

Timo Vehviläinen

Lämpökipustimulaation käyttö ihmisillä — menetelmiä ja rajoituksia

Sähkötekniikan korkeakoulu

Kandidaatintyö

Espoo 10.12.2014

Vastuupettaja:

Markus Turunen

Työn ohjaaja:

Jaakko Kauramäki

Esipuhe

Haluan kiittää vastuuopettajaa Markus Turusta ja ohjaajaani Jaakko Kauramäkeä hyvästä ohjauksesta.

Otaniemi, 10.12.2014

Timo T. Vehviläinen

Tekijä: Timo Vehviläinen		
Työn nimi: Lämpökipustimulaation käyttö ihmisillä — menetelmiä ja rajoituksia		
Päivämäärä: 10.12.2014	Kieli: Suomi	Sivumäärä: 5+16
Koulutusohjelma: Bioinformaatioteknologia		
Vastuuopettaja: Markus Turunen		
Työn ohjaaja: Jaakko Kauramäki		
<p>Lämpökipua on tutkittu vuosisadan saatossa monin eri menetelmin, ja tutkitaan yhä. Ihmiskivun – erityisesti lämpökivun – mekanismi tunnetaan jo hyvin, kiitos aikaisemmin tehtyjen tutkimusten. Mutta uusia menetelmiä kehitetään yhä, ja jokainen niistä tarjoaa eri lähestymistapoja syvempien yksityiskohtien selvittämiseen. Oli kyseessä aivotutkimus tai kaupallisten tuotteiden pohjatutkimus, lämpökipustimulaatiolle on vielä paljon käyttöä. Erityisesti aivokuvantamisen ja kipustimulaation yhdistelmällä pyrimme oppimaan uutta ihmisen keskushermoston toiminnasta.</p> <p>Lämpökipu eroaa ominaisuuksiltaan ratkaisevasti muunlaisesta kivusta, minkä takia sitä on syytä tutkia erikseen. Tässä työssä on eroteltu ja vertailtu joitakin suosituimpia lämpökipustimulaation menetelmiä. Peltier-elementit tarjoavat hyvin tarkkaa stimulaation ajallista suunnittelua, mutta laser-pohjaiset menetelmät ovat paikan suhteen tarkempia. Kapsaisiinituotteet taas soveltuvat parhaiten pitkän aikavälin tutkimuksiin.</p> <p>Erityisen tarkka selvitys on tehty MSA Thermotest -lämpökipustimulaattorin aikatarkkuudesta. Stimulaattorilla on kerätty koehenkilöiden avulla tuotettua aineistoa, joka on koottu ja analysoitu. Tulokset osoittavat, että tämä Peltier-elementtiä käyttävä laite soveltuu parhaiten vain lämpökipustimulaation tuottamiseen. Vaikka laite pystyy tuottamaan myös kylmäkipua, sen aikatarkkuus kärsi kokeissa hyvin paljon.</p>		
Avainsanat: Lämpökipustimulaatio, menetelmät, rajoitukset, Peltier, QST, MSA Thermotest		

Author: Timo Vehviläinen

Title: The use of heat pain stimulation with humans - methods and limitations

Date: 10.12.2014

Language: Finnish

Number of pages: 5+16

Degree programme: Bioinformaatioteknologia

Supervisor: Markus Turunen

Advisor: Jaakko Kauramäki

Heat pain continues to be a subject of interest and research, even after centuries. Thanks to earlier research, the mechanisms of human pain are relatively well established. But new methods of investigation are still being developed, each of them looking at the problem from a slightly different angle. There is still use for heat pain research, whether it be in brain studies or commercial painkillers. We continue to try and learn new information about the central nervous system, especially with the combination of brain imaging and pain stimulation.

Heat pain has distinguishable properties, which separate it from other modes of pain and justify targeted research towards it. In this paper, some of the most popular methods for heat pain stimulation are presented and compared. While Peltier-thermodes offer very precise temporal control of the stimulation, laser-based methods are spatially more accurate. Capsaisin products on the other hand are best suited for long-term studies.

A more rigorous study was done on a Somedic MSA Thermotest device, testing its temporal accuracy. Data were gathered with experiments done on live subjects, which was later compiled and analyzed. The results imply that the device is best suited only for heat pain stimulation. Although the device is capable of producing cold pain stimulation as well, temperature slopes are highly compromised in experiments with high velocities.

Keywords: heat pain stimulation, methods, limitations, Peltier, QST, MSA Thermotest

Sisällysluettelo

Esipuhe	ii
Tiivistelmä	iii
Tiivistelmä (englanniksi)	iv
Sisällysluettelo	v
1 Johdanto	1
2 Kivun toimintamekanismi	2
2.1 Lämpökipu verrattuna muihin kiputyyppeihin	2
3 Lämpökivun tutkimiseen käytettyjä tutkimusmenetelmiä	4
3.1 QST-menetelmä	4
3.2 Peltier-elementit	4
3.3 Laser- ja muu valostimulaatio	5
3.4 Kemiallinen lämpöstimulaatio	5
3.5 Lämmin vesi	6
4 Tutkimusaineisto ja -menetelmät (MSA Thermotest)	7
4.1 Laitteisto	7
4.2 Menetelmät	7
4.3 Tulokset	8
4.4 Johtopäätös	13
5 Yhteenveto	14
Viitteet	15

1 Johdanto

Kivun tunnetta ja sen mekanismeja on tutkittu jo hyvin pitkään monien eri tieteenalojen tahoilta. Aihetta ovat tarkastelleet niin psykologian, biologian kuin lääketieteen alan tutkijat. Informatiivisimmat tutkimukset suoritettiin aluksi vain eläinkokeilla, sillä ihmiskokeita ovat rajoittaneet eettisesti hankalat esteet. Viime vuosikymmenien saatossa on käyttöön kuitenkin ilmaantunut uusia ei-invasiivisia tapoja mitata ihmishermostoa kivun tuntemisen aikana niin kvantitatiivisesti kuin kvalitatiivisestikin. Tällaisia laitteita ovat esimerkiksi magnetoenkefalografia, elektroenkefalografia sekä funktionaalinen magneettiresonanssikuvaus. Nämä uudet menetelmät tuovat arvokasta lisätietoa subjektiivisen kyselyaineiston rinnalle, joka on aiemmin ollut ainoa käytettävissä oleva tutkimustieto.

Vaikka kivusta on tehty paljon tutkimusta, siihen liittyy erityisesti psykofysiologian alalta silti vielä paljon huonosti mitattavia tekijöitä. Tiedetään esimerkiksi, että kivun määrä riippuu paljon siitä, kuinka paljon keskitymme kokemaamme kipustimulaatioon [1]. Näistä tutkimustuloksista ei kuitenkaan ole olemassa numeerista aineistoa, joten tutkimustulokset perustuvat pitkälti koehenkilöiden sanallisiin arvioihin. Tällöin ylimääräiset tekijät, kuten koehenkilön keskittyminen ja kipukynnys, vaikuttavat tuloksiin huomattavasti.

Uusista tutkimusmenetelmistä huolimatta kivun ja kipukynnysten arviointiin käytetään edelleen paljon subjektiivista arviointia. Tästä syystä uusille ja tarkemmille menetelmille hermoratatoiminnan mittaamisessa on yhä kysyntää.

Tämän kandidaatintyön tarkoituksena on selvittää erilaisten kivunmittausmenetelmien käyttöä ja tuloksia viime vuosikymmenten ajalta. Selvityksen kohteeksi on rajattu erityisesti lämpökivun mittaamista käyttävät tutkimukset, vaikka myös muita modaaliteetteja mainitaan. Työssä eritellään eri metodien toimintaperiaatteet, käyttötarkoitukset, tulokset sekä rajoitukset. Lähemmän tarkastelun kohteina ovat QST-menetelmä sekä Peltier-elementit ja laserstimulaatio.

Kontekstin ymmärtämisen avuksi käydään läpi myös terveen ihmiskehon kipumekanismien toiminta sekä kipumekanismiin liittyvät hermoradat. Tarkastelussa otetaan huomioon vain ihon kipureseptoreita mittaavat tutkimukset. Vaikkakin lämpökipustimulaatiota käytetään paljon kliinisissä tutkimuksissa ihon herkkyyttä selvittäessä, on tämän opinnäytetyön aihe rajattu käsittelemään terveitä ihmisiä tutkivia kokeita. Tällaisia kokeita suoritettaessa tutkitaan useimmiten kipua lieventävien lääkkeiden vaikutusta tai hermoratojen toiminnan yksityiskohtia.

Lisäksi työhön kuuluu kokeellinen osuus, jossa on testattu tietyn nestejäähdytettyä Peltier-elementtiä käyttävän lämpökipustimulaattorin (SOMEDIC Modular Sensory Analyzer SENSELab Thermotest 6.52) toimintaa ja mekaanisia rajoituksia. Kokeita suoritettiin itse tehdyllä tietokonealgoritmilla, joka sääteli laitteen toimintaa.

2 Kivun toimintamekanismi

Kipureseptoreita esiintyy joka puolella ihmisruumista: luissa, lihaksissa ja erityisen paljon ihossa orvaskeden ja verinahan alla. Reseptorien määrä, tiheys ja kipukynnys vaihtelee suuresti ruumiinosan mukaan [2]. Esimerkiksi karvattomalla iholla on todettu olevan keskimäärin suurempi kipukynnys kylmäkipuun kuin iholla, josta kasvaa karvaa [3]. Ihon kipureseptorit jaetaan kolmeen eri tyyppiin riippuen siitä, mitä kivun modaliteettia ne havaitsevat: mekaaniset, kemialliset, ja lämpökipureseptorit. Mekaanisen kivun reseptorit havaitsevat painetta tai ihon venymistä. Kemialliset kipureseptorit reagoivat sekä kehon sisäisiin (esimerkiksi tulehduksessa) että kehon ulkopuolisiin kemikaaleihin kuten happoihin. Lämpökipureseptorit jakautuvat äärimmäisen kylmissä ja kuumissa lämpötiloissa aktivoituviin tyyppeihin.

Kivun tunne välittyy ihon kipureseptoreista hermosäikeitä pitkin keskushermostoon. Kivun tuntemiseen liittyviä hermosäikeitä on kahta erilaista. C-säikeitä kutsutaan polymodaalisiksi, koska ne reagoivat kaikkien kolmen eri modaliteetin kipusignaaleihin. Niiden välittämän signaalit ovat hitaita (alle 1 m/s) ja tuottavat jälkikipua, joka esiintyy tylpän oloisena laajalla alueella. Loukkaantumiseen, tulehtumiseen tai sairauteen liittyvät pitkäaikaiset kivut välittyvät C-hermosäikeitä pitkin. Myeliini-päälysteiset $A\delta$ -säikeet aktivoituvat lämpö- ja mekaanisesta kivusta. Ne kuljettavat signaalin keskushermostoon nopeammin (jopa yli 10 m/s) ja ovat paikan suhteen tarkempia kuin C-säikeet. $A\delta$ -säikeiden ensisijainen tehtävä on varoittaa pian tapahtuvasta kudosvauriosta.[4]

Kipusignaali kulkee hermosäikeistä keskushermostoon, jota pitkin se lopulta päätyy aivoihin. Aivoissa signaali kulkee synapsien kautta talamukseen, ja sieltä eri osiin aivoja. Kivusta viestivät signaalit päätyvät ensisijaisesti tuntoaivokuorelle, sekä mahdollisesti otsalohkoon ja limbiseen järjestelmään.[5] Tuntoaivokuorelle saapuva signaali tuottaa aistimuksen tunteen. Otsalohkossa käsitellään tuntemuksen tuottamia ajatuksia ja aivojen limbisessä osassa syntyy aistimukseen liittyviä tunteita. Yksi nykypäiväisen kipustimulaatiotutkimuksen tavoitteita on yhdessä aivokuvantamismenetelmien kanssa yhä tarkentaa ymmärrystämme aivojen signaalien toiminnasta.

2.1 Lämpökipu verrattuna muihin kiputyyppeihin

Monet eri tutkimukset ovat yrittäneet määritellä ja luokitella erilaiselta tuntuvia kipuaistimuksia. Kiputyypeistä on olemassa erilaisia listauksia tutkimuksesta riippuen, mutta useimmat tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että kipua on olemassa useampaa eri tyyppiä. Useimmissa tutkimuksissa tunnistetaan ainakin neljä erilaista kivun tyyppiä: paine-, lämpö-, kylmä-, ja sähköstimulaatio. Näiden moodien tutkimustuloksissa on paljastunut ominaisuuksia, jotka eivät korreloi suuresti keskenään, joten niitä käsitellään toisistaan erillisinä tuntemuksina. [6]

Lämpökipu eroaa muista kiputyypeistä muutamalla eri tavalla. Yksi tärkeimmistä eroista on lämpökivun ajallinen ja avaruudellinen summautuminen. Ajallinen sum-

mautuminen tarkoittaa, että kun iho altistetaan useille yhtä voimakkailla lämpöstimulaatioille, kivun tuntemus voimistuu entisestään jos stimulaatiot tehdään tarpeeksi nopeasti toistensa jälkeen. Ilmiö johtuu siitä, että lämpö poistuu ihokudoksesta suhteellisen hitaasti. Sitä poistuu lämpösäteilynä ilmaan sekä verenkiertoon, mutta ihokudoksen eristävyys takia se leviää huonosti ympäröivään kudokseen, joten lämpökipureseptorit lähettävät jatkuvasti signaalia $A\delta$ - ja ajan myötä myös C-säikeitä pitkin. Kun samaa kipusignaalia on lähetetty yhtämittaisesti tarpeeksi kauan, aivojen havaitsema kivun tunne voimistuu. Avaruudellinen summautuminen on ilmiö, jossa sama lämpöstimulaatio koetaan voimakkaampana, jos se kohdistetaan suuremmalle ihoalueelle. Yksi selitys tälle on, että useamman kipureseptorin laukeaminen aiheuttaa suuremman kivun tunteen. Kuitenkaan summautumisen täydellisestä mekanismista ei olla yksimielisiä. Summautumista ei esiinny muissa kivun tyypeissä, ja sen ominaisuudet vaihtelevat myös hieman erilaisten lämpöstimulaatiometodien välillä.

Lämpökipu aiheuttaa myös rakenteellista muutosta ihossa. Ihon sisältämä kollageeni kutistuu molekyylitasolla korkeissa lämpötiloissa, mikä aiheuttaa lämpöstimuloidun ihon käpertymistä ja ympäröivän ihon venymistä. Ihon rakenne vaihtelee suuresti eri puolella kehoa. Paksummissa ihon alueilla ja suurten rasvakudosten ympärillä on tyypillisesti vähemmän hermopäätteitä. Tällöin näillä alueilla ei tapahdu yhtä voimakasta summautumista, ja tavallinenkin kipukynnys saattaa olla korkeampi.[7]

Lämpökipuun liittyy myös joitakin tuntoaistin illuusioita, joita ei esiinny muissa kiputyypeissä. Yksi näistä on niin kutsuttu lämpögrilli-efekti. Illuusio tapahtuu, kun ihoalue altistetaan vierekkäin ja tiheään asetelluille kivuttomille lämmin- ja kylmästimulaatioille. Koehenkilö kokee tämän yhdistelmän kuumana kipuna, vaikka stimulaatiot eivät erillään aiheutakaan kiputuntemusta. Kivun tunne kasvaa suoraan verrannollisesti lämpimien ja viileiden alueiden lämpötilojen erotuksen suuruuteen [8]. Tämän johtuu siitä, että hermostotasolla kuumakipu aiheutuu sekä lämmin- että kylmäreseptorien aktivaatiosta [9].

Toinen ehkä lämpögrilli-efektiin kytkeytynyt ilmiö on paradoksaalinen lämpökipu. Tämä lämpökipuilluusio aiheutuu osalle väestöstä, kun he kokevat tasaista tai tasaisesti voimistuvaa kylmästimulaatiota. Tämä illuusio tapahtuu tutkimusten mukaan noin 10 – 12 %:lle väestöstä [10]. Illuusion on todettu myös voimistuvan, kun lämpötilan muutosnopeutta kasvatetaan tai jos ihoaluetta lämmitetään etukäteen [11]. Tämän luullaan aiheutuvan siitä, että kylmästimulaatio aktivoi kylmäkipureseptorien lisäksi multimodaalisia kipureseptoreita.

3 Lämpökivun tutkimiseen käytettyjä tutkimusmenetelmiä

Koska lämpökipututkimuksella on monia hyödyllisiä käyttökohteita, sitä on tutkittu sekä elävällä että kuolleella iholla jo 1860-luvulta alkaen [7]. Sen jälkeen on kehitetty useita eri menetelmiä kivun testaamiseen ja arvottamiseen. Tämän osion tarkoituksena on esitellä ja vertailla muutamia suosituimpia menetelmiä.

3.1 QST-menetelmä

Uusien kuvantamismenetelmien kuten fMRI:n ja PET:n myötä on tullut mahdolliseksi tehdä paremmin määriteltyjä ja yksityiskohtaisempia tutkimuksia kivusta. Aiemmin käytössä oli lähinnä bedside-tutkimus, jossa tutkija tai klinikko altistaa koehenkilön ihon erilaisille ärsykeille, käyttäen esimerkiksi viileitä metallilevyjä tai karheita harjaksia. Tämä metodi on käytössä vieläkin kliinisissä tarkoituksissa.

Tarkempien tuloksia varten kehitettiin paremmin standardisoitu metodiikka, jota nykyään kutsutaan nimellä Quantitative Sensory Testing (QST). Mitattavien parametrien joukkoon kuuluvat kivun modaaliteetti (lämpö, paine, kemiallinen tai mekaaninen kipu), voimakkuus sekä avaruudelliset ja ajalliset ominaisuudet kuten summutuminen. [12]

Kivun tuntemuksen voimakkuutta mitattaessa käytetään useimmiten visuaalista analogista asteikkoa (Visual Analog Scale, VAS), jolla on todettu olevan useita psykometrisesti suotuisia ominaisuuksia [13, 14]. VAS käyttää numeroimatonta asteikkoa, johon koehenkilö itse merkitsee tuntemansa kivun määrän. Yleensä asteikon ääripäinä käytetään määreitä "ei kipua – suurin kuviteltava kipu".

Toinen suosittu tapa mitata kivun tunnetta on pakotetun valinnan menetelmä (Forced Choice Method). Tässä menetelmässä koehenkilön täytyy valita, tunsiko hän kipua stimulaation aikana vai ei.

Kipukynnyksen määrittelemisessä käytetään yleensä kahta eri tasoa mittaamaan "epämukavan" ja "kivuliaan" tuntemuksen rajakohtaa. Epämukavana määritellään lämpöstimulaation tapauksessa alin lämpötila, jonka koehenkilö tuntee häiritseväksi. Tuntemus määritellään kivuliaaksi, kun koehenkilö joko kytkimen avulla tai sanallisesti ilmaisee tuntemuksen olevan sietämätöntä. Näiden kynnyksien etsimiseen käytetään niin kutsuttua Marstock-metodia, jossa lämpötilaa nostetaan säädetyllä, tasaisella nopeudella, kunnes koehenkilö keskeyttää nousun ja lämpöstimulaatio lopetetaan [15].

3.2 Peltier-elementit

Peltier-elementti on ranskalaisen Jean Peltierin vuonna 1834 löytämään ilmiöön perustuva laite, jossa sähkövirran avulla siirretään lämpöenergiaa metallilevyiltä

toiselle. Peltier-elementit ovat käytetyimpiä lämpöenergian kuljettajia lämpökipustimulaatiossa, sillä ne mahdollistavat myös kylmien lämpötilojen käyttämisen. Lämpötilan säätely on suhteellisen tarkkaa, ja sitä voidaan tehdä nopeasti. Peltier-elementtien lämpötilaa voidaan säädellä reaaliaikaisesti tietokoneella, mikä tekee pitkienkin stimulaatiosarjojen automatisoinnista helppoa. Lämpöstimulaation lopettaminen voidaan tehdä helposti käyttämällä jäähdyttävää nestekiertoa tai poistamalla elementin kontaktipinta iholta.

Peltier-elementtien rajoittavana tekijänä toimivat käytetyn metallin lämmönjohtavuus ja lämpökapasiteetti. Pitkäaikaisia (yli 7 min.) kokeita suorittaessa voivat Peltier-elementit aiheuttaa ensimmäisen ja toisen asteen palovammoja [16]. Tästä syystä Peltier-elementeillä on tapana tehdä vain lyhytaikaisia, lähinnä $\Delta\delta$ -hermosäikeitä stimuloivia kokeita.

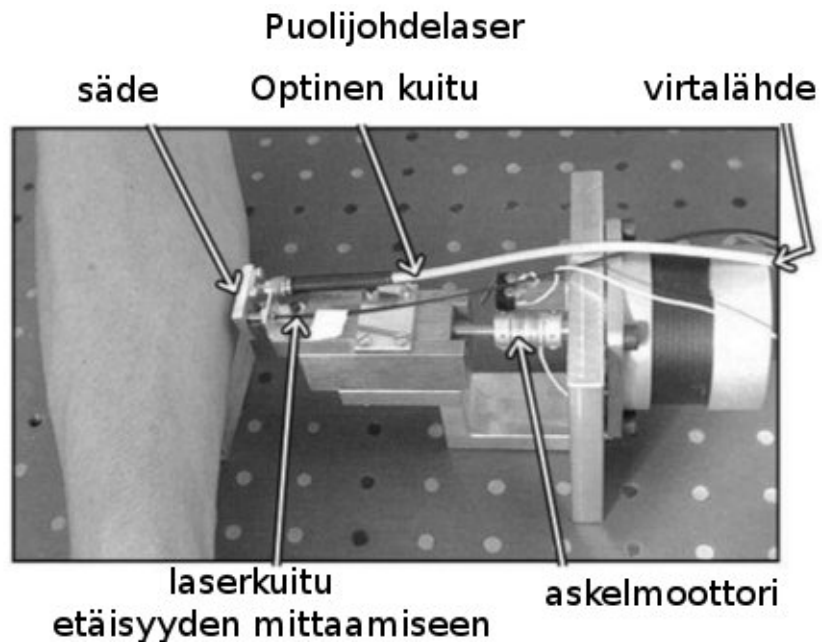
3.3 Laser- ja muu valostimulaatio

Tietynlaisella elektromagneettisella säteilyllä saadaan myös aikaan lämpökipureseptoreiden aktivoituminen. Laser-käyttöisiä lämpökipustimulaattoreita voidaan tehdä monella eri menetelmällä. Laser-säde voidaan tuottaa Argon-kaasun, CO_2 -kaasun, kuparihöyryn, Tuliumin ja jopa Nd-YAG-kristallin avulla. Valittu metodi määrää laserin aallonpituuden, joka puolestaan määrää sen voimakkuuden. Eräästä laserstimulaattorista on nähtävillä kuvassa reflaser. Korkeita aallonpituuksia sisältävät laserit tunkeutuvat syvemmälle ihoon, jolloin ne puolestaan aiheuttavat vähemmän kivun summautumista.[7] Laserin etuja muihin kivuntuottomenelmiin ovat tarkkuus ja säädettävyys. Kuten sähköstimulaatio, myös laser voidaan kohdistaa vain haluttuihin hermopäätteisiin. Suoran kontaktin stimulaattorit kuten Peltier-elementit sekä kemikaalit eivät mahdollista pikkutarkkaa hermopäätteiden tutkimusta.[17]

Elektromagneettiselta spektriltä käyttökelpoisia ovat myös mikroaaltojen aallonpituudet. Mikroaaltojen lämpövaikutusta on sikäli helppoa tutkia, että niiden fysikaaliset vaikutukset kudokseen ovat hyvin tutkittuja. Myös erittäin keskitettyä näkyvää valoa hehkulampusta on aikaisemmin käytetty lämpöstimulaatioon [18].

3.4 Kemiallinen lämpöstimulaatio

Kapsaisiinitippojen ja -laastareiden käyttö lämpökipustimulaatiossa on osoittautunut erityisen hyödylliseksi pitkän aikavälin toonisen kivun tutkimuksissa. Kapsaisiini on vaikuttava ainesosa chili-pippureissa, ja aiheuttaa ensikontaktilla kielen lisäksi myös iholla polttavan tunteen. Sivuvaikutuksena on yliherkistyminen muille kivun modaliteeteille. Kuitenkin pidennetyn altistumisen jälkeen ihon hermopäätteet turtuvat niin kapsaisiinin kuin muidenkin kipulähteiden aiheuttamalle stimulaatiolle. Tästä syystä kapsaisiinista valmistettuja voiteita ja laastareita käytetäänkin pitkäaikaisen kivun lievittämiseen. [19] Kemikaalisten stimulaattoreiden suurin heikkous onkin, että hermosto siedättyy sille suhteellisen helposti. Siksi sitä on vaikeaa käyttää kivun tutkimisessa, koska ennen pitkää kipu lievittyy.[17]



Kuva 1: Esimerkki eräästä puolijohdedlaserista (970 nm). [18]

3.5 Lämmin vesi

Yhtämittaisen kivun tuottamiseen voidaan myös käyttää lämmintä tai kuumaa vesikylpyä tai raajan upotusta. Tätä metodia on käytetty muunmuassa PET-kuvausten yhteydessä.[18]

4 Tutkimusaineisto ja -menetelmät (MSA Thermotest)

4.1 Laitteisto

Tätä työtä varten annettiin suoritettavaksi kokeellinen osuus, jossa testattiin erityisesti 30x30 mm:n Peltier-elementillä toimivan lämpökipustimulaattorin toimintakykyä. Laite oli mallia SOMEDIC Modular Sensory Analyzer Thermotest 381 (MSA Thermotest) (Kuva 2), joka oli erityisesti suunniteltu käytettäväksi fMRI-kuvausten yhteydessä. Laitteessa on nestekierto ja se ottaa ohjeita tietokoneelta.

4.2 Menetelmät

MSA Thermotestia ohjattiin itsetehdyllä tietokoneohjelmalla, jonka tarkoituksena selvittää laitteen tehokkuus, tarkkuus ja yleinen soveltuvuus kipustimulaatiota soveltaviin kokeisiin.

Kokeet suoritettiin ilmastoidussa huoneessa, jonka lämpötilaksi mitattiin 23 ± 1 °C. Koeasetelmassa käytettiin kahtena muuttujana ihokontaktia sekä laitteelle asetettua lämpötilan muutosnopeutta. Laitetta ajettiin viidellä eri nopeusasetuksella väliltä ± 1 – ± 5 °C/sekunti. Jokaista nopeusasetusta testattiin sekä elementin ollessa kontaktissa ihoon, että ilman mitään kontaktia. Kaikenkaikkiaan koeasetelmia oli siis 10 erilaista.

Jokaisessa koeasetelmassa suoritettiin useita testejä. Yksittäinen testi sisälsi lämpöpiikin, jossa laite kävi asetetulla nopeudella S_{MSA} pohjalämpötilasta T_p kohdelämpötilassa T_k , ja palasi maksiminopeudella (5 °C/sek) takaisin pohjalämpötilaan. Testeissä käytettiin pohjalämpötilana $T_p = 38$ °C. Kohdelämpötiloja oli kussakin koeasetelmassa runsaasti väliltä 5–54 °C. Jokaisen piikin suorituksen aikana elementin lämpötilaa tarkkailtiin jatkuvasti (4 mittausta/sekunti) laitteen oman lämpömittarin avulla, jonka tarkkuus oli ± 1 °C. Näin saatiin aineistoksi lämpötilapiikkejä, joilla oli amplitudi

$$A = T_k - T_p.$$

Jokaisesta lämpöpiikistä laskettiin sen todellinen kulmakerroin eli muutosnopeus kaavalla

$$S = \frac{A}{t_A}$$

jossa t_A on aika sekunteina, joka laitteella kesti päästä lämpötilasta T_p lämpötilaan T_k . Jokaisen koeasetelman piikit jaettiin kahteen alaryhmään amplitudin etumerkin mukaan. Jokaisen alaryhmän nopeuksille laskettiin keskiarvo.

$$\hat{S}_{\pm} = \frac{1}{N_{\pm}} \sum S_{\pm}$$

jossa N_{\pm} on kyseisen alaryhmän piikkien määrä. Vertaamalla tätä keskiarvoa ideaalinopeuteen S_{MSA} saatiin selville, kuinka paljon virhettä piikkien muutosnopeuksissa oli.



Kuva 2: Kokeessa käytetty MSA Thermotest lämpökipustimulaattori. Kuvassa on edustalla 25x50 mm Peltier-elementti, mutta kokeessa käytetyn elementin koko oli 30x30 mm. [20]

Keskiarvo \hat{S} Laskettiin erikseen piikeille, joissa $A > 5^{\circ}\text{C}$ ja $A < -5^{\circ}\text{C}$. Vertailukelpoisempien tulosten saamiseksi haluttiin jättää pois rajatapaukset, joissa $A \in [-5, 5]$, sillä näissä piikeissä mittalaitteiden virhemarginaalit ovat liian suuria suhteessa amplitudiin.

Alhaisimpien nopeuksien koeasetelmissa ihokontaktitestejä tehtiin vähemmän, koska koehenkilöt kokivat nämä erityisen kivuliaiksi. Turvatoimena koehenkilöillä oli jatkuvasti käytettävissään pumppukytkin, jota puristamalla elementin lämpötilan pystyi palauttamaan välittömästi takaisin lähtölämpötilaan. Lisäksi koehenkilöille oli annettu lupa poistaa kätensä elementiltä, mikäli kipu tuntui sietämättömältä. Koehenkilöt kerättiin vapaaehtoisista, joita oli yhteensä 4 kappaletta. Elementti asetettiin vasemmalle kämmenelle, mutta se siirrettiin sarjojen välissä ylemmäs käsivartta, jos kipu tuntui liian kovalta.

4.3 Tulokset

Kokeista saatiin yhteensä 10 aineistokokoelmaa, joista pystyttiin tarkastelemaan laitteen lämpötilamuutosten todellista nopeutta ja tarkkuutta. Nämä koeasetelmista saadut tulokset on ryhmitelty kuvaajissa ?? – ?? pareittain asetetun muutosnopeuden mukaan, jotta olisi helpointa tarkastella tuloseroja ilman kontaktia ja kontakin kanssa. Jokaisesta aineistokokoelmasta koottiin kaksi kuvaajaa tarkastelua varten. Kuvaajissa A ja C on kuvattu elementin lämpötila ajan funktiona piikin alkamisajankohdasta eteenpäin. Kuvaajissa B ja D havainnollistettiin mittausten perusteella lasketut muutosnopeudet piikin amplitudin funktiona, eli kohde- ja pohjalämpötilan erotuksen funktiona. Jokaisessa kuvassa kuvaajat A ja B ovat ilman ihokontaktia suoritetuista testeistä, ja kuvaajat C ja D testeistä ihokontaktin kanssa. Punaisella

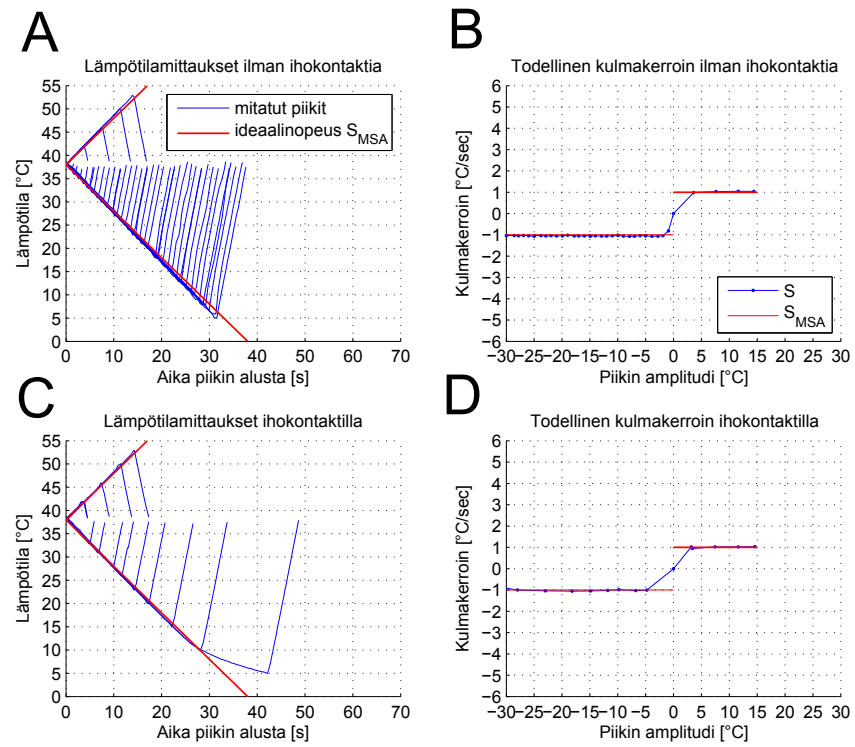
viivalla on merkitty teoreettinen ideaalitulos, joka toteutuisi, jos laite toimisi täysin asetetun nopeuden mukaisesti.

Tuloksista huomataan, että tulosoikeudet noudattavat suhteellisen hyvin ideaalisuoraa piikin amplitudin ollessa positiivinen. Virheen määrä suurenee muutosnopeuden kasvaessa ja korostuu ihokontaktin läsnäollessa, mutta pysyy kuitenkin pienenä.

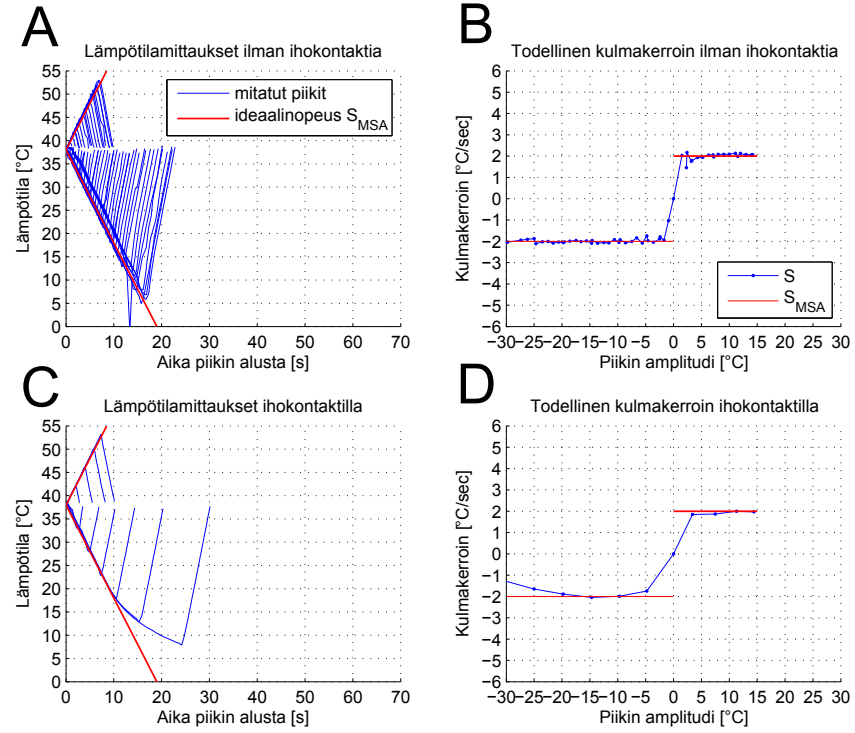
Negatiivisella amplitudilla saatuja tuloksia ideaalituloksiin verrattaessa huomataan, että muutosnopeudet eivät aina noudata odotettua lineaarista linjaa. Mitä suurempi nopeus on asetettu, sitä lähemmäksi nollaa muutosnopeus kaareutuu, kun amplitudi kasvaa hyvin negatiiviseksi. Ilmiö tapahtuu kuitenkin lähinnä vain ihokontaktin kanssa. Taulukosta 1 nähdään myös, että negatiivisen amplitudin ihokokontaktikokeissa virhe kasvaa huomattavasti rajummin S_{MSA} :n noustessa, kuin missään muussa koeasetelmassa.

$S_{MSA} - \hat{S}$			
koeasetelma	S_{MSA}	$A < -5^{\circ}C$	$A > 5^{\circ}C$
ei ihokontaktia	1 °C/sek	0.0461	-0.0384
	2 °C/sek	0.0330	-0.0543
	3 °C/sek	-0.1283	0.0730
	4 °C/sek	-0.3828	0.1854
	5 °C/sek	-1.2476	0.2456
ihokontaktilla	1 °C/sek	-0.0042	-0.0238
	2 °C/sek	-0.2339	0.0550
	3 °C/sek	-1.0199	0.8667
	4 °C/sek	-1.7777	0.0807
	5 °C/sek	-2.8289	0.4514

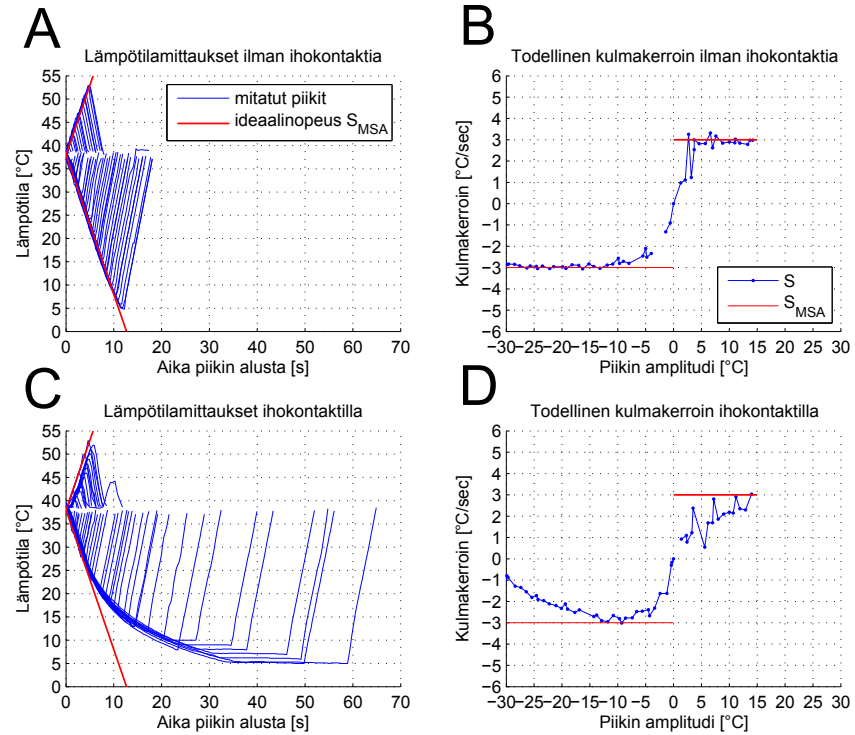
Taulukko 1: Mitattujen muutosnopeuksien keskiarvon \hat{S} virhe ideaalinopeuteen S_{MSA} . Taulukossa on lisäksi korostettu koeasetelmat, joissa virheen itseisarvo oli suurin (> 1 °C/sek). Huomataan, että eniten virheitä tapahtui ihokontaktikokeilla, joissa amplitudi on negatiivinen.



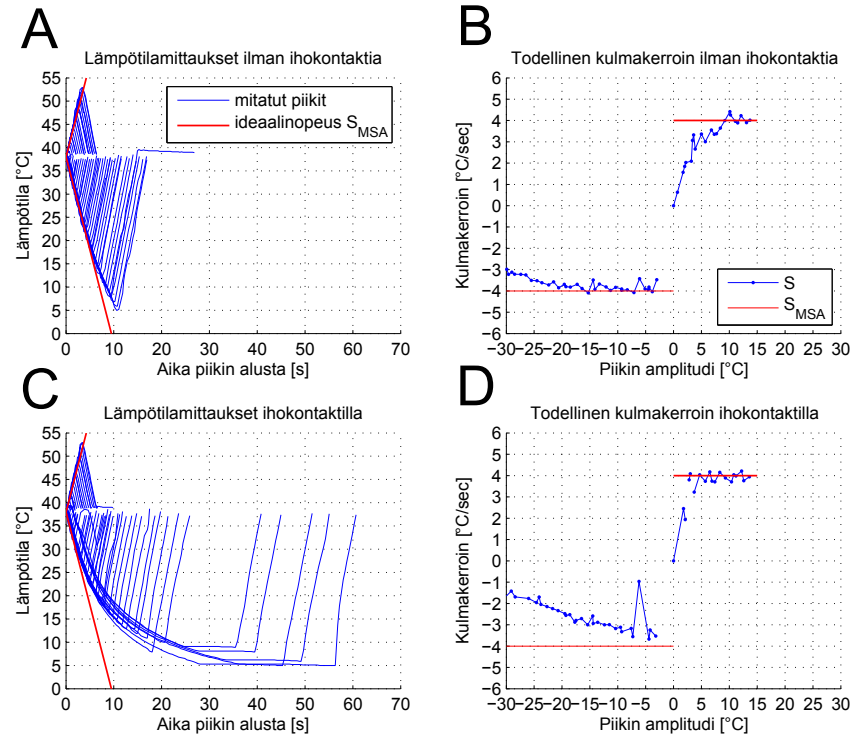
Kuva 3: Tutkimustulokset nopeusasetuksella $S_{MSA} = \pm 1$ °C/sek. Mittaustulokset on kuvattu sinisellä, ihannetulos punaisella.



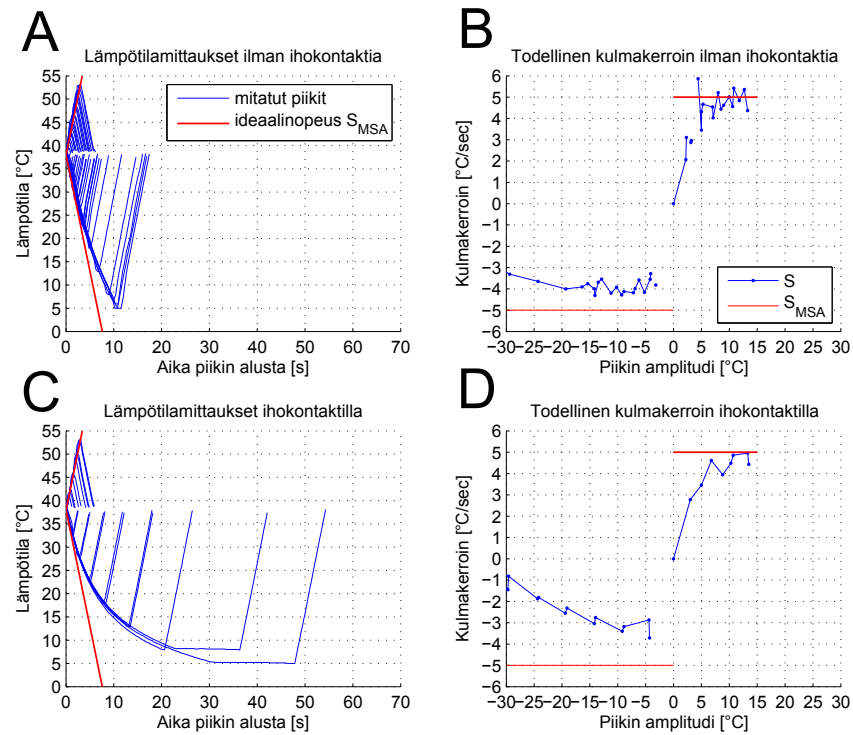
Kuva 4: Tutkimustulokset nopeusasetuksella $S_{MSA} = \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C/sec}$. Mittaustulokset on kuvattu sinisellä, ihannetulos punaisella.



Kuva 5: Tutkimustulokset nopeusasetuksella $S_{MSA} = \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C/sec}$. Mittaustulokset on kuvattu sinisellä, ihannetulos punaisella.



Kuva 6: Tutkimustulokset nopeusasetuksella $S_{MSA} = \pm 4$ °C/sek. Mittaustulokset on kuvattu sinisellä, ihannetulos punaisella.



Kuva 7: Tutkimustulokset nopeusasetuksella $S_{MSA} = \pm 5$ °C/sek. Mittaustulokset on kuvattu sinisellä, ihannetulos punaisella.

4.4 Johtopäätös

Kokeen tulokset osoittavat, että MSA Thermotest suoriutuu odotusten mukaisesti lämpötilaa kohottaessa. Lämpötila nousee lineaarisesti ajan funktiona asetusten mukaisesti lähes poikkeuksetta.

Kuitenkaan lämpötilan laskiessa laite ei suoriudu oletetulla tavalla. Syy tähän on vielä epäselvä. Kontakti- ja kontrollikokeiden eroavaisuuksista päätellen on mahdollista, että ihon kautta kulkeutuva ruumiinlämpö häiritsee alhaisissa lämpötiloissa laitteen lämmitys- tai lämmönmittausjärjestelmää. Pahimmillaan kuten kuvassa 7 C ja D, suurilla nopeusasetuksilla koehenkilö joutuu sietämään äärimmäisen kylmiä lämpötiloja useita kymmeniä sekunteja odotettua pituutta enemmän. Elementin lämpötila näyttäisi noudattavan lineaarisen riippuvuuden sijaan liki hyperbolista riippuvuutta ajan suhteen. Tarkan riippuvuussuhteen selvittämiseksi tulisi tehdä lisätutkimuksia, erityisesti käyttäen muita pohjalämpötiloja kuin 38 °C.

Aikaisemmissa kylmä kivun tutkimuksissa on havaittu, että hitaammat muutosnopeudet aiheuttavat suurempaa kivuntunnetta. Näissä tutkimuksissa kylmäkiputestejä ei ole suoritettu Peltier-elementeillä suuremmilla muutosnopeuksilla kuin 2 °C/s, koska havaittiin muutoksen olevan epälineaarista.[3] Tämä viittaa siihen, että tämä vaiva ei ole yksilöllistä tälle lämpöstimulaattorille, vaan yleistä kaikille Peltier-elementtejä käyttäville stimulaattoreille.

Muissa tutkimuksissa elementin koon on huomattu vaikuttavan muutosnopeuksiin. Pienemmällä Peltier-elementillä on saavutettu suurempia muutosnopeuksia kylmä kivun tuotossa kuin suuremmilla elementeillä samoissa olosuhteissa käytettynä [11].

Se, että virheen määrä kasvaa $|S_{MSA}|$:n kasvaessa on erityisen huolestuttavaa, sillä olisi toivottavaa pystyä tekemään kylmäkipututkimuksia korkeammilla nopeuksilla, jotka odotettavasti aiheuttaisivat vähemmän kipua. Myös paradoksaalisen lämpökivun tunteen on todettu voimistuvan nopeammilla muutosnopeuksilla [3, 11]. Tätä päästäisiin tutkimaan paremmin, mikäli laitteisto kykenisi suorittamaan testit tehokkaammin.

Johtopäätöksenä väitän, että MSA Thermotest ei sovellu luotettavien kylmäkiputestien suorittamiseen yli 2 °C/s nopeuksilla, mutta sopii mainiosti lämpökivun stimuloimiseen sekä käytettäväksi lämpökivun soveltaviin tutkimuksiin.

5 Yhteenveto

Lämpökipututkimus jatkuu luultavasti yhtä kiehtovana tulevaisuuteen, kuin mitä se on ollut tähänkin asti. Vaikka alalla on jo saatu hyvin paljon tuloksia aikaan, lämpökipustimulaatio ei lakkaa olemasta relevantti tieteenhaara. Lämpökipustimulaatio on kehittynyt pitkälle jopa muiden kiputyyppeiden tutkimusaloihin verrattuna. Menetelmät ovat monipuolisia ja toisiaan täydentäviä. Suurin osa menetelmistä täyttää ideaalisen kipustimulaatiomenetelmän perusvaatimukset, kuten luotettavuus, säädeltävyys, turvallisuus ja samankaltaisuus luonnollisten kivunlähteiden kanssa.

Menetelmät ovat osin puutteellisia. Peltier-elementit ja laserit eivät ole täysin turvallisia pitkissä tutkimuksissa samalla ihoalueella, eikä kapsaisiinituotteilla pystytä tehokkaasti säätelemään lämpökivun määrää. Yksikään toistaiseksi kehitetyistä metodeista ei ole ominaisuuksiltaan kaikenkattava. Kaikkien käyttöä tarvitaan suurissa määrin tärkeiden tutkimustulosten varmentamiseen. Näin saatavista tutkimustuloksista on hyötyä monille eri tieteenaloille, joten lämpöstimulaation parantamiseen löytyy motivaatiolta monelta eri suunnalta.

Viitteet

- [1] Eccleston, C. *Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain*. Psychological Bulletin 125 (1999).
- [2] Dyck PJ, et al. *Detection thresholds of cutaneous sensation in humans*. Peripheral Neuropathy. London: WB Saunders (1984).
- [3] Harrison, Davis. *Cold-evoked pain varies with skin type and cooling rate: a psychophysical study in humans*. Pain 83 (1999).
- [4] Parhizgar, Seyyed-Ehsan, Hamed Ekhtiari. *A Review on Experimental Assessments of Pain Threshold in Healthy Human Subjects*. Neuroscience 1 (2010).
- [5] Apkarian, A. V. *Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease*. European Journal of Pain 9.4 (2005):
- [6] Neziri, Alban Y., et al. *Factor Analysis of Responses to Thermal, Electrical, and Mechanical Painful Stimuli Supports the Importance of Multi-Modal Pain Assessment*. Pain 152.5 (2011).
- [7] Xu, Feng. *Introduction to Skin Biothermomechanics and Thermal Pain*. Ed. T. J. Lu. Beijing: Science Press (2011).
- [8] Bouhassira, Kern, Rouaud, Pelle-Lancien, Morain *Investigation of the paradoxical painful sensation ('illusion of pain') produced by a thermal grill*. Pain 114 (2005)
- [9] Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. *Sensory determinants of thermal pain*. Brain 125 (2002).
- [10] Hämäläinen H, Vartiainen M, Karvanen L, Järvilehto T. *Paradoxical heat sensations during moderate cooling of the skin*. Brain Research 251 (1982)
- [11] Susser, Sprecher, Yarnitsky. *Paradoxical heat sensation in healthy subjects: peripherally conducted by A δ or C fibres?* Brain 122 (1999).
- [12] Hansson, Per, Miroslav Backonja, and Didier Bouhassira. *Usefulness and Limitations of Quantitative Sensory Testing: Clinical and Research Application in Neuropathic Pain States*. Pain 129.3 (2007).
- [13] Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. *A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales*. Pain 56 (1994).
- [14] Price DD, Riley JL III, Wade JB. *Psychophysical approaches to measurement of the dimensions and stages of pain*. Turc DC, Melzack R (eds): Handbook of Pain Assessment. 2nd edition, New York, The Guildford Press (2001).

- [15] Fogh, H. *The Marstock method. A method for measuring sensitivity and pain thresholds.* Ugeskr Laeger 148.45 (1986)
- [16] Naert, Arne L. G. *Characterization of a Novel Model of Tonic Heat Pain Stimulation in Healthy Volunteers.* Pain 138.1 (2008).
- [17] Chen, Andrew C. N., Arendt-Nielsen, Lars and Plaghki, Leon. *Laser-evoked potentials in human pain: I. Use and possible misuse.* Pain 7.4 (1998)
- [18] Arendt-Nielsen, Chen. *Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans.* Neurophysiologie clinique 33 (2003)
- [19] Malmberg, Annika B., et al. *Reduced Heat Sensitivity and Epidermal Nerve Fiber Immunostaining Following Single Applications of a High-Concentration Capsaicin Patch.* Pain 111.3 (2004).
- [20] www.somedic.com/data/archive/MSA-Thermal-Stimulator-/MSA1_compressed.JPG . Katsottu 5.12.2014.