder. Samtidig må minst to av følgende forhold være til stede:

- Plagene lindres i forbindelse med avføring, og/eller
- Forandring i avføringsfrekvens ved symptomdebut, og/eller
- Forandringer i avføringens konsistens ved symptomdebut

IBS pasientene deles opp i flere undergrupper ifølge hva som dominerer sykdomsbildet. Flere studier rapporterer at 1/3 pasientene har en diaré dominerende IBS (IBS-D), 1/3 har en konstipert dominert IBS (IBS-C), og den resterende delen av pasientene har en veksling mellom treg og hard avføring («Mixed bowel pattern» IBS-M). Noen individer bytter undergruppe gjennom sykdomsforløpet («Alternators» IBS-A), der det er mest vanlig at de med IBS-C og IBS-D bytter til «mixed bowel pattern» (13)(4)(14). Senere forskning har lagt til enda en undergruppe, postinfeksiøs IBS (14)(4). Noen bruker også undergruppen uspesifisert IBS (IBS-U) (13)(4).

2.1.3 Symptomer

Symptombildet er ofte preget av residiverende abdominale smerter eller ubehag, luftplager, oppblåsthet, endret/forstyrret avføringsmønster og tarmfunksjon/peristaltikk, abnormal avføring (hard og/eller løs), abnormal avførings hyppighet, anstrengelse ved defekasjon, umiddelbar/plutselig trang til å tømme tarm, følelsen av ufullstendig tømning og passasje av mucus (13)(4)(12)(14)(20). Abdominale smerter eller ubehag er knyttet opp mot tarmfunksjon, og smerten blir enten lettet av defekasjon eller assosiert med forandret avføringshyppighet eller avføringskonsistens (4)(14)(19)(20).

Flere IBS- pasienter opplever intermitterende symptomer i perioder fra 2-4 dager etterfulgt av en periode med remisjon (4).

IBS er et heterogent syndrom, hvor de vanligste symptomene av ovenstående er tilbakevendende magesmerter/ubehag, ofte i form av oppblåsthet/utspilt mage, knyttet til et endret avføringsmønster (11)(10)(9)(20)(21). Atskillige studier viser til at individer rammet av IBS har en lavere grad av livskvalitet i forhold til den generelle populasjonen(13)(10)(9).

Pasienter med IBS opplever også ofte symptomer fra andre funksjonelle systemer (4)(10)(11)(12)(16)(18)(5)(20)(21)(22). Flere studier rapporterer om symptomer som slapphet/tretthet (18)(23)(5), dårlig søvnkvalitet (5), hodepine (16)(17)(21)(23), muskel-og skjelettsmerter (12)(16)(17)(23)(5)(21) og urologiske og gynekologiske plager (16)(18)(5)(20)(21)18,(24). Et studie fra Doggweiler, rapportert om at IBS forekommer hos 50-80% av individer med kroniske pelvissmerter (4)(20). IBS pasientene ses også i sammenheng med en høyere prevalens av psykiatriske lidelser (angst og depresjon) i forhold til friske kontrollpersoner (4)(10)(11)(12)(15)(5)(25)(26).

Stress, nedsatt mestring og psykologiske faktorer kan ha en effekt på symptomatologien. Dette assosieres hyppig med alvorlighetsgraden av smertene IBS pasientene opplever (25). IBS individer har også en høyere prevalens til å lide av gastroøsofageal reflukssykdom (20), dyspepsia (16)(20), temporomandibulær syndrom (23), magesår, interstitial cystitis (20)(23)(27) og fibromyalgia (12)(5)(16)(23) (21). Grunnlaget for disse assosiasjonene er uklare.

2.1.5 Etiologi

Det er ingen påviselig strukturell abnormalitet som forklarer symptombildet til IBS (13)(24)(28)(6), patofysiologien er kompleks og etiologien er ikke fullstendig kjent (13)(15)(18)(16)(25). Det har de siste årene vært en økende innsikt i en sannsynlig multifaktoriell etiologi, da man har ulike IBS pasienter med lik symptomatologi og ofte en ulik belastning som årsak (15)(25). Det er vanskelig å skille ut en enkelt faktor som er årsak til utvikling av IBS symptomer, det er et kompleks samspill mellom flere mekanismer som resulterer i flere teorier om bakenforliggende årsaker (5).

Flere studier viser til forstyrrelser i det sentrale- og perifere nervesystem (17)(5)(21)(24)(6)(29), det endokrine system og immunsystemet (30), forandret visceral sensitivitet (5)(21) og tarmmotilitet (5)(19), økt intestinal permeabilitet, lav grad av inflammasjon (16) og forstyrret intestinal microbiota sammensetting, som hyppig observert hos de som lider av IBS (4)(9)(18)(25). I de følgende avsnitt vil tematikken rundt visceral sensitivitet bli kort beskrevet.

Visceral sensitivitet

Flere forskere mener forståelsen av syndromet irritable tarm i stor grad er knyttet opp mot visceral sensitivitet. En stor majoritet av alle IBS pasienter har visceral hypersensitivitet (11)(21)(25)(26), og det har blitt for flere forskere akseptert som et kliniske kjennemerke for syndromet (14)(4)(16)(25)(31)(32). Mange av IBS symptomene stammer fra colon og rektum, og man antar derfor at visceral hypersensitivitet spiller en viktig rolle i utviklingen av kronisk smerte og ubehag (4)(16)(23)(6).

Det er flere mekanismer involvert i visceral hypersensitivitet, men det er ingen klar konsensus. Hypotesene om involverte mekanisme inkluderer sensitivitet i de ekstrinsiske afferenter i mageveggen(24), hypereksitabilitet av dorsalthornet i ryggmargen(16)(24)(33), modulasjon av hjernerens responsen av informasjon fra magen, inflammasjon eller sensitivisering etter en skade (postinfeksiøs IBS) (14)(16)(17) og dysregulasjon av det enteriske neuroendokrine system (25).

Forandring i sensitiviteten til reseptorene i tarmen kan skje gjennom rekruttering av "tause" nociseptorer, som en respons av iskemi, distensjon, infeksjon, intraluminalt innhold eller psykiatriske faktorer. Disse typer nociseptorer antas å være særlig egnet for å informerer om sykdomsprosesser, og er antakelig viktige for kommunikasjonen mellom immunsystemet og nervesystemet (34). Både perifer og sentrale mekanismer antas å være involvert i smerte persepsjonen (25). Det synes å være en synergistisk interaksjon mellom mekanismene i det perifere og sentrale nervesystemet som muligens har en viktig rolle i hypersensitivitetens patofysiologi (31).

Andre mulige årsaker/sammenhenger

I flere studier ses det en sammenheng mellom en stressende begivenhet og oppstart av IBS symptomer, flere pasienter tillegger dette som en faktor (5). Seksuelle/fysiske overgrep i barndommen er også sett i sammenheng med IBS (5). En betydelig minoritet relaterer symptomstart til akutt gastrointestinal sykdom (5)(25), mens en annen minoritet rapporterer om spesifikke matprodukter som fremprovoserer symptomer (5).

Risikoen for å utvikle IBS er større for en som har hatt en gastrointestinal infeksjon (16)(21) og oppstår hos ca. 10% av alle individer postinfeksiøst (13)(8)(5). Risikoen for vedvarende postinfeksiøs IBS (PI-IBS) er større ved faktorer som stress, ung alder og at man er kvinne (13). De underliggende mekanismene for PI-IBS er enda ikke helt forstått (13)(4).

2.1.6 Behandling av IBS

IBS pasientene har et mangfold av symptomer, og hvilke symptomer som dominerer variere fra person til person. På bakgrunn av dette har farmakologisk og andre behandlingsformer hatt varierende effekt (4)(5). Tradisjonell forvaltning av behandlingsstrategier har vært symptombasert, hvor fokuset har vært på de dominante symptomer som har størst innvirkning på livskvalitet (5). I de siste tiår har flere behandlingsformer blitt utprøvd, og kun et fåtall av behandlingsmetodene har vist effekt (15)(27). Virkningen av de forskjellige behandlingsstrategier har også vært noe varierende mellom IBS individer, da forskjellige individer har effekt av forskjellige behandlingstiltak (4).

Oppstart av IBS er forskjellig blant dem som er rammet, og ut fra en økende innsikt i en sannsynlig multifaktoriell etiologi er det viktig med et helhetlig syn på behandlingen (15). British Society of Gastroenterology utarbeidet og publiserte i 2000 detaljerte retningslinjer for behandling av IBS. Disse retningslinjene understreker viktigheten av en positiv holdning fra helsepersonellet til at plagene er reelle, selv om undersøkelsene gir negative funn. Det er viktig at mulige årsaker for IBS og symptombildet blir forklart. Andre studier understreker viktigheten av at pasientens egne tanker bør få plass og bli hørt, og at det er et godt forholdet mellom pasient og lege. Det er også viktig at pasienten selv får innsikt i hvordan stress-/livsfaktorer kan påvirke sydomsbildet (4)(5). I de kommende avsnitt vil det opplyses om forskjellige alternativer til behandling av IBS.

Kosthold

Noen IBS pasienter opplever at oppstart og forverring av symptomer skjer ved inntak av diverse mattyper (5). Produkter som hyppig kan trigge symptomer er høyt inntak av koffein (5), melkeprodukter/laktose (4)(5), hvete (4)(5), mat med høy prosent av fett og/eller karbohydrater (25). Rollen matallergier- og intoleranser har hos IBS individer er ikke fullt forstått, og det er usikkerhet på hvor stor betydning kostholdet har å si for IBS symptomatologien. Det anbefales at det søkes hjelp av en ernæringsfysiolog ved utprøving av diverse dietter (5).

Psykologisk behandling

I hvor stor grad komorbid psykiatrisk sykdom, stressreaksjoner, psykososiale faktorer og sykdomsattferd er bidragere for IBS er omdiskutert (4)(15). Men det kan være viktige opprettholdende faktorer og avgjørende for alvorlighetsgraden av IBS. Psykologiske reaksjoner vil være farget av den enkeltes personlighet, og dermed kunne påvirke symptomatologien (15). Identifisering av stressfaktorer kan derfor være avgjørende for forståelsen av sydomsbildet og hvilken behandlingstilnærming som bør velges (15). Flere komorbiditetsstudier rapporterer om at en høy forekomst av depresjon, angst- og panikktilfeller er knyttet opp mot IBS (4)(12)(5). Et utvalg av psykologiske tilnærminger har blitt utprøvd, men pga. svært utfordrende metode hviler det fortsatt usikkerhet hvilken rolle psykologisk terapi skal innta i behandling av IBS (4)(15). Kognitiv adferdsbehandling, psykoterapi, avspenningsterapi (4)(5) og hypnoterapi kan ifølge flere studier ha en effekt (5)(35).

Farmakologisk behandling

Symptomatisk medikamentell behandling kan være av verdi for noen individer med IBS (4)(15)(5). Medikamenter mot symptomer som abdominale smerter, forstyrret avføringsmønster (diaré + forstoppelse) og depresjon kan ha en kortsiktig effekt (5).

2.1.4 Prognose

IBS er ikke assosiert med langtids utvikling av alvorlig sykdom, og det er ingen evidens på at lidelsen er linket opp mot overdødelighet (4). Mange av IBS pasientene har hatt symptomer over flere år, men de er ikke sett i sammenheng med utvikling av andre gastrointestinale lidelser. Prognosen er avhengig av hvor lang tid man har vært syk, der de med lengst sykehistorie har større sannsynlighet for å ikke bli bedre (5).

2.2 Visceral hypersensitivitet

Pasienter med IBS har ingen tydelige og synlige karakteristika, som kan observeres utenifra. I følge flere studier er nøkkelen til årsaksbildet en multifaktoriell patofysiologi. Ut ifra flere teorier er en av hypotesene for denne tilstanden økt visceral persepsjon, kalt visceral hypersensitivitet. Dette kapitlet vil ta for seg, ved hjelp av ulike punkter teori, visceral hypersensitivitet som tilstand, dens patofysiologi og som en av årsakene eller resultat av funksjonelle gastrointestinale sykdommer, som IBS.

Hva er visceral hypersensitivitet?

På et makronivå blir visceral hypersensitivitet beskrevet som økt sensitivitet av viscera som følge av økt stimuli. Det kan være mekanisk, motorisk, psykologisk stimuli og stress eller som en bivirkning av patologi (36). Til forskjell fra hypersensitivitet, som blir beskrevet gjennom inflammasjonsprosessen, som utartet økt sensitivitet ved nociceptiv stimuli, blir symptomene ved visceral hypersensitivitet ofte blivende i flere måneder etter at alle tegn til inflammasjon er forsvunnet (37). Per dags dato er visceral hypersensitivitet en av de ledende hypotesene som er årsak til smerte og symptomer hos IBS-pasienter. Benevnelser som allodynia og hyperalgesi blir brukt for å forstå visceral hypersensitivitet bedre. Oppfattelse av smerte uten smertefull stimuli kalles allodynia, og oppfattelse av smerte som et resultat av et ikke smertefullt stimuli, refereres til som hyperalgesi (36). Visceral hypersensitivitet har blitt et klinisk kjennetegn i diagnostiseringsprosessen av pasienter med IBS. Og det kan se ut til å være indikerende for symptomene, som uregelmessig avføring i form av diare eller forstoppelse, abdominal smerte, oppblåsthet (31).

På et mikronivå av visceral hypersensitivitet er det nødvendig å se på den nevroanatomiske fysiologien bak viscerale strukturer, for å forstå den eventuelle relasjonen mellom visceral hypersensitivitet og refererte smerter til somatiske strukturer. Denne oppgaven vil gå mer i dybden rundt denne tematikken på side 14.

2.2.2 Årsak, karakteristika og oppdagelse av Visceral hypersensitivitet - IBS

Årsaken til visceral hypersensitivitet er fortsatt ukjent, men man kan trolig sees i sammenheng med inflammasjon, økt sensitivitet etter skade eller patologi. Flere studier viser at noen pasienter utvikler IBS-symptomer som følge av enteriske infeksjoner i mage og tarm. Det råder fortsatt ikke full forståelse omkring de underliggende mekanismene, hvorvidt IBS er en primær dysfunksjon eller som følge av en slik enterisk infeksjon (31). I en tidligere studie av Marshall et al fra 2006 er det undersøkt sammenhengen mellom visceral hypersensitivitet og IBS-symptomer, etter at brakkvann ledet til gastroenteritis i en populasjon. Resultatet av studien viste at den relative risikoen for å utvikle visceral hypersensitivitet opp mot 2 år + etter en slik akutt infeksjon, med påfølgende IBS var 26,1 prosent (37). Forskning over tid har kommet frem til at den beste måten å identifisere sensitivitet på, beror mer på strekk av tarmvegg enn intraluminalt volum (38). Derfor er fremgangsmåten for å identifisere visceral hypersensitivitet, blant annet rektal distensjon og termal stimuli. Ved hjelp av en ballong som kan blåses opp og mekanisk regulere temperatur, har man mulighet til å skille mellom pasienter med og uten visceral hypersensitivitet. Ifølge noen studier har 60 prosent av pasienter med IBS, funn av visceral hypersensitivitet (35). Visceral hypersensitivitet er derfor et viktig kjennemerke når det skal stilles en diagnose (35).

2.2.3 Nevroanatomen ved visceral hypersensitivitet

Viscerale afferente blir aktivert av kjemisk, lokal luminal og mekanisk stimuli, som for eksempel ved gastrointestinal distensjon. Kroppens viscerale afferente består også av sovende nociceptorer. Disse blir først aktivert når en vevsskade oppstår og de går inn i modus som mekanosensitive og en tilnærmet spontan aktivitet. Når sovende nociceptorer blir aktivert av denne type stimuli, kan dette føre til at en visceral hypersensitivitet oppstår, assistert av både det perifere og sentrale nervesystemet. Forståelse rundt mekanismene som er med på skape visceral hypersensitivitet har ifølge Qiqi et al økt på grunn av den grunnleggende forståelse av viscerale primære afferenters fysiologi (31). Dette kapitlet vil gjøre rede for sammenhengen mellom visceral hypersensitivitet og dens nevroanatom.

2.2.4 Sentrale og perifere nevrogene mekanismer

Til forskjell fra somatisk smerte, er visceral smerte uunngåelig. Man kan til en viss grad flytte seg til en mer smertelindrende posisjon, men det er ingen refleks som kan hjelpe oss til å flykte fra smertens opprinnelsessted (39).

Gastrointestinalesystemet og dets omkringliggende organer er sensorisk rikelig innervert. Og i motsetning til kroppens somatiske strukturer, er viscera primært innervert av to sett med afferente nervefibre relatert til spesifikke deler av det sentrale nervesystemet. Den gastrointestinale trakten fra esofagus til kolon transversus, forsynes av vagale afferente fibre med utspring fra det nodose gangliet og traktus solitarius. Resterende del fra kolon transversus til rektum, er innervert av sacrale dorsale horn med opphav i ryggmargen. Den gastrointestinale trakten er også innervert av afferente nervefibre fra N. Splanchnic med opprinnelse fra spinale segment T5-L2 (40). Rollen til denne dualiteten av innervasjon er fortsatt uklar. Men det finnes indikasjoner på at splanchnic innervasjon formidler nocisepsjon, og at vagal/pelvikal innervasjon formidler homeostatiske funksjoner (39).

Afferente nervefibre fra ryggmarg blir delt inn i splanchnic og pelvical afferente. De slår følge langs både sympatiske og parasympatiske efferente nervefibre på vei til bukveggen. Disse nerve-aksonene er nesten uten unntak, tynne myeliniserte A-delta og umyeliniserte C-fibre. Deres oppgave er å registrere kjemiske, termale og mekaniske endringer. Disse endringene blir registrert ved hjelp av viscerale reseptorer. De viscerale nociceptive reseptorene blir delt inn i to typer:

1: Lav-terskel reseptorer, som primært responderer på fysiologisk distensjon, men som fortsetter å registrere distensjon, som igjen kan skape smerte.

2: Høy-terskel reseptorer, som responderer på skadelig distensjon (40).

Som et resultat av eksperimentell forskning, kan man se at menneskets kolon transversum og sigmoide del inneholder ”sovende” nociceptive reseptorer. Disse våkner først til liv under skade eller inflammasjon (41).

Det totale bilde av perifere og sentrale nevrofysiologiske prosesser bringes frem som mulige bidragsyttere til visceral hypersensitivitet. Nerveimpulser fra gastrointestinale trakten modulerer i styrke i ryggmarg og hjerne, noe som benevnes som sentral sensitivering (36,39). Flere forskere ser på linken mellom lidelser som for eksempel IBS, og relasjonen til sentral sensitivering. Den ledende hypotesen til å forklare denne forekomsten av viscerovisceral og viscerosomatisk kryss-sensitivering av somatiske og viscerale afferente. Disse konvergerer inn i den samme nevrongruppe II NS (nociceptiv spesifikke) i ryggmargen, eller nevrongruppe III WDR (Wide-dynamic-range) i det supraspinale området. Hvor det så skjer en ny konvergering i et området i hjernen som fortsatt ikke er identifisert (39). Denne hypotesen er testet i kliniske studier med tema, referert smerte til tilstøtende strukturer, eller referert smerte i tydelig distanse fra skadet organ. Dette er gjort ved hjelp av blant annet fMRI

(functional resonance magnetic imaging) på studier av dyr. Og rektal distensjon med påfølgende bildediagnostikk på friske og pasienter med IBS, relatert til 3III-refleksjonen. Dette er en muskelrefleks som involverer tallrike synapser i ryggmarg, som en respons av aktivisering av A-delta nociceptorer. Resultatet viser økt hjerneaktivitet og forskere ser potensialet for mer forskning i denne retningen (36).

2.3 Refererte smerter

Referert smerte er et velkjent fenomen. Forskere begynner å forstå årsaksbilde og hva som faktisk skjer, men helt i mål er man ikke enda. Dette kapittelet vil ta for seg hva referert smerte er, med fokus på det kliniske og det patofysiologiske aspektet ved både referert muskelsmerte fra dype somatiske og viscerale strukturer. Dette for å kunne underbygge redekjørelsen av evidens for eventuelle refererte smerter fra tilstanden IBS.

Hva er referert smerte?

Referert smerte blir overordnet beskrevet som en opplevelse av smerte i en annet området enn i strukturen der det skadelige stimuli primært har oppstått. Underordnet finnes det variasjoner av referert smerte. Referert smerte fra en muskel til en annen muskel, såkalt myofascielt smertesyndrom. Referert smerte fra ledd, eksempelvis ved patologier som osteoartritt. Og referert smerte fra viscerale til somatiske strukturer. Uansett hvilken primær struktur med smertesymptomer det er snakk om, skjer ofte et hendelsesforløp i form av sekundær hyperalgesi og trofiske forandringer i primærstrukturens refererte sone (42,43). Ved å gjennomføre instrumentale prosedyrer på både mennesker og dyr har forskere kunnet identifisere sekundær hyperalgesi i muskeloskeletale områder i relasjon til induert smerte. Det kan se ut som at selve smerten påført i primærområdet forsvinner relativt raskt, mens det refererte området med hyperalgesi opplever smerte over lengre tid, opp mot flere år hvis symptomene vender tilbake eller hvis smerten forblir i primærområdet (42).

2.3.2 Refererte smerter i dype somatiske strukturer og viscera

For å forstå refererte smerter fra en muskel til en annen, er myofascielt smertesyndrom et godt eksempel. Tilstanden opprettholdes av triggerpunkter. Triggerpunkter kan beskrives som: punkter i muskulatur eller tilhørende fascie med uttalt ømhet. Punktene er palperbare og identifiserbare som stramme bånd-lignende strukturer (43). Ved palpasjon av triggerpunktet kan smerte, ømhet og autonome responser oppstå. Både ved palpasjonspunktet og fjernt fra selve triggerpunktet som referert smerte (43). Dagens forståelse rundt dette er kommet på bakgrunn av blant annet studier med induert smerte i muskulatur. Det er flere metoder for å induere muskelsmerte hos mennesker i forskningsøyemed. Og de blir som regel delt inn i to kategorier, ekstern stimulus og ikke-ekstern stimulus. Ikke-ekstern stimulus ser ut til å medvirke lite når det kommer til referert smerte i muskulatur. Derfor blir ekstern stimulus brukt relatert til å fremprovosere referert smerte til og fra muskulatur (42).

Det patofysiologiske aspektet av referert smerte fra muskel til muskel, kan være med på øke forståelsen av viscero-somatisk referert smerte. Og motsatt ved at man lettere kan måle referert smerte fra muskel til muskel, og på den måten kan sammenligne prosessene opp mot hverandre (41).

Den patofysiologiske prosessen ved referert smerte fra somatiske strukturer, kan i likhet med visceral nocisepsjon, forklares som økt sentral sensitivisering av stimuli av primærområdet.

Dyrestudier gjort på området viser at nevroner i det dorsale horn opplever økt aktivitet ved skadelig stimuli av dype somatiske strukturer og at NMDA-reseptorer og kinin-reseptorer mest sannsynlig kan være involvert i prosessen (43).

Referert smerte fra viscera

Visceral smerte manifesterer seg annerledes, enn smerte fra somatiske strukturer.

Den viscerele smerten kommer ofte langsommere, er diffus, verkende, vanskelig å lokalisere, og ofte med referert smerte til kroppens overflate. Smerten eller ubehaget kjennes gjerne nær brystkassen eller buken. Sammen med de disse kliniske tegnene medfølger også ofte autonome responser, som for eksempel hjertebank, kaldsvetting, kvalme, oppkast og emosjonelle responser. Viscerale smerter identifiserer ofte gjennom tre faser, ekte visceral smerte og visceral smerte med og uten hyperalgesi (44).

Ekte visceral smerte er normalt den første fasen, og har en varighet på alt fra minutter til timer. I denne fasen er det ikke tilstedeværelse av hypersensitivitet (44).

Referert smerte uten hyperalgesi opptrer oftest etter første fase, men kan i noen tilfeller opptre ved oppstart. I denne fasen er smerten skarpere, lettere å definere og å lokalisere. Denne fasen er normalt ikke karakterisert ved forandringer i somatiske strukturer, eller hypersensitivitet (44). I den tredje fasen forekommer det hypersensitivitet i somatiske strukturer, i de refererte områdene (referert smerte med hyperalgesi). I noen tilfeller starter denne prosessen direkte etter den ekte viscerele smerten, og forekommer av den grunn hyppigere. Hyperalgesien opptrer i det muskeloskeltale laget. Kun i de tilfeller hvor det forekommer tilbakevendende og/eller forlenget visceral stimuli, kan hyperalgesien også involvere subcutis og hud (14)(44). Ved siden av hyperalgesien, er denne fasen også karakterisert ved lokale trofiske forandringer i dypt somatisk vev. Dette observeres ved fortykning av subcutis, og redusert tykkelse i det muskeloskeltale lag (44). Den tilbakevendende (tilheling) prosessen starter superfisielt og avslutter med det muskeloskeltale lag, hvor hyperalgesien ofte blir værende i en lang periode. Ved siden av hyperalgesien, er denne fasen også karakterisert ved lokale trofiske forandringer i dypt somatisk vev. Dette observeres ved fortykning av subcutis, og redusert tykkelse i det muskeloskeltale lag (44).

3. Metode

Dette kapittelet vil ta for seg den metodiske tilnærmingen til litteraturstudien. Den samfunnsvitenskapelige metoden baserer seg på å systematisk innhente informasjon fra virkeligheten, for så å analysere hva informasjonen som er innhentet forteller oss. En korrekt metodisk tilnærming vil sikre oppgavens troverdighet og sannsynliggjøre at konklusjonens antagelser vil være riktige (45). Innledningsvis vil det bli redegjort for oppgavens metodevalg og en beskrivelse av metoden som er utført. Avslutningsvis presenteres en vurdering av kildene som er benyttet, samt etiske overveielser.

3.1 Metodevalg

Denne studien har til formål å undersøke hvorvidt det er en sammenheng mellom økt smertesensitivitet i somatiske strukturer og tilstanden IBS, via visceral hypersensitivitet. Studiens metode har en teoretisk tilnærming ved å benytte seg av allerede eksisterende kunnskap (46). Hensikten er å etablere en oversikt over hva som er tilgjengelig av litteratur og forskning på det valgte temaet, ved en systematisk innhenting for å frembringe kunnskap (46). Litteraturstudien skaper ingen ny kunnskap, selv om nye erkjennelser kan komme frem når man sammenfatter viten fra flere undersøkelser (46). Denne form for tilnærmingen krever en litteraturstudie. En litteraturstudie er en kvalitativ analyse av dokumenter og tekster (45). Ved å analysere sentrale dokumenter innen problemstillingens tematikk, er oppgaven i tråd med vitenskapelige metoder.

3.2 Metodebeskrivelse

I dette prosjektet er det anvendt litteraturstudie som metode for å besvare problemstillingen. Metoden i en litteraturstudie går ut på å søke etter vitenskapelige originalartikler i relevante databaser, samt vurdere disse funnene kritisk. Litteraturstudie er en systematisering av kunnskap, det vil si å søke den, samle den og sammenfatte den (46). I de kommende avsnitt blir metodene som ble benyttet i dette prosjektet beskrevet.

3.3 Medisinske databaser

Hvilke databaser som skal anvendes avhenger av emnet for den konkrete søkning (46). Ut ifra den valgte problemstilling, er det vesentlig å velge databaser som dekker litteratur innenfor det sunnheitsvitenskapelige og medisinske området. Vi har valgt å bruke den amerikanske databasen Medline/Pubmed som våre hoveddatabase, da denne basen er relevant for alle sunnheitsfaglige grupper og er den største bibliografiske litteraturbasen innenfor medisin (47). Selv om innholdet i disse to basene er det samme, er det ulike søkemotorer som kan resultere i ulike søkeresultater. Vi har valgt å supplere med søkebasen Embase. Det er stor overlapp mellom disse databaser, men Embase indekserer mange europeiske tidsskrifter som ikke er representert i Medline/Pubmed (48). Overlappingen mellom disse er anslått til bare 40% (47). Medline og Embase er to av de viktigste databaser innenfor det medisinske området (46), og ved å søke i begge databaser dekkes både amerikansk og europeisk forskningsmateriale. Vi har videre valgt å supplere med søk i databasen Swemed+, som er en svensk medisinsk søkedatabase som inneholder medisinsk litteratur fra Norden. Det kan være store overlapp mellom de enkelte søkebasen, men på grunn av de forskjellige indekseringene kan resultatene være forskjellige (48).

3.4 Søkestrategi

I vitenskapelig forskning er det viktig å gjøre problemstillingen tydelig og presis. PICO er et verktøy som gir struktur og klargjør problemstillingen for kritisk vurdering og litteratursøking (Tabell 2)(47). Det er valgt å bruke PI(C)O modellen, da (C) ”comparison” ikke er relevant for oss. Disse kliniske inndelinger skapte bakgrunn for prosjektets strategi for søking i litteraturdatabasene (46). PI(C)O skjemaet ble bruk til å sortere søketermer og å lage en systematisk søkestrategi. Det ble ut av dette verktøyet utformet en søkeprofil, der søkeordene og kombinasjonene ble funnet (46).

Tabell 2. PI(C)O-skjema (47)

PI(C)O	
P	Pasient/populasjon/problem – Hvem? Irritabel tarm syndrom
I	Intervensjon/eksposisjon – Hva? Visceral hypersensitivitet
O	Outcome – Resultat? Referert/økt smerte (sensitivitet) til/i somatiske strukturer

3.4.1 Søkeord og søkekombinasjoner

Søkeordene som ble utformet til å innhente relevante artikler er vist i Tabell 3. Søkeordene er valgt på bakgrunn av forgrunnsspørsmålene (se Tabell 2, PI(C)O). Søkeordene er oversatt til engelsk, da indekseringen i databasene bruker dette som standard. Det er en fordel å benytte de søkeordene som databasene har i sitt emneordsystem (46)(47), det ble derfor brukt noe forskjellige emneord i de forskjellige databaser. For å avgrense og spesifisere søkene ble disse søkeordene kombinert. De forskjellige søkeord som er brukt i de valgte databasene blir beskrevet i avsnittet *Variasjon i søkedatabasene*.

Til å kombinere de valgte søkeordene ble det de boolske operatørene benyttet (AND, OR, NOT). AND ble benyttet til å spesifisere et søk når vi skulle ha med mer enn et emneord og det var ønskelig at alle emneordene var tilstede (49). Denne boolske operatøren virket dermed innskrenkende, og det var fellesmengden av de valgte emneordene som ble resultatet (50). OR ble benyttet når vi ønsket å utvide et søk til å gjelde flere synonymer for et emneord eller forene flere emnesett (49)(50). Det ble brukt trunkeringstegn for å få med ulike varianter av ord, blant annet flertallsendinger (47). (Tabell 3).

Tabell 3. Søkeord

EMNE A	A AND B	EMNE B	A, B AND C	EMNE C
Visceral hypersensitivity		Irritable bowel syndrome		Somatic tissue
OR		OR		OR
Visceral hyperalgesia		IBS		Somatic structures
OR				
Referred visceral pain				
OR				
Visceral pain				

3.4.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjons- og eksklusjonskriterier ble brukt for å stille krav til litteraturen og avgrense søket ytterligere (46), samt for å spesifisere søket mest mulig etter relevant kunnskap for å belyse den valgte problemstilling. Tabell 4 viser hvilke kriterier som er brukt.

For å sikre kvaliteten av studien ble det utvalgt artikler på bakgrunn av evidensnivå og ved hjelp av Hicks (se avsnitt for litteraturutvelgelse). Formålet med dette var å finne den litteratur som inneholdt den beste evidens for å besvare vår problemstilling (46). Det er ikke valgt å begrense søket i forhold til original- og metalitteratur, da gruppen også ønsket å innhente litteratur til teoretisk perspektivering og faglig fordypning. I litteraturstudien ble det inkludert artikler på norsk, svensk, dansk og engelsk, da dette er språk vi behersker.

Det ble satt deadline for innhenting av artikler, slik at vi kunne sikre at det var tilstrekkelig med tid til litteraturbearbeidingen. Det ble valgt å ikke ta med studier eldre enn 15 år med bakgrunn for at det har vært en økt interesse for IBS de siste årene. Eksklusjonskriteriet er satt for å sikre kvaliteten av vårt studie, ved å forsikre oss om at forskning som er innhentet er oppdatert. Det er videre valgt å utelate pasienter med alvorlig patologi, hvor IBS er en sekundær tilstand. Hensikten med dette var å innsnevre pasientpopulasjonen, slik at emnet ble spesifisert til syndromets primære innehavere.

Tabell 4. Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Tittel skal inneholde ett av emneordene	Mottatt etter 19. April, 2015
Artikler med høyest mulig styrke og evidensnivå (46)	Eldre enn 15 år (2000)
Språk: Norsk, engelsk, dansk, svensk	Utelate pasientgrupper med alvorlig patologi, hvor IBS er en sekundær tilstand.

3.5 Hovedsøk

Søkingen forgikk med emneord og fritekstsøkning (tekstord). Det er ikke tilstrekkelig å kun benytte emneord i omfattende søk, det er mange artikler som ikke er tilstrekkelig indeksert, og i noen tilfeller fantes heller ikke et dekkende emneord (47). Søkingen med tekstord ble utført for å få en søkning med stor sensitivitet (46). Denne type søking kan fort bli bred, men syntes å være av verdi når vi ønsket et omfattende søk (46). Formålet med fritekstsøkningen var å få med all relevant litteratur om valgt emnet og problemstilling, samt at det var flere av våre valgte emneord som ikke fantes i indekseringen i databasene.

Dato for hovedsøket var 15.mars. Gruppemedlemmene søkte først fritt med de utvalgte emneordene, deretter i kombinasjon for å få et mer spesifikt søk og for å finne så mange relevante referanser som mulig (46). Under fritekstsøkningen ble det innhentet referanser til teorien, samt referanser til å fordype seg om emnet. Dette ble utført for å få et overblikk over hva som var av relevant litteratur på området og hvilke hovedtendenser det har vært i forskningen rundt IBS. Det ble hentet ned 33 artikler til dette (figur 10). Den medisinske hoveddatabasen Medline ble søkt igjennom av begge gruppemedlemmer, for å ikke risikere at vi overså artikler med relevans. De resterende databaser ble søkt igjennom av ett gruppemedlem.

Variasjon i søkedatabasene

For å få en best mulig systematisk innhenting av litteratur fra de valgte databaser, ble det etterstrebet å utføre like søk i alle databasene. Men på grunn av varierende indeksering, ble det benyttet noe forskjellig emneord. Søkehistorikken er vedlagt som Vedlegg 1-4. Begge forfattere av oppgaven foretok hvert sitt søk i databasen Medline, mens et samlet søk ble gjort i Pubmed, Embase og Swemed+. Medline, Pubmed og Embase bruker Ovid som søkemotor for databasene. I de kommende avsnitt redegjøres det for oppbygningen av søkene som er utført.

Medline og Embase:

Medline og Embase har lik oppbygning, og vil derfor bli beskrevet samlet, se Tabell 5-7 for de forskjellige søkeord som er brukt.

Gruppemedlemmene tok utgangspunkt i søkeord og søkekombinasjoner beskrevet i søkerprofil tidligere. Søker gikk inn på Advanced search og trykket på Keyword over søkeboksen. Emneordene ble først søkt i MeSH. Søker åpnet Search History for å følge søkestrengen som blir til langs søket. Tekstord ble markert med .tw..

For å spisse søket kan man velge undergrupper av emneordet som det er søkt på. Dette alternativet ble valgt, når undergruppen matchet søkestrategien (eks.Tabell 5, punkt 4). Når alle søkeord var blitt implementert og det var dannet en ferdig søkestreng, ble søkeordene kombinert ved å trykke Combine Selection, og de boolske operatørene ble benyttet (AND, OR,). Det ble benyttet trunkeringstegn for å få med flertallsendinger. Søkehistorikk for Medline og Embase er vedlagt som Vedlegg 1- 3.

Tabell 5. Søkeord Medline (gruppemedlem 1)

MeSH-termer	Tekstord
1. "Irritable Bowel Syndrome" and	1) irritabel bowel syndrome or
2. "hyperalgesia/hyperesthesia" and	2) ibs or
3. "Pain, referred" and "Visceral Pain" and	3) hyperalgesia or hyperesthesia or
4. "musculoskeletal system" "or cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue og elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue " and "skin/or dermis"	4) referred pain or visceral pain or 5) (musculoskeletal system or cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue og elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue) or 6) skin or dermis
Resultater: 177 artikler	Bestilt: 23 artikler

Tabell 6. Søkeord Medline (gruppemedlem 2)

MeSH-termer	Tekstord
<ol style="list-style-type: none"> 1. "Irritabel Bowel Syndrome" and 2. "IBS" and 3. "visceral pain" and 4. "visceral hypersensitivity or hyperalgesia or hypersensitivity" and 5. "pain,reffered" and 6. "visceral hypersensitivity or hyperalgesia or hypersensitivity or gastrointestinal disease and 7. "musculoskeletal system" or 8. "cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue or elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue" 	<ol style="list-style-type: none"> 1. "Irritabel Bowel Syndrome" and 2. "IBS" and 3. "visceral pain" and 5. "visceral hypersensitivity or hyperalgesia or hypersensitivity" and 6. "pain,reffered" and 7. "visceral hypersensitivity or hyperalgesia or hypersensitivity or gastrointestinal disease and 8. "musculoskeletal system" or cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue or elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue"
Resultat: 66	Bestilt: 8

Tabell 7. Søkeord Embase

MeSH-termer	Tekstord
<ol style="list-style-type: none"> 1) "Irritabel Bowel Syndrome" and 2) "IBS" and 3) "visceral pain" and 4) "visceral hypersensitivity or hyperalgesia or hypersensitivity" and 5) "pain, referred" and 6) "musculoskeletal system" or <ol style="list-style-type: none"> a) "cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue or elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue/ or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue" 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Irritable Bowel Syndrome or 2) visceral pain or 3) referred pain or 4) visceral hypersensitivity or hyperalgesia or hypersensitivity or 5) visceral pain,referred visceral pain or 6) (musculoskeletal system or cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue or elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue)
Resultat: 78	Bestilt: 5

Pubmed:

Grupped medlemmet tok utgangspunkt i søkeord og søkekombinasjoner beskrevet i søkerprofil tidligere. Søker gikk inn på Advanced Search Builder. Hvert søkeord ble skrevet ned i søkevinduet og MeSH-term ble valgt fra indekseringslisten (Tabell 8, punkt 1- 3) og lagt til i "history". MeSH termene ble deretter kombinert med den boolske operatøren AND. Tekstord ble kombinert med MeSH-termen ved bruk av den boolske operatøren OR. Se Tabell 8 for valgte søkekombinasjoner og vedlegg 4 for søkehistorie.

Tabell 8. Søkeord PubMed

MeSH-termer	Tekstord
1. "Irritabel Bowel Syndrome" and 2. "pain, referred" and 3. "hyperalgesia or hypersensitivity" or "visceral pain"	a. Visceral hyperalgesia or b. visceral hypersensitivity or c. somatic structures.
Resultat: 77	Bestilt: 17

Swemed+

Grupped medlemmet tok utgangspunkt i søkeord og søkekombinasjoner beskrevet i søkerprofil tidligere. Søker trykket på Avancerad sökning. Emneord ble skrevet inn i MeSH-term feltet. I samme felt ble ønskede tekstord også fylt inn med markeringen .tw. etter søkeord. Søker satt igjen med et søkeresultat i form av en søkerstreng. Søker trykket så på Kombinera sökningar, hvor søker valgte søkeordene som skulle kombineres med de boolske operatøren (AND, OR,). I Swemed+ kan man ikke lagre søkehistorikken. Se Tabell 9 for valgte søkekombinasjoner.

Tabell 9. Søkeord Swemed+

MeSH-termer	Tekstord
1) "Irritable Bowel Syndrome" and 2) "pain, referred" and 3) "musculoskeletal system" and 4) "visceral hypersensitivity" or "hypersensitivity".	1) Irritable Bowel Syndrome or 2) IBS or 3) visceral pain or 4) pain or 5) referred or 6) hypersensitivity.
Resultat: 10	Bestilt: 0

3.6 Supplerende søk

For å ikke utelukke mulig relevante artikler, var det ønskelig at det blir foretatt et supplerende søk på både forfatteren, medforfatteren og referanser i alle de utvalgte artiklene som har relevans for vårt prosjekt . Dette er ikke blitt gjort tilstrekkelig på grunn av tidsrammen for oppgaven. Det er kun søkt på de referanser gruppen syntes var av interesse.

Det ble bestilt 9 artikler i det supplerende søket, hvorav 1 ble valgt ut til å besvare problemstillingen. Se Tabell 10 for oversikt.

3.7 Forelesere og veiledere

Det er foretatt innhenting av litteratur fra fagveileder, dette i form av artikler og bøker. Se Tabell10 for oversikt.

Tabell 10. Oversikt over innhentet litteratur

<p>Gruppemedlem 1 Medline Søketreff: 177 Innhentet: 23 Benyttet til fordypelse/teori: 11 Forkastet: 10 Benyttet til problemstilling: 2</p>	<p>Gruppemedlem 2 Medline Søketreff: 66 Innhentet: 8 Benyttet til fordypelse/teori: 5 Forkastet: 2 Benyttet til problemstilling: 1</p>
<p>Overlapp mellom søkene i Medline Antall: 2 Forkastet: 1 Benyttet til problemstilling: 1</p>	
<p>PubMed Søketreff: 77 Innhentet: 17 Benyttet til fordypelse/teori/bakgrunn: 11 Forkastet: 2 Benyttet til probl.stilling: 4</p>	<p>Embase Søketreff: 78 Innhentet: 5 Benyttet til fordypelse/teori/bakgrunn: 2 Forkastet: 2 Benyttet til probl.stilling: 1</p>
<p>Swemed+ Søketreff: 10 Innhentet: 0 Benyttet til fordypelse/teori/bakgrunn: 0 Forkastet: 0 Benyttet til probl.stilling: 0</p>	<p>Innhentet via referanser Innhentet: 9 Benyttet til fordypelse/teori/bakgrunn: 4 Forkastet: 4 Benyttet til probl.stilling: 1</p>
<p>Innhentet fra veileder Antall artikler: 7 Antall bøker: 1</p>	
<p>Overlapp mellom søkebasene Medline og Embase: 2 Medline og Pubmed: 3 Embase og Pubmed: 3</p>	
<p>TOTALT DATABASER</p> <p>Søketreff: 408 Innhentet: 60 Benyttet til fordypelse/teori/bakgrunn: 33 Forkastet: 20 (overlapp:1) Benyttet til probl.stilling: 6</p>	

3.8 Litteraturutvelgelse

3.8.1 Primær litteraturutvelgelse

Ved litteratursøking vil man først utføre en primær litteraturutvelgelse (50). Den primære litteraturutvelgelsen ble utført ved å bruke Hicks sine retningslinjer for kvalitetssikring (3 første spørsmålene). Artikkelens relevans ble først ble vurdert på bakgrunn av tittel, tydelig resyme og man ut ifra dette var sikker på hva den handlet om (51). Det ble ut ifra disse spørsmålene bestemt om gruppen skulle hente ned artikkelen. Vi fikk totalt 408 treff hvor 60 artikler ble bestilt (Se Tabell 10 for oversikt).

3.8.2 Sekundær litteraturutvelgelse

Artiklene som ble innhentet i den primære litteraturutvelgelsen ble deretter gjennomgått i fulltekst for analyse og kvalitetssikring. Til dette ble det benyttet retningslinjer og spørsmål 4-49 fra Hicks (51) (vedlegg 6). Disse 45 spørsmålene omhandlet innledningen, metoden, resultatene, diskusjonen, referansene og tilslutt samlede betraktninger av artikkelen. Vurderingen skjedde først og fremst på basis av metodeavsnittet, da validiteten av en artikkel bestemmes ut ifra dette (50). Hvis det ble vurdert at det var opplagte metodologiske svakheter, ble artikkelen forkastet. I følge Hicks sine retningslinjer skal innledningen inneholde en oppdatert gjennomgang av nåværende forskning på området. Den skal begrunne godt hvorfor videre forskning er nødvendig på området, og gi en entydig beskrivelse av mål og hypotese som skal bli testet (51). Metod delen skal fortelle leseren eksakt hva som er blitt gjort, slik at det er mulig å replisere forsøket, hvis ønskelig. Resultatdelen skal tydelig oppsummere hva som faktisk ble funnet i prosjektet, og eventuelt legge ved resultatet av statistiske analyser som er foretatt (51). Etter å ha arbeidet oss igjennom denne utvelgelsesprosessen satt vi igjen med 6 hovedartikler. Se Vedlegg 6 for kvalitetssikringen av hovedartiklene.

3.9 Resultater fra litteraturutvelgelsen

3.9.1 Inkluderte og ekskluderte artikler

I forskning, følger forskeren en norm om at bruk av empiriske data er underlagt bestemte regler. Det skal foretas en systematisk utvelgelse, for å unngå at data blir valgt på en måte som kan påvirke resultatene i undersøkelsen (52). Den systematiske utvelgelsen er utført på bakgrunn av artikkelens relevans og kvalitet. 15 artikler ble ekskludert på grunn av manglende relevans i forhold til tema og problemstilling, og 5 artikler ble ekskludert på grunn av manglende metodologisk kvalitet (totalt 20 artikler).

Resultatet for utvelgelse av hovedartikler ble tilslutt 6 artikler (Tabell 11), oversikt over ekskluderte/forkastede artikler ses i Tabell 12.

Tabell 11. Utvalgte hovedartikler

Tittel	Database
1) Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients (Verne et al)	Medline
2) Hypersensitivity to cutaneous thermal nociceptive stimuli in irritable bowel syndrome (Rodrigues et al)	Medline
3) Increased pain sensitivity among adults reporting irritable bowel syndrome in a large population-based study (Stabell et al)	Pubmed
4) Ischemic Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome Patients (Qiqi et al)	Pubmed
5) Viscerosomatic Facilitation in Subset of IBS Patients, an effect Mediated by N- Methyl-D-Aspartate Receptors (Verne et al)	Embase/Pubmed
6) Central and peripheral hypersensitivity in the irritable bowel syndrome (Zouh et al)	Pubmed

Tabell 12. Oversikt over ekskluderte/forkastede artikler

Tittel	Database
1) Development, plasticity and modulation of visceral afferents	Medline
2) Identification of visceral pain pathway activated by noxious colorectal distension in mice	Medline
3) Evidence for autonomic dysregulation in the Irritable bowel syndrome	Medline
4) Viscero-visceral hyperalgesia: Characterization in different clinical models	Medline
5) Cerebral response to electric stimulation of the colon and abdominal skin in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome	Medline
6) Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain	Medline
7) Subdiaphragmatic vagal afferent nerves modulate visceral pain	Medline
8) Relationships between Irritable bowel syndrome pain, skin temperature indices of autonomic dysregulation, and sensitivity to thermal cutaneous stimulation	Medline
9) Sensory stations – Part II	Medline
10) Cerebral responses to electrical stimulation of the colon and abdominal skin in healthy subjects and patients with IBS	Medline
11) Lessons Learnt from Post-Infectious IBS	Medline
12) Headache associated with visceral disorders is "parasympathetic referred pain"	Medline
13) Visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome	Pubmed
14) The immediate effects of sigmoid colon manipulation	Pubmed
15) Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome	Hentet fra referanse
16) Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome	Hentet fra referanse
17) Pain hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders	Hentet fra referanse
18) Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome	Hentet fra referanse
19) Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms	Embase
20) Identification of the visceral pain pathway activated by noxious stimuli	Embase

3.10 Kildekritikk

Kildene som er benyttet i dette prosjektet er brukt på en informert og reflektert måte, slik at det i størst mulig grad kan trekkes holdbare slutninger/konklusjoner (45). Formålet til gruppen var å finne den litteratur som inneholdt den beste evidens og relevans for å besvare valgt problemstilling (50). Tematikken rundt problemstillingen gjorde det vanskelig og utfordrende å finne et mangfold av god verifisert litteratur. I litteraturutvelgelsen har gruppe medlemmene forsøkt å velge ut forskning på bakgrunn av evidensnivå. Men på mange områder innenfor det sunnhetsfaglige felt, eksisterer det ikke studier på det høyeste nivå. Det er derfor akseptert å gå ned i evidenshierarkiet (50).

I denne oppgaven er det benyttet sekundær litteratur (fagbøker, kliniske retningslinjer, oversiktsartikler) og primær litteratur (forskningsartikler) innhentet fra medisinske databaser og fagveileder. Gruppen har også sjekket opp referanser fra andre artikler, men dette kunne blitt utført grundigere. Gruppen har etterstrebet å bruke en kildekritisk tilnærming til litteraturen som er innhentet. Dette er utført ved å blant annet bruke retningslinjer og kvalitetssikringsskjemaer systematisk igjennom hele prosessen (Vedlegg 6). Hicks sine retningslinjer er nødvendigvis ikke den beste metoden, men den er systematisk, grundig og god for en gruppe med lite erfaring. I de utvalgte hovedartikler, er ikke alle svar i Hicks sine retningslinjer besvart med et ”ja”. Gruppen har tatt dette under betraktning i forhold til hvordan dette kan påvirke resultatene i forskningsartiklene.

Punkter som har blitt gått igjennom ved vurdering av litteratur omhandlet konteksten studien har blitt generert i, og om kilden har relevans, troverdighet og representativitet. Kritikkk av metodologien kommer i kapittel 5.

3.11 Etikk

I dette prosjektet er det tatt hensyn til Helsinkideklarasjonens forskningsetiske retningslinjer (45). Helsinkideklarasjonen inneholder veiledende regler for helsepersonell som arbeider med studier som omfatter mennesker (45). Det er foretatt etiske overveielser ved litteratursøking og bearbeidelse av disse. Analysene og bearbeidelsen av artiklene er utført på en så objektiv måte som mulig, med henblikk på resultater og videreformidling av disse. Studiene som er benyttet er etisk forsvarlige. Dette har blitt sikret ved å besvare Hicks spørsmål 27 og 28 med et ”ja”.

4. Resultater

Det er utvalgt 6 hovedartikler til å besvare problemstillingen. Disse er som tidligere beskrevet kvalitetsvurdert gjennom Hicks sine retningslinjer (vedlegg 6). I Tabell 13 gis det en oversikt over utvalgte artikler. Resultatene av disse hovedartikler blir deretter presenter mer omfattende og detaljert i resterende del av kapittelet.

Resultatene fra de seks utvalgte studier, rapporterer at IBS deltakerne opplever å ha en lavere smerteterskel, toleranse og en økt sensitivitet til en eller flere typer nociseptiv stimuli, sammenlignet med en gruppe friske kontrollpersoner. De to studiene som eksperimenterte med mekanisk stimuli (artikkel 1 og 3) ga ikke en signifikant forskjell mellom IBS pasientene og kontrollgruppen.

For å undersøke om IBS pasientene har en økt smertesensitivitet i somatiske strukturer har studiene benyttet forskjellige modaliteter av nociseptive stimuli (termal, mekanisk, iskemisk og kuldestimuli). To av studiene benyttet medikamentel inhibisjon gjennom lokal bedøvelse/blokade av perifer visceral nociceptiv input, for å og reduserer visceral og sekundær kutan hyperalgesi, hos pasienter med IBS.

Tabell 13. Oversikt over hovedartikler

OVERSIKT OVER HOVEDARTIKLER	
1. Central and peripheral hypersensitivity in the irritable bowel syndrome	<ul style="list-style-type: none">• Smerteterskel og smertetoleranse ved termal, mekanisk, iskemisk og kulde stimuli.• Testene ble utført på kandidatenes høyre håndflate og fotsåle, høyre underarm og legg. Både høyre hånd og fot ble benyttet i "cold-pressor" testen.
2. Hypersensitivity to cutaneous thermal nociceptive stimuli in irritable bowel syndrome	<ul style="list-style-type: none">• Sensitivitet, smerteintensitet og smerteubehag ved termal stimuli.• Testene ble utført på kandidatenes hø. legg, høyre ventrale del av underarm og hake.
3. Increased pain sensitivity among adults reporting irritable bowel syndrome in a large population-based study	<ul style="list-style-type: none">• Smerteterskel ved termal og mekanisk stimuli, samt smerteterskel og toleranse ved kulde stimuli.• Testene ble utført på kandidatenes ventrale underarm (ikke-dominant hånd), overhuden på ringfingerneflen (ikke-dominant hånd) og hånd (dominante hånd).
4. Ischemic Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome Patients	<ul style="list-style-type: none">• Smerteterskel og smertefølelse ved iskemisk stimuli på kandidatenes høyre hånd.
5. Viscerosomatic Facilitation in Subset of IBS Patients, an effect Mediated by N- Methyl-D-Aspartate Receptors	<ul style="list-style-type: none">• Rektal distensjon og termal stimuli av kandidatens venstre legg.
6. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients	<ul style="list-style-type: none">• Rektal distensjon og termal stimuli av kandidatens høyre fot.

1. Tittel: Central and peripheral hypersensitivity in the irritable bowel syndrome
Forfatter(e): Q. Zouh, R.B. Fillingim, J. L. Riley III, W.B. Malarkey, G.N. Verne
Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2010, Pain, USA
Type studie: Kvantitativt
Studiedesign: Tverrsnittstudie

FORMÅL

Formålet med dette studie å sammenligne forskjeller i den perseptuelle responsen ved forskjellige smertefulle somatiske stimuli hos IBS pasienter sammenlignet med friske kontrollpersoner. Det ble også evaluert om det fantes forskjeller i den nevroendokrine og kardiovaskulære responsen til de forskjellige eksperimentelle stimuliene.

(Smerteterskel og smertetoleranse ved termal, mekanisk, kulde og iskemisk stimuli)

DELTAKERE

- Totalt 144 personer
- Antall som fullførte: 135 (frfall = 6 med IBS + 3 kontrollpersoner)
78 personer med IBS-D (etter Roma III) /57 kontrollpersoner
- Ikke oppgitt hvordan kandidatene er rekruttert
- Ingen forskjell i alder, kjønn, etnisitet mellom gruppene
- Alle rekrutterte IBS-pasienter hadde hatt GI-symptomer i minst 5 år. Kontrollpersoner var screenet for systemiske lidelser. Alle deltakere som testet positivt for depresjon, angst (BDI og STAI) og fibromyalgia (ACR-kriterier) ble ekskludert fra studiet.

RESULTATER

Termal smerteterskel (HPT_h) og smertetoleranse (HPT_o) ved:

- IBS pasientene rapporterte lavere HPT_h/HPT_o ved stimuli av foten. Ingen forskjell i HPT_h/HPT_o mellom gruppene ved stimuli av håndflaten. IBS pasientene demonstrerte lavere HPT_h/HPT_o i foten sammenlignet med håndflaten ($p < 0.001$).
- En gruppe av IBS pasientene (28/78, 36%) demonstrerte hypersensitivitet til termal stimuli og hadde signifikant lavere grad av HPT_h/HPT_o sammenlignet med kontrollpersonene. Det forelå ingen forskjell i forandringene i kortisol/ACTH og systolisk BT.

Mekanisk smerteterskel (PPT)

- PPT av underarm eller legg var lik mellom begge grupper. Det var ingen signifikant forskjell i PPT mellom underarm og legg i noen av gruppene. Det var heller ingen signifikante forandringer i kortisol/ACTH og systolisk BT ved PPT mellom gruppene.

Iskemisk smerteterskel (IPT_h) og smertetoleranse (IPT_o)

- IBS pasientene hadde kortere tid til både IPT_h og IPT_o, samt at det forelå en signifikant økning av systolisk BT, kortisol og ATHC hos IBS pasientene. En gruppe av IBS pasientene (31/78, 40%) viste hypersensitivitet til iskemisk smertestimuli og hadde signifikant lavere grad av IPT_h/IPT_o sammenlignet med kontrollpersoner.

”Cold pressor” smerteterskel (CPT_h) og smertetoleranse (CPT_o)

- IBS pasientene demonstrerte lavere CPT_o/CPT_h når de senket foten ned i is-vann. Det forelå ingen forskjell mellom gruppene ved nedsenkning av armen.
- Sammenligning mellom hånd og fot i is-vann viste til en signifikant likhet på gruppenivå ($p < 0.001$). Det forekom en signifikant økning av systolisk BT hos IBS pasientene.

KONKLUSJON

Funnene støtter tilstedeværelsen av somatisk hypersensitivitet induisert av termal, isemisk og kulde stimuli i en undergruppe av IBS-pasientene. Somatisk hypersensitivitet hos IBS-pasienter er somatotopisk organisert i uex, som deler viscerosomatisk konvergens med colon demonstrer den største hypersensitiviteten. Funnen støtter også en potensiell nevroendokrin og kardiovaskulær rolle i forandringer som respons til smertefull somatisk stimuli hos IBS-pasientene.

2. Tittel: Hypersensitivity to cutaneous thermal nociceptive stimuli in irritable bowel syndrome.

Forfatter(e): A.C. Rodrigues, G.N. Verne, S. Schmidt, A.P. Mauderli

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: År 2005, Pain- I.A.P., USA

Type studie: Kvantitativ studie

Studiedesign: Tverrsnittsstudie

Formål:

Sammenligner forskjeller i somatisk hyperalgesia mellom IBS- pasienter og friske kontrollpersoner.

- Fastslå om IBS-pasienter har forhøyet somatisk smerte sensitivitet
- Fastslå om sensibilisering hos IBS-pasienter følger en gradering fra nedre-øvre spinalnivå
- Fastslå om sensibilisering hos IBS-pasienter er uttalt i symptomatiske segmenter eller generalisert uten en segmental gradient

Deltakere:

- Antall rekrutterte : Ikke oppgitt
- Rekruttert: University of Florida, diverse sosiale settinger
- Antall som fullførte: 9 med diaré-IBS(9 kvinner, mean 36,3 år)
- 12 i kontroll-gruppen (12 kvinner, mean 27 år)
- Alle rekrutterte IBS-pasienter hadde hatt GI-symptomer med diaré i minst 5 år, og møtte Rome II kriterier
- Ingen av deltakerne hadde livstruende patologi eller gikk på smertestillende eller psykofarmika under studiet.
- Pasienter diagnostisert med fibromyalgi ble ekskludert fra studien

Resultat:

- IBS gruppen demonstrerte høyere sensitivitet i de tre områder som ble testet (Legg/underarm/hake) : temperaturen som var nødvendig for å nå smertegrad 10, 20 og 40% (e-VAS) var signifikant lavere ($P < 0.001$) hos IBS pasientene, sammenlignet med kontrollgruppen.
- Forskjellene mellom de to gruppene var ikke avhengig av graden av smerteintensitet som ble fremkalt, graden av sensitisering hos IBS gruppen var like nær ved terskel (10%) og ved høyere intensiteter (20 og 40%)

Konklusjon:

- IBS pasienter har en høyere somatisk smertesensitivitet ved termal stimuli, sammenlignet med friske kontrollpersoner.
- Funnene i denne studien taler til at diffus sensitisering fra smertefull visceral og somatisk stimuli, er kjennetegn for en sub-gruppe av IBS-pasienter.
- Det kan se ut til at denne mekanismen involveres på et perifert reseptor nivå.

3.Tittel: Increased pain sensitivity among adults reporting irritable bowel syndrome in a large population-based study

Forfatter(e): N. Stabell, A. Stubhaug, T. Flægstad, C.S. Nielsen

Utgivelsesår/Utgever/Sted: 2012, International Association for the Study of Pain, Norge

Type studie: Kvantitativt (tversnittsstudie)

Studiedesign: En del av et longitudinalt, populasjonsbasert helse studie (Tromsø 6)

FORMÅL

Selv om det foreligger konsistent evidens at visceral hyperalgesi er tilstede blant de fleste IBS pasienter, er det usikre data om dette også inkluderer hyperalgesi i somatiske strukturer. Og hvis dette er tilfellet, er hyperalgesien begrenset til uex eller er tilstede i hele kroppen. Formålet med dette studiet var å undersøke om IBS er assosiert med økt somatisk smerte sensitivitet i et stort populasjonsbasert utvalg. Og å undersøke om disse assosiasjoner var uavhengig av kjønn, alder, komorbide kroniske smerter og psykologiske faktorer.

DELTAKERE

- Kandidatene var voksne beboere i Tromsø kommune. Rekruttering fra tidligere undersøkelse (Tromsø 4), samt et alder-stratifisert utvalg for å inkludere nye kandidater, randomisert utvalgt fra befolkningsregisteret.
- Totalt **12 982** deltakere fullførte den 1. delen av studien (spørreundersøkelse) disse ble invitert til å delta i en medisinsk og fysisk undersøkelse.
- En del av den fysiske testen var smertesensitivitet tester: "cold pressor" test og enten smerteterskeltest ved press eller termal stimuli. 1831 individer ble ekskludert fra disse testene pga. begrenset kapasitet.
- "Cold pressor"test: 664 ble ekskludert fra pga. fysiske og psykiske funn, programvare feil og invalide data. n = **10 487**.
- "Pressure-pain threshold": 118 individer ekskludert pga. medisinske problemer eller mangel på forståelse, og 117 ekskludert post hoc pga. tekniske feil. n = **4689**.
- "Heat-pain threshold" : 261 ekskludert pga. kapasitet eller tekniske problemer, samt 40 individer ekskludert post hoc. n = **4054**.
- Alle smertetestene ble utført på overekstremitetene.
- IBS ble diagnostisert etter Roma II-kriteriene (Totalt 597 IBS pasienter av 11 361 deltakere).

RESULTATER

- IBS individer hadde redusert "cold-pressor" toleranse ($P < 0.01$), økt "cold pressor" smerteintensitet (z-score=+0.20, $P < 0.01$) og lavere termal smerteterskel (z-score=-0.20, $P < 0.01$) etter å ha justert for alder og kjønn.
- Resultatene for "pressure-pain" smerteterskel test var ikke signifikant (Mann-Whitney U test).

KONKLUSJON

Generelt var IBS individene mer smerte sensitive sammenlignet med de resterende deltakerne, uavhengig av smerte modalitet, men det var kun signifikant forskjell for termal smerteterskel, "cold-pressor" smertetoleranse tid og "cold-pressor" smerteintensitet (ikke mekanisk stimuli).

Selv om funnen ikke kan utelukke topografiske forskjeller ved hyperalgesi, kan funnen gi sikre bevis på at økt sensitivitet ikke bare er et lokalt fenomen.

4. Tittel: Ischemic Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome Patients

Forfatter(e): Q. Zouh, R.B. Fillingim, J.L Riely III, G.N. Verne

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2010, Pain Medicine, USA

Type studie: Kvantitativt

Studiedesign: Tverrsnittsstudie

FORMÅL

Det er uenighet om IBS pasienter har en økt somatisk smerte persepsjon sammenlignet med friske kontrollpersoner. Formålet med dette studiet er å evaluere tilstedeværelse av somatisk hypersensitivitet hos IBS pasienter ved hjelp av dyp somatisk smertestimuli (iskemisk smerte).

DELTAKERE

Antall:

- 27 IBS-D pasienter og 15 IBS-C pasienter (basert på Roma-III kriteriene)
Alle IBS pasienten hadde hatt symptomer i minst 5 år
- 29 friske kontrollpersoner
- Ingen forskjell i alder, kjønn og etnisitet mellom gruppene
- Ingen av deltakerne hadde livstruende patologi eller gikk på smertestillende eller psykofarmika under studiet.
- Pasienter diagnostisert med fibromyalgi og matallergi/intoleranse ble ekskludert fra studien

Rekruttering:

- Rekruttert fra samfunnet ved annonser
- Alle forsøkspersoner gjennomgikk en psykologisk test mellom 9AM og 6PM, og de ble instruert til å avholde seg fra koffein 4 timer før tesingen.
- Kvinnelige deltakere deltok under den follikulære fasen i syklusen

RESULTATER

- IBS pasienter hadde kortere tid til iskemisk smerteterskel ($F=34,606$, $p<0.001$) og smertetoleranse ($F=38,656$, $p<0.001$) i forhold til kontrollpersonene. Men gruppene hadde ingen forskjell i gradering av smerte når smertetoleranse grensen var nådd.
- IBS pasientene hadde høyere verdier på FBDSI skalaen, sammenlignet med kontrollpersonene ($p<0.001$), og den iskemisk smertetoleransen var negativt korrelert med FBDSI scoren (Functional Bowel Disorder Severity Index)
- Ble ikke funnet noen forskjell mellom de to subgruppene av IBS.

KONKLUSJON

Studiet indikerer at begge grupper av IBS pasientene er hypersensitive til iskemisk smerte relativt til kontrollpersonene. IBS pasientene rapporterer signifikant lavere terskel og toleranse ved iskemisk smerte. Den iskemiske smerteterskelen var assosiert med de kliniske symptomene.

Resultatene fra studien impliserer at det muligens foreligger en utbredt forandring i den sentrale smerte prosesseringen hos IBS pasienter, da resultatene viser til visceral hypersensitivitet ved iskemisk armsmerte. Disse funnene kan muligens vise til en dysfunksjon i systemet som styrer inhibering av smerte.

5. Tittel: Viscerosomatic Facilitation in Subset of IBS Patients, an effect Mediated by N-Methyl-D-Aspartate Receptors

Forfatter(e): G.N. Verne, D.D. Price, C.S. Callam, B. Zhang, J. Peck, Q. Zhou

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: År 2012, The American Pain Society, Elsevier Inc

Type studie: Kvantitativ studie

Studiedesign: Randomisert, dobbel-blindet overkrysningsstudie

Formål:

Sammenligner forskjeller i somatisk og visceral hypersensitivitet /hyperalgesia mellom IBS- pasienter og friske kontrollpersoner.

- Fastslå om repetitiv nociseptiv termal stimuli øker visceral hypersensitivitet .
- Fastslå om repetitiv nociseptiv rektal distensjon øker termal hypersensitivitet.
- Fastslå om økt visceral og termal smerte sensitivitet etterfulgt av repetitiv stimuli, kan reverseres ved hjelp av Dextromethorphan (en NMDA reseptor antagonist).

Deltakere:

- Antall rekrutterte :69
- Antall som fullførte: 45 med diaré-IBS(28 kvinner, 17 menn)
- 24 i kontroll-gruppen (14 kvinner og 10 Menn)
- Alle rekrutterte IBS-pasienter hadde hatt GI-symptomer med diaré i minst 5 år, og møtte Rome III kriterer
- Ingen forskjell i alder, kjønn, etnisitet mellom gruppene
- Ingen forskjell mellom gruppene ved resultat av test for depresjon og angst (BDI og STAI).

Resultat:

- En gruppe av IBS-pasientene på 67 % viste likte resultater på VAS-skala som kontrolgruppen, etter visceral og termal stimuli.
- 33 % av gruppen som var H-IBS viser tydelig høye resultater ved termal stimuli etter visceral stimuli, mot ingen økning hos resterende 67 % (N-IBS og kontroll)
- All symptomatikk ved termal stimuli, termal og visceral smertetester, rektal distensjon ble blokkert og så godt som nullstilt ved Dextromethorphan 60mg (*p<0.01)

Konklusjon:

- Funnene viser at det er tilstedeværelse av somatisk og visceral hypersensitivitet i en undergruppe av IBS-pasientene, induert av termal stimuli, termal og viscerale smertetester og rektal distensjon.
- En gjennomsnittlig økning av M-VAS som resultat av rektal distensjon, repetitiv termal og visceral stimuli. Ble nærliggende totalt blokkert ved administrasjon av Dextromethorphan, til forskjell fra placebo med ingen blokkering.
- Fremtidige studier for IBS-pasienter må til for å fastslå den etiologiske basen for abnormale NMDA reseptor mekanismer i forhold til noen IBS-pasienter. Implikasjonen av funnene kan ha en stor betydning for hvordan pasienter med IBS blir diagnostisert og behandlet.

6. Tittel: Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients

Forfatter(e): G.N.Verne, M.E. Robinson, L.Vase, D.D. Price

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: År 2003, PAIN –I.A.S.P. - Elsevier B.V

Type studie: Kvantitativ studie

Studiedesign: Dobbelt blindet overkrysningsstudie

Formål:

- Sammenligner forskjeller ved kutan og visceral sekundær hyperalgesia mellom IBS-pasienter og friske kontrollpersoner, gjennom lokal bedøvelse i rektum.
- Undersøke om lokal bedøvelse/blokade av perifer visceral nociceptiv input reduserer både visceral og sekundær kutan hyperalgesi hos pasienter med IBS.

Deltakere:

- Antall rekrutterte : 20 (alle fullførte)
- 10 med diaré-IBS (10 kvinner i alder 30 +-)
- 10 i kontroll-gruppen (10 kvinner)
- Rekruttert gjennom Gastroenterologisk klinikk på University of Florida
- Alle rekrutterte IBS-pasienter hadde hatt GI-symptomer med diaré i minst 5 år, og møtte Rome II kriterer
- Ingen forskjell i alder, kjønn, etnisitet mellom gruppene.
- Ingen av deltakerene gikk på smertestillende eller psykofarmika under studiet.
- Ikke fibromyalgia

Resultat:

- Rektal ditensjon av 35 mmHg (stadier:NH, RP og RI):P <0.05
- Termal stimuli høyre fot (47°): P <.05

Konklusjon:

- Funnene viser at lokal bedøvelse/blokkade av perifere impulser fra rektum og muligens colon reduserer visceral og sekundær kutan hyperalgesi. Disse funnene vil også støtte opp om at visceral hypersensitivitet og sekundær hyperalgesi er tilstede
- Kun hos IBS-pasienter reduserte intra-rektal bedøvelse både smerte fra rektal distensjon og termal stimuli på høyre fot (statistisk signifikant bedre effekt enn placebo, og presenterte mest effekt mellom 5-15 minutter etter behandling).
- Det er behov for større og bedre studie til grunn, for at man kan implisere data for en bedret behandling av IBS-pasienter i fremtiden

5. Diskusjon

I dette kapittelet vil det først bli foretatt en kritisk vurdering av den metodiske tilnærmingen som er benyttet. Deretter vil det bli utført en drøfting av resultatene opp mot problemstillingen og teori, hvor det vil bli gitt en mulig faglig forklaring på resultatene. Resultatene blir tilslutt drøftet opp mot hvilken klinisk relevans og betydning de kan ha for terapeuter og hvordan funnene eventuelt kan benyttes videre.

5.1 Metodediskusjon

I et litteraturstudie er det avgjørende for studiens troverdighet at forskeren har gått frem på den rette måten i valg av metode for å samle inn data, og i gjennomføringen av datainnsamlingen(47). For å styrke troverdigheten i oppgaven, er metoden som er benyttet beskrevet grundig og gjort oversiktlig. Gruppen er klar over at dette prosjektet ikke er et uttrykk for den samlede sannhet av all forskning som foreligger. Andre forskere med en annen forforståelse og metode, vil kunne oppnå et annerledes resultat. Denne studien omfatter kun analyse av seks originalartikler, og vil dermed ikke kunne trekke direkte slutninger, men observere tendenser.

Metoden i en litteraturstudie handler om å søke etter vitenskapelige originalartikler i relevante databaser (46). I dette prosjektet er det valgt å søke i de største medisinske databaser, for å innhente relevant litteratur på en best mulig måte.

Det er mulig gruppen har mistet relevant forskning, ved at det ikke er søkt i flere databaser. Ved å ha søkt i flere databaser kan det være at gruppen hadde funnet forskning, som belyser tematikken på en bedre måte. Det er heller ikke utført flere søk etter hovedsøket 15.mars, men det lagrede søket i Pubmed har blitt oppdatert automatisk en gang i uken. Gruppen har dessverre ikke mye erfaring med å søke i de medisinske databasene. Det ble benyttet hjelp fra en erfaren bibliotekar med kompetanse innenfor helse og medisin, for å prøve og kompensere for denne svakheten.

For at oppgaven skal belyse IBS, visceral hypersensitivitet og somatisk hyperalgesi, var det viktig at litteratursøkingen var grundig og av kvalitet. Formålet var å etablere en oversikt og sammenfatte forskning, som var tilgjengelig på temaet. Gruppen ser i ettertid at det kunne ha blitt brukt andre søkeord og kombinasjoner, for å innhente relevant forskning. Om gruppen hadde hatt en bedre forforståelse av temaet, ville vi hatt en grundigere forståelse av kompleksiteten rundt IBS. Det er mange av teoriene rundt dette emnet det ikke er enighet om, og det er mange potensielle faktorer som det ikke foreligger evidens på. Hvis vi hadde hatt mer kunnskap om dette, hadde søkeprosessen vært av bedre kvalitet og det hadde vært lettere å velge ut relevante artikler.

Det ble ikke benyttet de samme søkeordene i alle databasene, da de forskjellige databasene har noe forskjellig indekseringer av emneord. Gruppen valgte derfor å bruke søkeordene i de forskjellige emneordsystem, for å tilpasse seg søkebasen og dermed finne flest mulig relevante referanser (46)(47).

Gruppen har valgt å søke etter originalartikler som ikke er eldre enn 15 år. Det er mulig at gruppen har mistet relevant litteratur ved dette eksklusjonskriteriet. Men vi ville benytte forskning som var opp til dags dato, da det var dette som var et av formålene med denne oppgaven.

For å evaluere selve søket undersøkte gruppelemmene om allerede kjente artikler befant seg blant referansene. Hvis den kjente artikkelen var med, har man med stor sannsynlighet truffet de ønskede emner (46). Vi hadde før hovedsøket innhentet artikler hos veileder, som vi

fant i flere av databasene. For å ikke miste viktig og relevant forskning, ble søket i Medline utført av begge gruppemedlemmene. Dette kunne blitt gjort i alle databasene, men ble valgt bort på grunn av tidsmessige årsaker.

Gruppen kunne benyttet seg av flere kilder for å innhente kunnskap, som for eksempel faglige tidsskrifter, fagpersoner, og eventuelt søkt etter flere bøker om temaet. Gruppen kunne også vært grundigere i søkeprosessen, ved å søke på forfattere, medforfattere og referanser. Dette er ikke utført på grunn av tidsmessige årsaker. For å få en dypere og bedre forståelse av temaet, hadde det vært nyttig å benytte seg av faglige personer med erfaring innenfor IBS. Det kan være et stort mellomrom mellom forskningsartikler og hvordan virkeligheten er i praksis. Ved å ha benyttet metodetriangulering ville kvaliteten av oppgaven blitt sterkere.

Det er tatt i betraktning at gruppen kun sitter igjen med forskning som støtter vår problemstilling. Det kan være at vi ubevisst har valgt ut forskningsartikler på bakgrunn av våre forventninger. Men det skal sies at gruppen har gjennom hele prosjektet, etterstrebet objektivitet og systematisk kvalitetssikring av innhentet litteratur.

Det kan muligens være at studier med positive konklusjoner blir hyppigere publisert, enn studier som ikke viser positive korrelasjoner mellom hypotese og resultatet. Denne selektive publiseringen har vært diskutert i forskning tidligere (53).

5.2 Faglig diskusjon

IBS er en hyppig forekommen lidelse med varierende symptomatologi. Det er en heterogen lidelse, hvor det er uklart rundt de potensielle patofysiologiske mekanismene. Studiene som er utvalgt i dette prosjektet tar utgangspunkt i, at visceral hypersensitivitet er et klinisk kjennemerke for en undergruppe av IBS pasientene. Fysiologien tilsier at en forandret visceral persepsjon fra colon og rektum, kan føre til mange av symptomene IBS- pasienten opplever. Og man kan derfor anta at visceral hypersensitivitet spiller en viktig rolle i utviklingen av kronisk somatisk smerte.

Hovedtendensene

Resultatene fra de utvalgte studier tilsier at pasienter med IBS opplever å ha en lavere smerteterskel og smertetoleranse, samt en økt sensitivitet til termal, kulde og iskemisk stimuli, påført i en eksperimentell setting. Funnene viser også at lokal bedøvelse/blokade av perifere impulser fra rektum og muligens colon, reduserer visceral og sekundær kutan hyperalgesi. De to studiene som eksperimenterte med mekanisk stimuli (artikkel 1 og 3), ga ikke en signifikant forskjell mellom IBS pasientene og kontrollgruppen.

Gruppen tar i betraktning at studiene som er valgt ut i denne oppgaven kun støtter hypotesen, at det foreligger en økt sensitivitet i somatiske strukturer, via visceral hypersensitivitet. Det kan være gruppen har mistet viktige forskningsartikler under søkeprosessen, som har begrenset våre synspunkter. Det er dog flere studier som støtter resultatene i denne oppgaven, men med varierende metodologi (6)(17)(54).

De observeres også at det er mange av de samme forfatterne som forsker på dette temaet. Flere av studiene som er tatt med i denne oppgaven, er skrevet av samme forfattere. Det kan være at disse forskerne er forutinntatte på hva de ønsker å se, og dermed overser andre faktorer som kan spille inn på resultatene. Den positive siden, er at disse forskerne har fordypet seg i sitt felt, og har både erfaring med metoden og prosedyrene.

Studiens begrensninger

Det foreligger begrensninger i utforming av de forskjellige eksperimentelle metodene og ulikheter i form av egenskaper, som kan ha påvirket resultatene som fremkommer i studiene. Det er tatt hensyn til forskjellige faktorer som menstruasjonssyklus, tilstedeværelse av ekstra-intestinale symptomer på test-dag, bruk av Roma-kriteriene (II og III), forskjellige VAS-skalaer, varierende lengde på de eksperimentelle sesjonene, og lengde mellom hver sesjon. I artikkel 1 og 2 ble det ikke tatt hensyn til grad av angst og depresjon i smertemålingene. Som nevnt i teoridelen, kan disse faktorene virke forsterkende på symptomatologien pasientene opplever, og dermed ha en effekt på resultatene i forhold til overførbarhet. I følge flere studier assosieres dette hyppig med alvorlighetsgraden av smertene pasienten føler (25).

Det er benyttet forskjellige metoder i hvordan studiene rekrutterer sine deltakere. To av studiene (artikkel 5 og 6) har rekruttert deltakere som allerede er i helsesystemet, og de resterende rekrutterte fra samfunnet. Det er diskutert i tidligere studier, at IBS pasienter som selv søker hjelp, er muligens de som opplever tyngre symptomatikk (4)(5). Artikkel 4 velger derfor å hente inn deltakere fra samfunnet, ved hjelp av annonser. Men dette kan muligens også føre til seleksjons bias. Hvis det kun er de med tyngre symptomer som svarer på annonsen, vil det være samme problematikk. Dette er absolutte faktorer som spiller inne på representativitet og overførbarhet til IBS populasjonen.

Det er i flere av artiklene et meget begrenset utvalg, som også stiller oss spørsmål om studiene har en overførbarhet til virkeligheten (artikkel 2 og 6). I de samme studiene, er det heller ikke tatt hensyn til kjønn. Flere studier rapporterer at kvinner ofte oppsøker helsetjenester hyppigere, og at de rapporterer om smerter som er sterkere/tyngre og opplevelse om at de er mer plaget med smerter. Dette tas i betraktning når resultatene vurderes av gruppen. Det er usikkerhet hvorvidt slike studier kan generaliseres til alle IBS pasientene, da det er usikkerhet rundt representativiteten til utvalget. Men resultatene kan indikere, at tilstedeværelsen av økt sensitivitet i somatiske strukturer forekommer i en undergruppe av IBS pasientene. Artikkel 3 tar disse faktorene mer under betraktning i den statistiske analysen. Det er også benyttet et større utvalg, hvor det er foretatt et randomisert utvalg.

Begrensningene med studiedesignene som er valgt, er at stimuli sesjonene kun blir utført en gang (men flere repetisjoner under forsøkene). Det kan være flere aspekter og faktorer som spiller inn, som gir et positivt utfall. Det kan derfor ikke trekkes direkte slutninger, kun assosiasjoner og tendenser.

Den subjektive smertepersepsjonen gjør det også vanskelig å måle smerte. Når smerte undersøkes ved eksperimenter, påføres smerte stimuliene i kunstige kontekster. Den eksperimentelle smerten som påføres er vanligvis kort, ufarlig, forutsigbar og lett å tolerere, og ikke minst nesten ikke emosjonelt stressende, og derfor forskjellig sammenlignet med klinisk smerte (44). I artikkel 1 evalueres den nevroendokrine og kardiovaskulære responsen, samtidig som smertetestene utføres. Dette er variabler som kan være med på å styrke observasjonene under smertetestene. Studien rapporterer om en økning i både kortisol og ATCH, samt et høyere systolisk blodtrykk ved utførelse av kulde og den iskemiske smertetesten (kun iskemiske som var signifikant). Dette kan indikere at IBS pasientene opplevde disse stimuliene som mer stressende, og kan være et utslag for en sterkere smerteopplevelse. Det var ingen utslag i kontrollgruppen.

Diskusjon av resultatene

Studiene til Verne et al (2003 og 2012) (artikkel 5 og 6) støtter opp om tidligere forskning, ved at IBS pasientene opplever en økt sensitivitet ved repetitiv distensjon av rektum, og indikerer at visceral hypersensitivitet er tilstede (14)(31). Ved blokkade av perifer visceral input, opplevde en undergruppe av IBS pasientene redusert smerte ved både rektal distensjon og termal stimuli av underekstremiteten. Resultatene fra studiene indikerer at bedøvelsen reverserer visceral og sekundær kutan hyperalgesi. Studiene er utført ved å blinde både forsøkspersoner og fagpersoner. Dette kan være med på å forhindre at forventningen til utfallet påvirker resultatet. Samtidig viser resultatene i studien, at effekten av den lokale bedøvelsen var statistisk bedre enn effekten av placebo-behandlingen.

I stor grad foregår nevroanatomisk forskning med hjernen som utgangspunkt. Og man har muligens en tendens til å utelate den perifere delen av nervesystemet. Resultatene i artikkel 5 og 6 indikerer at repetitiv stimulering av rektum, øker en toveis mekanisme av sekundær hyperalgesi via viscerosomatisk fasilitering. For pasienter med IBS som ofte blir satt i sammenheng med psykisk stress og kjønn, kan disse resultatene gi både dem og behandlere en annen synsvinkel. Hvis vi ser nærmere på inhibisjon av smertesignaler og konvergeringen som skjer segmentalt, kan det foreligge muligheter for osteopatisk behandling ved hjelp av smertefysiologi og de osteopatiske konseptene.

De to studiene som eksperimenterte med mekanisk stimuli (artikkel 1 og 3), ga ikke en signifikant forskjell mellom IBS pasientene og kontrollgruppen. Den mekaniske stimuli er både utført på overekstremitet og underekstremitet. Forfatterne av disse studiene foreslår at mekanisk stimuli muligens aktiverer ikke-nociseptive mekanoreseptorer, hvor input kan bli inhibert av høyere kortikale nivåer av kronisk viscerale nociseptive input.

Andre utførte studier diskuterer om disse mekaniske stimuliene aktiverer C-nociseptorer i tilstrekkelig lang nok tid, til å vurdere om det involveres nevralt NMDA-reseptorer eller neuropeptider som substans P (6). Det er sannsynlig at disse nevralt mekanismene er veldig relevante i forhold til utbredt somatisk hyperalgesi, i smertesyndromer som IBS.

Zouh et al (2009) (artikkel 4) indikerer at mekanisk stimuli primært vekker smerte ved å aktivere kutane nociseptorer. Denne superfisielle stimuli kan være av mindre relevans for IBS populasjonen, som er karakterisert ved dyp visceral smerte (23). Studien bruker derfor iskemisk nociseptiv stimuli som eksperimentell metode. I resultatene fra tre av studiene hvor det er brukt iskemisk stimuli, opplever IBS pasientene både kortere tid til smerteterskel og toleranse, sammenlignet med kontrollgruppen. I forsøkene utført med termal og kulde stimuli viste også IBS pasientene samme resultater. Ved termal stimuli var resultatene dog kun signifikante i fot, og ikke i hånden.

Teorien tilsier at den iskemiske, termale og kulde stimuli produserer en diffus, dyp smerte som er assosiert med aktivering av en stor gruppe av C-fibre i muskulaturen, sammenlignet med andre nociseptive stimuli som primært inkluderer kutane stimuli med kortere varighet, og aktiverer en større porsjon av a-delta fibre (16).

Teorier om sekundær somatisk hyperalgesi fra viscera, støtter at sekundær hyperalgesi ofte gir en økt sensitivitet til smertefull stimuli og en senket smerteterskel. Forandringene som utspiller seg har oppstart i det muskuloskeletale lag. Kun i de tilfeller hvor det forekommer tilbakevendende og/eller forlenget visceral stimuli, kan hyperalgesien også involvere subcutis og hud (14)(44). Dette kan muligens ha en sammenheng med den varierende responsen i de forskjellige modaliteter av stimuli, da man kan lage antagelser om at forskjellige IBS individer har varierende grad av utbredelse og omfang av visceral hypersensitivitet.

Resultatene av studiene viser klare tendenser. Selv om det kan være mange faktorer som spiller inn på resultatene, viser fortsatt mange studier at det forekommer en forandret smerteperspsjon i somatiske strukturer. Hvorvidt dette kan overføres til den generelle IBS populasjonen er vanskelig å si.

Som tidligere nevnt, er IBS en heterogen lidelse. Symptomatologien er varierende mellom IBS pasientene, som kan indikere at etiologien bak også er forskjellige. I de siste tiår har flere behandlingsformer blitt utprøvd, og kun et fåtall har vist effekt (15)(27). Og man kan på bakgrunn av dette lage hypoteser om; er det derfor forskjellige undergrupper av IBS populasjonen, responderer ulikt ved forskjellige smertestimuli.

IBS og Osteopati

Oppstart av IBS er forskjellig blant dem som er rammet, symptomene er utbredte og behandlingstiltakene viser forskjellig effekt. Ut fra gjennomgang av nyere forskning, kan man tenke tanken om en sannsynlig multifaktoriell etiologi. For å nå frem med behandlingen, vil det være viktig med et helhetlig syn på behandlingsstrategiene.

Vår overordnede mål med dette prosjektet, var å innhente kunnskap om IBS og få et innblikk i faktorer som spiller inn under denne lidelsen. Spørsmålet er så, hvordan kan vi bruke våre resultater i den osteopatiske praksis, og har dette en betydning i valg av behandlingsstrategi?

Ved siden av magesmerter og forstyrret avføringsmønster, plages IBS pasientene med utbredte somatiske symptomer. Tidligere trodde man at hypersensitiviteten kun var begrenset til mage og tarm. Men nyere forsknings støtter opp om, en økt smertesensitivitet i somatiske strukturer, via visceral hypersensitivitet. Og det utforskes og diskuteres blant forskere og spesialister, om det foreligger et perifert opphav bak den sentrale sensitiviseringen.

Som det nevnes i teriodelen, blir den kroniske afferente nociseptive input fra mage og tarm muligens sensitivisert på ryggmargsnivå, som manifesterer seg ved somatotopisk overlapping med magen. Smerten blir sannsynlig delvis vedlikeholdt av perifere input fra colon/rektum. Flere av studiene som er utført har en hypotese om nettopp dette. Hypotesene går ut på at en undergruppe av IBS populasjonen, har en økt somatisk hypersensitivitet i underekstremitene, på bakgrunn av en delt viscerosomatisk konvergens med colon.

Flere av studiene i denne oppgaven (artikkel 1,3,5,6), peker i retning av at fasiliterede segmenter, muligens gjenspeiler sensitivisering av ryggmarsnevrer. Hvor dette er et resultat av afferente signaler fra viscerale eller somatiske strukturer, hos hypersensitive IBS-pasienter. Observasjonene som er utført i artikkel 5 og 6, demonstrerte at blokkade av disse input, normaliserte både visceral og somatisk hyperalgesi.

Resultatene fra artikkel 1 støtter opp om dette, da det kun var fot som ga signifikant forskjell mellom IBS deltakerne og kontrollgruppen (termal og kulde stimuli). Studien benyttet varmt vann, og ikke apparat-applikasjon ved den termale stimuli. Og man kan derfor ikke se bort ifra, at IBS pasientenes resultater er en indikasjon på sensitivitet til spatial summasjon.

Artikkel 2 og 3 derimot fikk positive resultater ved termal stimuli av hake, underarm og legg. Det kan diskuteres om denne utbredte hypersensitiviteten kun er et lokalt fenomen, eller også påvirkes at høyere sentrale mekanismer. Det er mulig at placebo og nocebo-faktorer også er vedlikeholdende faktorer. Disse fenomenene kan det muligens redegjøres for, ved at det foreligger en sammenkoblet interaksjon. Og at fenomenet dermed vedlikeholdes, av både sentrale mekanismer og en økt afferent input.

Betydningen av de nevrøle mekanismene hos pasienter med IBS, er muligens av større omfang enn tidligere belyst. Forståelsen av dette kan muligens være med på å utvikle både de diagnostiske metodene og behandlingsstrategiene.

Hvis man ser til den nevrologiske modellen i osteopatisk medisin. Betraktes innflytelsen mellom segmental fasilitering, proprioseptiv funksjon, det autonome nervesystemet og nociseptiv aktivitet, som følge av det endokrine og immunologiske systemet. Hvor hovedfokuset er det fasiliterede segmentet, og hvordan både det somatomotoriske og det viscerale (autonome) systemet relateres til hverandre (55).

Osteopatens maksimalistiske modell bygger på prinsippene om å hjelpe kroppen og adaptere tilbake, når de fysiologiske reservene er nede. Undersøkellesprosessen vektlegger mekanismer som forbinder helheten. Gjennom mekaniske forbindelser, som anatomisk kontinuitet og biomekanisk interaksjon. De nevrologiske forbindelser, som balansen og interaksjonen mellom det sympatiske og parasympatiske system, især viscerosomatisk og

somatoviscerale reflekser. Og tilslutt de sirkulatoriske forbindelser, som respirasjon og det venøse, lymfatiske og arterielle system (55). Behandlingsstrategier som ønsker å betrakte pasientene som en funksjonsenhet, og samtidig bidra til å redusere belastningsevne og/eller overbelastning, tror vi kan være med på å hjelpe IBS pasientene til en bedret hverdag. Det foreligger dessverre ikke konkluderende forskning fra oppgavens resultater eller fra Osteopatisk medisin.

5.3 Studiens relevans

En stor andel av den vestlige verden påvirkes daglig av lidelsen IBS.

Kroniske sykdommer som IBS er vanskelige. De er vanskelige å diagnostisere, og de er vanskelige å behandle. Komorbiditet med andre sykdommer er ofte et faktum. Hva kom først? Med kroniske lidelser følger ofte flere tilstander, og diagnoser fester seg på langs veien. Pasienten blir mindre vital, livskvaliteten senkes og den økonomiske kostnaden for samfunnet er betydelig. Studier og litteraturen viser til at kroniske lidelser med opphav i GI-systemet, synes å vise tegn til muskeloskeletale smerter med økt omfang jo lengre sykdomsbilde forløper. Men spørsmålene som blir stilt til denne pasientgruppen, er ofte relatert til psykologi og stress. Forskning tilsier at angst og depresjon påvirker hvordan smerten oppleves, men langvarig smerte i seg selv kan gi angst og depresjon. Diagnosen blir ofte satt for fort, og symptomatikken blir ikke grundig nok undersøkt. Pasientene havner dermed under den ”kroniske-sykdoms-paraplyen” og risikerer å bli avfeid med manglende diagnose. Spørsmålet som mulig burde stilles er: Er symptomer et resultat som følge av visceral hypersensitivitet og/eller som et resultat av en stor allostatisk belastning over tid?

IBS er kompleks og har mange variabler som spiller inn på symptomene, og hvordan lidelsen utarter seg. Som nevnt i teorien, er det også mange faktorer som kan spille inn på smertene, kronifiseringen, og uteblivelse av progresjon. Psykologiske faktorer er ofte sett på som årsak, men resultatene fra denne oppgaven kan være med på å se lidelsen fra en annen vinkel. Gruppen håper på osteopatisk forskning rundt dette temaet.

6. Konklusjon

Resultatene fra de seks utvalgte originalartikler viser tendenser til, at en undergruppe av IBS pasientene opplever en økt smertesensitivitet i somatiske struktrer, via visceral hypersensitivitet.

Dette fremkommer i opplevelse av lavere smerteterskel og smertetoleranse til en eller flere typer nociseptiv stimuli, påført i en eksperimentell setting (termal, kulde og iskemisk stimuli). De to studiene som eksperimenterte med mekanisk stimuli, ga ikke en signifikant forskjell mellom IBS pasientene og kontrollgruppen.

Referanseliste

1. Farmer AD, Aziz Q. Mechanisms of visceral pain in health and functional gastrointestinal disorders. *Scand J Pain*. 2014 Apr 1;5(2):51–60.
2. Bouin M, Meunier P, Riberdy-Poitras M, Poitras P. Pain Hypersensitivity in Patients with Functional Gastrointestinal Disorders: A Gastrointestinal-Specific Defect or a General Systemic Condition? *Dig Dis Sci*. 2001 Nov 1;46(11):2542–8.
3. Store medisinske leksikon. 2 utgave. Kunnskapsforlaget ANS; 2007. 342 p.
4. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1770–98.
5. Jones J, Boorman J, Cann P, Forbes A, Gomborone J, Heaton K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut*. 2000 Nov 1;47(suppl 2):ii1–19.
6. Price DD, Craggs JG, Zhou Q, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Widespread hyperalgesia in irritable bowel syndrome is dynamically maintained by tonic visceral impulse input and placebo/nocebo factors: evidence from human psychophysics, animal models, and neuroimaging. *NeuroImage*. 2009 Sep;47(3):995–1001.
7. Group BMJ. Irritabel tarmsyndrom [Internet]. [cited 2015 May 12]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/brosjyrer/irritabel-tarmsyndrom>
8. Aabakken L. visceral hypersensitivitet [Internet]. Store medisinske leksikon. 2014 [cited 2015 May 12]. Available from: http://sml.snl.no/visceral_hypersensitivitet
9. Hungin APS, Whorwell PJ, Tack J, Mearins F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects. 2002.
10. Smita LS, Richard Locke III G. Epidemiologi and socioeconomic impact of visceral and abdominal pain syndromes (Chapter 2). *Chronic Abdominal and Visceral Pain Theory and Practice*. 1.utg. ed. USA: Informa Healthcare, New York, London; p. 552 s.
11. Moriarty, Kieran J. Fortså irritabel tarm. 1. utg. Oslo: Exlibris AS; 2007.
12. Vandvik, Per Olav, Lydersen, Stian, Farup, Per G. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway.
13. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome [The American Physiological Society]. 2012.

14. Brierley, Stuart M., Blackshaw, Ashley L. The Neurobiology of Visceral Nociceptors (Chapter 5). Chronic Abdominal and Visceral Pain. 1. utg. USA: Informa Healthcare, New York, London; 2007. p. 552 s.
15. Blomhoff, S., Diseth, T. H., Jacobsen, M. B., Vatn, M. Irritabel tarm-syndrom – multifaktoriell lidelse hos barn og voksne. Tidsskr Den Nor Legeforening [Internet]. 2002 [cited 2015 Apr 15]; Available from: <http://tidsskriftet.no/article/540772>
16. Zhou Q, Fillingim RB, Riley III JL, Malarkey WB, Verne GN. Central and peripheral hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. PAIN®. 2010 Mar;148(3):454–61.
17. Rodrigues AC, Nicholas Verne G, Schmidt S, Mauderli AP. Hypersensitivity to cutaneous thermal nociceptive stimuli in irritable bowel syndrome. Pain. 2005 May;115(1-2):5–11.
18. Quigley, Eamonn MM. Changing face of irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2006;5 s.
19. Prystupa A, Mróz T, Wojciechowska K, Mróz K, Prystupa T, Nowicki G, et al. Clinical approach to visceral pain in irritable bowel syndrome - pathophysiology, symptoms, and treatment. Ann Agric Environ Med AAEM. 2013;Spec no. 1:8–13.
20. Doggweiler-Wiygul R. Urologic Myofascial Pain Syndromes. 2004.
21. Price DD, Zhou Q, Moshiree B, Robinson ME, Verne GN. Peripheral and Central Contributions to Hyperalgesia in Irritable Bowel Syndrome. J Pain. 2006 Aug 1;7(8):529–35.
22. Lembo T, Naliboff B, Munakata J, Fullerton S, Saba L, Tung S, et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 1999 May;94(5):1320–6.
23. Zhou Q, Fillingim RB, Riley JL, Verne GN. Ischemic hypersensitivity in irritable bowel syndrome patients. Pain Med Malden Mass. 2010 Nov;11(11):1619–27.
24. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. [Review] [217 refs]. Gastroenterology. 1994 Jul;107(1):271–93.
25. Luddi, S., Mujagic, Z., Jonkers, D., Keszthelyi, D., Hesselink, M. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome (Chapter 4). [Nederland]; 2014.
26. Stabell N, Stubhaug A, Flægstad T, Nielsen CS. Increased pain sensitivity among adults reporting irritable bowel syndrome symptoms in a large population-based study. Pain. 2013 Mar;154(3):385–92.
27. Quigley EMM. Current Concepts of the Irritable Bowel Syndrome. Scand J Gastroenterol. 2003 Jan 1;38(237):1–8.

28. Horwitz BJ, Fisher RS. The Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2001 Jun 14;344(24):1846–50.
29. Verne GN, Price DD, Callam CS, Zhang B, Peck J, Zhou Q. Viscerosomatic facilitation in a subset of IBS patients, an effect mediated by N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2012 Sep;13(9):901–9.
30. Bodemar G, Ragnarsson G. [Irritable bowel syndrome. Survey of definitions, differential diagnosis and pathogenesis]. *Läkartidningen*. 2001 Feb 14;98(7):666–71.
31. Qiqi Zhou, G. Nicholas Verne. New insights into visceral hypersensitivity—clinical implications in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(6):349.
32. Verne GN, Robinson ME, Vase L, Price DD. Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Pain*. 2003 Sep;105(1–2):223–30.
33. Coffin B, Bouhassira D, Sabaté J-M, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2004 Oct 1;53(10):1465–70.
34. Bordal, Per. *Sentralnervesystemet*. 4. Utg ed. Oslo: Universitetsforlaget; 2007.
35. Ludidi S, Mujagic Z, Jonkers D, Keszthelyi D, Hesselink M, Kruimel J, et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1104–11.
36. Vermeulen W, De Man JG, Pelckmans PA, De Winter BY. Neuroanatomy of lower gastrointestinal pain disorders. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(4):1005–20.
37. Vergnolle N. *Postinflammatory visceral sensitivity and pain mechanisms*. 2008.
38. Maria P Caldarella, Maria A Giamberardino, Flora Sacco, Giannapia Affaitati, Angelo Milano, Rosanna Lerza, et al. Sensitivity Disturbances in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Fibromyalgia. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2782.
39. Levander H. Sensory sensitization, part II: Pathophysiology in dysfunctional disorders. Understanding the inner life of the nerve pathways may explain hitherto unexplainable symptoms. *Läkartidningen*. 2003;100(18):1618–9, 1622–4.
40. Elie D. Al-Chaer, William D. Willis. *Neuroanatomy of Visceral Pain: Pathways and Processes*. Departments of Pediatrics, Neurobiology and Developmental Sciences, Center for Pain Research, College of Medicine, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, U.S.A; p. 33–8.
41. Richard J. Traub. *Spinal Mechanisms of Visceral Pain and Sensitization*. Department of Biomedical Sciences and Research Center for Neuroendocrine Influences on Pain, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland, U.S.A.;

42. Vecchiet L, Vecchiet J, Giamberardino M. Referred muscle pain: Clinical and pathophysiologic aspects. *Curr Rev Pain.* 1999;3(6):489–98.
43. Giamberardino MA. Referred muscle pain/hyperalgesia and central sensitisation. *J Rehabil Med.* 2003;(41 Suppl):85–8.
44. Arendt-Nielsen, L., Mohr Drewes, A. Experimental visceral pain. *Visceral Pain: Clinical, Pathophysiological, and Therapeutic Aspects.* 1.utg. ed. England: Oxford University Press; 2009.
45. Christoffersen, Line, Johannessen, Asbjørn, Tufte, Per Arne, Utne, Inger. *Forskningsmetode for sykepleierutdanningen.* 1. utg. Oslo: Abstrakt Forlag AS; 2015.
46. Støren I. *Bare søk! Praktisk veiledning i å skrive litteraturstudier.* 2. utg. Oslo: Cappelen Damm AS; 2013.
47. Bjørndal, Arild, Flottorp, Signe, Klovning, Atle. *Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag.* 3. utg. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2013.
48. Jørgensen T, Christensen E, Kapmann JP. *Klinisk forskningsmetode - En grundbog.* 3. utg. Danmark: Munksgaard Danmark; 2011.
49. Rob Herbert, Kåre Birger Hagen, Gro Jamtvedt, Judy Mead. *Evidensbaseret praksis.* 1. utg. Danmark: Munksgaard Danmark; 2008.
50. Bak Andersen I, Matzen P. *Evidensbaseret medicin.* 3. utg. Danmark: Gads Forlag; 2010.
51. Hicks, C.M. *Research Methods for Clinical Therapists, 5th Edition.* 5 utg. Churchill: Churchill Livingstone; 2009.
52. Dalland O. *Metode og oppgaveskriving for studenter.* 5. utg. Gyldendal akademisk; 2012. 257 p.
53. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy. *N Engl J Med.* 2008 Jan 17;358(3):252–60.
54. Verne GN, Himes NC, Robinson ME, Gopinath KS, Briggs RW, Crosson B, et al. Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2003 May;103(1–2):99–110.
55. Association AO. *Foundations of Osteopathic Medicine.* Third edition. FCA ACDF dist, editor. Philadelphia: LWW; 2010. 1472 p.

Vedlegg

Vedlegg 1: Søkehistorikk Medline (gruppemedlem 1)

Vedlegg 2: Søkehistorikk Medline (gruppemedlem 2)

Vedlegg 3: Søkehistorikk Embase

Vedlegg 4: Søkehistorikk Pubmed

Vedlegg 5: Hicks' spørsmål for vurdering av artikler

Vedlegg 6: Kvalitetssikring av artikler

Vedlegg 7: Veilederkontrakt

VEDLEGG 1

Søkehistorikk Medline (gruppemedlem 1).

Ovid® My Account [Helsebiblioteket](#) [www.helsebiblioteket.no](#) Help Logged in as Marthe Moe at Marthe Moe Logoff

Search Journals Books Multimedia **My Workspace**

My Projects | My Searches & Alerts | My eTocs | Install Toolbar

Edit Search

Search Name: Bachelor 05
Comment: Siste

Save Cancel

Set	Search Statement	Insert	Edit	Delete
1.	Irritable Bowel Syndrome/			
2.	Irritable bowel syndrome.tw.			
3.	lbs.tw.			
4.	1 or 2 or 3			
5.	hyperalgesia/ or hyperesthesia/			
6.	(hyperalgesia or hyperesthesia).tw.			
7.	Pain, Referred/			
8.	referred pain.tw.			
9.	Visceral Pain/			
10.	visceral pain.tw.			
11.	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 musculoskeletal system/ or cartilage/ or fascia/ or ligaments/ or muscles/ or tendons/ or tissues/ or connective tissue/ or elastic cartilage/ or fibrocartilage/ or hyaline cartilage/ or elastic tissue/ or granulation tissue/ or subcutaneous tissue/ or epithelium/ or epidermis/ or lymphoid tissue/ or membranes/ or nerve tissue/			
12.	(musculoskeletal system or cartilage or fascia or ligament* or muscle* or tendon* or tissue* or connective tissue* or elastic cartilage or fibrocartilage or hyalin cartilage or elastic tissue* or granulation tissue* or subcutaneous tissue* or epithelium or epidermis or lymphoid tissue* or membrane* or nerve tissue* or dermis).tw.			
13.	skin/ or dermis/			
14.	(skin or dermis).tw.			
15.	12 or 13 or 14 or 15			

Save Cancel

VEDLEGG 2

Søkehistorikk Medline (gruppemedlem 2).

BA MEDLINE #1

1. Irritable Bowel Syndrome.mp. or Irritable Bowel Syndrome/
2. Irritable Bowel Syndrome.tw.
3. lbs.mp.
4. lbs.tw.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. visceral pain.mp. or Visceral Pain/
7. visceral pain.tw.
8. referred pain.mp.
9. referred pain.tw.
10. (visceral hypersensitivity or hyperalgesia or hypersensitivity or gastrointestinal disease).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]
11. visceral hypersensitivity.tw.
12. hyperalgesia.tw.
13. hypersensitivity.tw.
14. visceral pain/ or pain, referred/
15. (visceral pain or referred visceral pain).tw.
16. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17. musculoskeletal system/ or cartilage/ or fascia/ or ligaments/ or muscles/ or tendons/ or tissues/ or connective tissue/ or elastic cartilage/ or fibrocartilage/ or hyaline cartilage/ or elastic tissue/ or granulation tissue/ or subcutaneous tissue/ or epithelium/ or epidermis/ or lymphoid tissue/ or membranes/ or nerve tissue/
18. (musculoskeletal system or cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue or elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue).tw.
19. 17 or 18
20. 5 and 16 and 19

VEDLEGG 3

Søkehistorikk Embase.

[Permanent Searches](#) | [Expert Searches](#)

Run Delete Copy

[Rename](#) [Edit](#) [Display](#) [Email Jumpstart](#)

Permanent Searches (top)

[Close](#) [Refresh](#) [Print](#) [Email](#)

BA EMBASE 1

1. Irritable Bowel Syndrome.mp.
2. Irritable Bowel Syndrome.tw.
3. lbs.mp.
4. lbs.tw.
5. 1 or 2 or 3 or 4
6. visceral pain/
7. visceral pain.tw.
8. referred pain.mp.
9. referred pain.tw.
10. visceral hypersensitivity.mp. or hyperalgesia/ or hypersensitivity/ or gastrointestinal disease/
11. visceral hypersensitivity.tw.
12. hyperalgesia.tw.
13. hypersensitivity.tw.
14. visceral pain/ or pain, referred/
15. (visceral pain or referred visceral pain).tw.
16. 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17. musculoskeletal system/ or cartilage/ or fascia/ or ligaments/ or muscles/ or tendons/ or tissues/ or connective tissue/ or elastic cartilage/ or fibrocartilage/ or hyaline cartilage/ or elastic tissue/ or granulation tissue/ or subcutaneous tissue/ or epithelium/ or epidermis/ or lymphoid tissue/ or membranes/ or nerve tissue/
18. (musculoskeletal system or cartilage or fascia or ligaments or muscles or tendons or tissues or connective tissue or elastic cartilage or fibrocartilage or hyaline cartilage or elastic tissue or granulation tissue or subcutaneous tissue or epithelium or epidermis or lymphoid tissue or membranes or nerve tissue).tw.
19. 17 or 18
20. 5 and 16 and 19

VEDLEGG 4

Søkehistorikk Pubmed.

National Institutes of Health Advanced [Help](#)

Search Details

Query Translation:

```

((((("irritable bowel syndrome"[MeSH Terms] AND "pain, referred"[MeSH Terms] AND "hyperalgesia"[MeSH Terms]) OR "hypersensitivity"[MeSH Terms] OR visceral hyperalgesia[Text Word]) OR visceral hypersensitivity[Text Word]) OR "visceral pain"[MeSH Terms] AND "somatic tissue"[Text Word]) OR "somatic structures"[Text Word]
    
```

Result:

17

Translations:

irritable bowel syndrome[MeSH Terms]	"irritable bowel syndrome"[MeSH Terms]
pain, referred[MeSH Terms]	"pain, referred"[MeSH Terms]
hyperalgesia[MeSH Terms]	"hyperalgesia"[MeSH Terms]
visceral pain[MeSH Terms]	"visceral pain"[MeSH Terms]

Database:

PubMed

User query:

```

((((("irritable bowel syndrome"[MeSH Terms] AND pain, referred[MeSH Terms] AND hyperalgesia[MeSH Terms]) OR "hypersensitivity"[MeSH Terms]) OR visceral hyperalgesia[Text Word]) OR visceral hypersensitivity[Text Word]) OR visceral pain[MeSH Terms] AND "somatic tissue"[Text Word]) OR "somatic structures"[Text Word]
    
```

You are here: [NCBI](#) > [Literature](#) > [PubMed](#) [Write to the Help Desk](#)

GETTING STARTED NCBI Education NPII Main Manual	RESOURCES Chemicals & Bioassays Data & Software	POPULAR PubMed Bookshelf	FEATURED Genetic Testing Registry DishNet Health	NCBI INFORMATION About NCBI Research at NCBI
--	--	---	---	---

VEDLEGG 5 (side 1 av 2)

Hicks' spørsmål for vurdering av artikler.

Tittel:

1. Is the title clear and succinct statement of research study

Abstract:

2. Does the abstract provide a clear statement of the aim, methods, results and and conclusion/implications of the study?
3. After reading the abstract, are you clear in your mind about the nature of the study?

Introduction:

4. Is there an adequate description of the general context for the study?
5. Is the literature review thorough, relevant, recent and properly used to provide a structured argument leading to the reason for conduction the reported piece of research?
6. Is the hypothesis (if appropriate) clearly stated, and the predicted relationship between the variables apparent?
7. If the research does not test the hypothesis, are the aims of the study clear?
8. Are the aims or hypothesis useful to clinical therapy?
9. Is the project likely to be of value to clinical therapy?

Method:

10. Has the design of the study been properly described?
11. Has the researcher made it clear why this design was chosen?
12. Is the design appropriate for the aims/hypothesis stated in the introduction?
13. Are sources of error acknowledged and controlled?
14. Is the sample suitable? Of an appropriate size? Fully described? Properly selected?
15. Where any sources of bias or error evident in the sample and/or in the process by which they were chosen?
16. Would this impact upon the study's outcome?
17. Was any mechanical apparatus used in the study and, if so, was it properly described?
18. Were any other materials used, such as questionnaires, score sheets, attitude scales, etc.?
19. Were these described fully and /or included in the appendix, if appropriate?
20. Were any questionnaires or scales which were used, properly constructed and adequately tested before using them in the study? Were they suitable for their purpose?
21. Is the description of what was done absolutely clear?
22. Does it state the order in which things were done?
23. Does it provide a verbatim report of any instructions? Were the instructions clear?
24. Were the sources of the error dealt with appropriately?
25. Was the method of data collection clearly described and appropriate?
26. Were the data a suitable measure of the dependent variable (if the study tested an hypothesis) or of the information required by the survey's aims?
27. Were the subjects treated well, their rights and confidentiality protected?
28. Was the study ethical?
29. Could you repeat this study to the letter if it was considered necessary?

VEDLEGG 5 (side 2 av 2)

Results:

30. Are the graphs (if provided) clear, self-explanatory and useful?
31. Are the tables (if used) clearly labelled and constructed and with an obvious relevance to the study?
32. Are the statistical test used the correct ones for the project's design?
33. Is the selected level of significance appropriate for the topic area?
34. Is the p value clearly stated and correct for the hypothesis as stated (i.e. one-or two-tailed)?

Discussion:

35. Are the results and conclusions clearly stated?
36. Are they related to other studies in the area, thereby putting them into a broader research framework?
37. Is a cogent theoretical explanation for the findings provided?
38. Are the results interpreted fully and correctly, or selectively and/or extravagantly?
39. Are any flaws in the study's design highlighted, together with recommendations for improvement?
40. Are the results interpreted with these limitations in mind?
41. Are any practical ramifications of the results discussed?
42. Do any ideas for future projects emerge?

References:

43. Is every article, study, research report and book quoted in the reference section?
44. Does the reference give all the required information?

Overall considerations:

45. Was the project a worthwhile one, contributing to the knowledge base of clinical therapy?
46. Was it clearly written, so that the content was easily accessible to the reader?
47. Is the report scientific and objective both in the way in which it was conducted as well as the way in which it was analysed and written up?
48. Is the article devoid of jargon?
49. Has the research project advanced clinical therapy in any way?

VEDLEGG 6 (siden 1 av 3)

Kvalitetssikring av artikler

1. Tittel: **Central and peripheral hypersensitivity in the irritable bowel syndrome**

Forfatter(e): Q. Zouh, R.B. Filligim, J. L. Riley III, W.B. Malarkey, G.N. Verne

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2010, Pain, USA

Type studie: Kvantitativt

Studiedesign: Tverrsnittstudie

Database: Pubmed

HICK'S SPØRSMÅL FOR KVALITETSSIKRING AV ARTIKLER

Totalt ja: 43

Total nei: 4

Totalt vet ikke: 2

1. Tittel/abstrak/resyme	1:ja 2:ja 3:ja
2. Innledning	4:ja 5:ja 6:ja 7:ja 8:ja 9:ja
3. Metode	10:ja 11:nei 12:ja 13:ja 14:ja og vet ikke 15:ja 16:ja 17:ja 18:ja 19:ja 20:ja 21:ja 22:vet ikke 23:ja 24: 25:ja 26:ja 27:ja 28:ja 29:ja
4. Resultater	30:ja 31:ja 32:ja 33:ja 34:ja
5. Diskusjon	35:ja 36:ja 37:ja 38:ja 39:nei 40:nei 41:nei 42:ja
6. Referanser	43:ja 44:ja
7. Overordnede overveielser	45:ja 46:ja 47:ja 48:ja 49:ja

2. Tittel: **Hypersensitivity to cutaneous thermal nociceptive stimuli in irritable bowel syndrome.**

Forfatter(e): A.C. Rodrigues, G.N. Verne, S. Schmidt, A.P. Mauderli

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2005, Pain- I.A.P, USA

Type studie: Kvantitativ studie

Studiedesign: Tverrsnittstudie

Database: Medline

HICK'S SPØRSMÅL FOR KVALITETSSIKRING AV ARTIKLER

Totalt ja: 49

Total nei: 0

Totalt vet ikke: 0

1. Tittel/abstrak/resyme	1:Ja 2:Ja 3:Ja
2. Innledning	4:ja 5:ja 6:ja 7:ja 8:ja 9:ja
3. Metode	10:ja 11:ja 12:ja 13:ja 14:ja 15:ja 16:ja 17:ja 18:ja 19:ja 20:ja 21:ja 22:ja 23:nei 24:ja 25:ja 26:ja 27:ja 28:ja 29:ja
4. Resultater	30:ja 31:ja 32:ja 33:ja 34:ja
5. Diskusjon	35:ja 36:ja 37:ja 38:ja 39:ja 40: 41:ja 42:ja
6. Referanser	43:ja 44:ja
7. Overordnede overveielser	45:ja 46:ja 47:ja 48:ja 49:ja

VEDLEGG 6 (siden 2 av 3)

3. Tittel: **Increased pain sensitivity among adults reporting irritable bowel syndrome in a large population-based study**

Forfatter(e): N. Stabell, A. Stubhaug, T. Flægstad, C.S. Nielsen

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2012, International Association for the Study of Pain, Norge

Type studie: Kvantitativt (tversnittsstudie)

Studiedesign: En del av et longitudinalt, populasjonsbasert helse studie (Tromsø 6)

Database: Pubmed

HICK'S SPØRSMÅL FOR KVALITETSSIKRING AV ARTIKLER

Totalt ja: 48

Total nei: 1

Totalt vet ikke: 0

1. Tittel/abstrak/resyme	1:ja 2:ja 3:ja
2. Innledning	4:ja 5:ja 6:ja 7:ja 8:ja 9:ja
3. Metode	10:ja 11:nei 12:ja 13:ja 14:ja 15:ja 16:ja 17:ja 18:ja 19:ja 20:ja 21:ja 22:ja 23:ja 24:ja 25:ja 26:ja 27:ja 28:ja 29: ja
4. Resultater	30:ja 31:ja 32:ja 33:ja 34:ja
5. Diskusjon	35:ja 36:ja 37:ja 38:ja 39:ja 40:ja 41:ja 42:ja
6. Referanser	43:ja 44:ja
7. Overordnede overveielser	45:ja 46:ja 47:ja 48:ja 49:ja

4. Tittel: **Ischemic Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome Patients**

Forfatter(e): Q. Zouh, R.B. Fillingim, J.L Riely III, G.N. Verne

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2010, Pain Medicine, USA

Type studie: Kvantitativt

Studiedesign: Tversnittsstudie

Database: Pubmed

HICK'S SPØRSMÅL FOR KVALITETSSIKRING AV ARTIKLER

Totalt ja: 44

Total nei: 2

Totalt vet ikke: 3

1. Tittel/abstrak/resyme	1:ja 2:ja 3:ja
2. Innledning	4:ja 5:ja 6:ja 7:ja 8:ja 9:ja
3. Metode	10:ja 11:nei 12:ja 13:ja 14:vet ikke 15:nei 16:vet ikke 17:ja 18:ja 19:ja 20:ja 21:ja 22:vet ikke 23:ja 24:vet ikke 25:ja 26:ja 27:ja 28:ja 29:ja
4. Resultater	30:ja 31:ja 32:ja 33:ja 34:ja
5. Diskusjon	35:ja 36:ja 37:ja 38:ja 39:ja 40:ja 41:ja 42:ja
6. Referanser	43:ja 44:ja
7. Overordnede overveielser	45:ja 46:jaja 47:ja 48:ja 49:ja

VEDLEGG 6 (siden 3 av 3)

5. Tittel: **Viscerosomatic Facilitation in a Subset of IBS Patients, an effect Mediated by N-Methyl-D-Aspartate Receptors**

Forfatter(e): G.N. Verne, D.D Price, C.S. Callam, B. Zhang, J. Peck, Q. Zhou

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2012, Journal of pain, Elsevier Inc

Type studie: Kvantitativ studie

Studiedesign: Randomisert, dobbel-blindet overkrysningsstudie

Database: Embase /Pubmed

HICK'S SPØRSMÅL FOR KVALITETSSIKRING AV ARTIKLER

Totalt ja: 46

Total nei: 3

Totalt vet ikke:

1. Tittel/abstrak/resyme	1:Ja 2:Ja 3:Ja
2. Innledning	4:ja 5:ja 6:ja 7:ja 8:ja 9:ja
3. Metode	10:ja 11:ja 12:ja 13:ja 14:ja 15:ja 16:ja 17:ja 18:ja 19:ja 20:ja 21:ja 22:ja 23:ja 24:ja 25:ja 26:ja 27:ja 28:ja 29:ja
4. Resultater	30:ja 31:ja 32:ja 33:ja 34:ja
5. Diskusjon	35:ja 36:ja 37:ja 38:ja 39:nei 40:nei 41:nei 42:ja
6. Referanser	43:ja 44:ja
7. Overordnede overveielser	45:ja 46:ja 47:ja 48:ja 49:ja

6. Tittel: **Reversal of visceral and cutaneous hyperalgesia by local rectal anesthesia in irritable bowel syndrome (IBS) patients**

Forfatter(e): G.N. Verne, M.E. Robinson, L.Vase, D.D. Price

Utgivelsesår/Utgiver/Sted: 2003, International association for the study of pain, Elsevier B.V

Type studie: Kvantitativ studie

Studiedesign: Dobbelt blindet overkrysningsstudie

Database: Medline

HICK'S SPØRSMÅL FOR KVALITETSSIKRING AV ARTIKLER

Totalt ja: 47

Total nei: 2

Totalt vet ikke: 0

1. Tittel/abstrak/resyme	1:Ja 2:Ja 3:Ja
2. Innledning	4:ja 5:ja 6:ja 7:ja 8:ja 9:ja
3. Metode	10:ja 11:ja 12:ja 13:ja 14:ja 15:nei 16:nei 17:ja 18:ja 19:ja 20:ja 21:ja 22:ja 23:ja 24:ja 25:ja 26:ja 27:ja 28:ja 29:ja
4. Resultater	30:ja 31:ja 32:ja 33:ja 34:ja
5. Diskusjon	35:ja 36:ja 37:ja 38:ja 39:ja 40:ja 41:ja 42:ja
6. Referanser	43:ja 44:ja
7. Overordnede overveielser	45:ja 46:ja 47:ja 48:ja 49:ja

VEDLEGG 7

Veiledningskontrakt



Revidert 24.06.14 UUV-sak 71/14

Vedlegg

Vedlegg 1: Veiledningskontrakt for bacheloroppgaven

Bacheloroppgaven skal være et selvstendig arbeid evt. i gruppe (to studenter) gjennomført under veiledning. Det betyr at det er studenten(e) som er ansvarlig for oppgavens innhold og kvalitet.

Studenten(e) må forholde seg til de frister som er lagt i forhold til fremdrift av bacheloroppgaven. Frist for innlevering av skriftlig materiale til gjennomlesning avtales med veileder.

Kontrakten gjelder følgende forhold:

Studenten(e) har ansvar for å:

- ta kontakt med veileder
- avklare med veileder bruken av de obligatoriske veiledningstimene
- møte til obligatorisk veiledning
- bestille veiledningstimer og levere inn veiledningsskjema til veileder
- drive arbeidet fremover
- overholde frister for innlevering

Studenten(e) skal søke avtale med sin oppnevnte veileder:

- tidlig i arbeidet med avgrensning av problemstilling
- for å underskrive veilederkontrakt
- for å få godkjenning av metoden for oppgaven
- for å få faglig veiledning knyttet til argumentasjonen under utvikling av oppgaven

Av dette følger at veiledning bare kan gis på grunnlag av innsendt skriftlig materiale. Hver student/studentgruppe har tilgang til fem timer veiledning. Til sammen to veiledningstimer er obligatorisk. Studenter som ikke møter til obligatorisk veiledning kan ikke framstille seg til eksamen.

Underskrifter:

Dato: 7/5-2015

Student(er):

...HANNE SINE BJØRKKJON.G..... -

...MARTHE CHRISTENSEN M.O.E. -

Veileder: ...CHRISTIAN FOSSUM..... -

Hanne sine Bjørkjøn
Marthe Christensen Moe
Christian Fossum

Senest fem virkedager før innlevering av bacheloroppgaven er veileder ansvarlig for å melde til eksamenskontoret studenter som ikke har møtt til veiledning.