

## Deltagerinformation

### **Forsøgets titel: Undersøgelse af neurale tilkoblinger og behandling af information ved kroniske smerter**

Vi vil spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg, der udføres ved Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP) på Aalborg Universitet.

Før du beslutter, om du vil deltage i forsøget, skal du fuldt ud forstå, hvad forsøget går ud på, og hvorfor vi gennemfører forsøget. Vi vil derfor bede dig om at læse denne deltagerinformation grundigt.

Du vil blive inviteret til en samtale om forsøget, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet, og hvor du kan stille de spørgsmål, du har om forsøget. Du er velkommen til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til samtalen.

Hvis du beslutter dig for at deltage i forsøget, vil vi bede dig om at underskrive en samtykkeerklæring. Husk, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter, om du vil underskrive samtykkeerklæringen.

Det er frivilligt at deltage i forsøget. Du kan når som helst og uden at give en grund trække dit samtykke tilbage.

### ***Formål med forsøget***

Nogle personer oplever kroniske smerter efter et sygdomsforløb (fx efter et slagtilfælde eller en skade i bevægeapparatet) uden at der kan gives en forklaring på, hvorfor disse smerter opstår. Forskning har vist, at den type magnetstimulation af hjernen, der kaldes transkranial magnetstimulation og som hidtil har været brugt til undersøgelser af det motoriske system, kan anvendes til at undersøge, hvordan forskellige dele af hjernen kommunikerer med hinanden. Når personer lider af kroniske smerter eller depression, er der noget der tyder på at måden hjernen kommunikerer på er blevet ændret. Ved bedre at forstå hvordan hjernen kommunikerer med sig selv og hvordan den behandler information fra omgivelserne, håber vi på at opnå en bedre forståelse af kroniske smerter og dermed åbne dørene for nye behandlingsmetoder.

Vi ønsker derfor at udføre forsøg med deltagelse af personer, der enten oplever smerter efter sygdom, er diagnosticeret med en depression samt personer uden smerter, hvor vi undersøger, hvordan aktiviteten i hjernen er forskelligt hos personer, der oplever forskellige former for smerter, har en depression eller som ikke lider af smerter.

### ***Hvem kan deltage i forsøget?***

#### **\*\*\* Personer, der lider af kroniske smerter (delforsøg 1 og 2)\*\*\***

Du kan deltage i forsøget, hvis du

- er i alderen 18-80 år

- Kroniske smerter (dvs. smerter de fleste dage i tre måneder eller længere) i forbindelse med et sygdomsforløb (slagtilfælde, muskel- og skeletskade eller komplekst regionalt smertesyndrom)
- taler og forstår dansk eller engelsk

Du kan ikke deltage i forsøget, hvis du er gravid, ammer, er kvinde i den fødedygtige alder og ikke bruger aktiv prævention, hvis du for nuværende er diagnosticeret med svær depression, hvis du modtager behandling med dybe hjernestimulationer (har hjerneimplantat), tidligere har haft et epileptisk anfald, ikke er i stand til at svare på et sikkerhedsspørgeskema om magnetstimulationer, hvis du har implanterede høreapparater eller metalimplantater i kroppen, har permanent make-up eller tatoveringer i ansigtet eller hvis du udviser manglende evne til at samarbejde.

### **\*\*\* Personer, der lider af depression (delforsøg 2)\*\*\***

Du kan deltage i forsøget, hvis du

- i alderen 18-80 år
- er diagnosticeret med svær depression
- ikke lider af akutte, eller kroniske smerter
- hvis du oplever periodiske smerter (fx migræne, menstruationssmerter o.l) skal du være smertefri i 10 dage inden eksperimentet
- taler og forstår engelsk eller dansk

Du kan ikke deltage i forsøget, hvis du ammer, er gravid, er kvinde i den fødedygtige alder og ikke bruger aktiv prævention, lider af kroniske smerter (dvs. smerter de fleste dage i de seneste tre måneder), har nervelidelser, lidelser i bevægeapparatet eller andre lidelser (fx hjerne- eller rygmarvsskade, degenerative neurologiske lidelser, hjertekarsygdom, kronisk lungesygdom) eller psykiatriske lidelser (anden end svær depression), tager smertestillende medicin eller anden medicin, der kan påvirke resultaterne af forsøget (fx panodil og ipren), hvis du for nylig har haft akutte smerter (fx migræneanfald eller smerter i benene), har haft et unormalt søvnmønster det sidste døgn, inden du skal deltage i forsøget. Du kan heller ikke deltage, hvis du tidligere har haft et epileptisk anfald, ikke er i stand til at svare på et sikkerhedsspørgeskema om magnetstimulationer, har implanterede høreapparater eller metalimplantater i kroppen, har permanent make-up eller tatoveringer i ansigtet eller hvis du udviser manglende evne til at samarbejde.

### **\*\*\* Raske forsøgspersoner (delforsøg 4)\*\*\***

Du kan deltage i forsøget, hvis du

- Er rask og i alderen 18-80 år
- Ikke lider af akut eller kronisk smerte
- Taler og forstår dansk eller engelsk

Du kan ikke deltage i forsøget, hvis du ammer, er gravid, som kvinde i den fødedygtige alder og ikke bruger aktiv prævention, hvis du lider af sporadiske og episodiske smerter (fx migræne og menstruationssmerter) skal du have været smertefri i 10 dage før forsøgets start, hvis du tidligere har lidt af svær depression eller har haft maniske perioder, hvis du har brugt smertestillende medicin de sidste 7 dage før forsøgets start, hvis du lider af alvorlige systemiske lidelser eller psykiatriske diagnoser (fx svær depression, hjerne- eller rygmarvsskade, epilepsi, hjertekarsygdomme, kronisk lungesygdom, slagtilfælde eller Alzheimers). Du kan heller ikke deltage, hvis du tidligere har haft et

epileptisk anfald, ikke er i stand til at svare på et sikkerhedsspørgeskema om magnetstimulationer, har implanterede høreapparater eller metalimplantater i kroppen, har permanent make-up eller tatoveringer i ansigtet eller hvis du udviser manglende evne til at samarbejde.

### **Hvordan foregår forsøget?**

Forsøgene finder sted på CNAP, der er et forskningscenter på Aalborg Universitet. Adressen er Selma Lagerlöfs Vej 249, 9260 Gistrup.

Undervejs i forsøget udfyldes en række spørgeskemaer om fx din smerteoplevelse, søvn, fysisk aktivitet, humør og om hvordan du har det generelt.

Nedenfor kan du læse om mere om det delforsøg, som du skal deltage i.

#### **\*\*\*\*Delforsøg 1\*\*\*\***

Dersom du har kroniske smerter efter et slagtilfælde skal du deltage i en forsøgssession, der varer ca. 3-4 timer.

Undervejs i forsøget udfører vi en række følsomhedstests ved hjælp af varme, kulde, og tryk.

Vi udfører to typer følsomhedstests: 1) Vi måler ved hvilken temperatur du oplever varme og hvor følsom du er overfor ændring i temperatur 2) Tærskelmålinger: Vi måler, hvornår du først opfatter en stimulation som smertefuld; dvs. at du skal fortælle os, hvornår du oplever at stimulationen svarer til 1 på en smerteskala fra 1 til 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er værst tænkelige smerte. Alle stimulationerne påføres et område, hvor du ikke har smerter, i 4 sekunder.

Vi vil desuden udføre en kort undersøgelse af dine reflekser og følsomheden i dine ben med en reflekshammer, ligesom vi vurderer din følesans ved hjælp af strøg med en børste og prik med tynde nylonhår som en del af en

Forsøget fortsætter med, at vi stimulerer med en magnetspole, som placeres over dit hoved. Spolen aktiverer de områder i din hjerne, der kontrollerer dine frivillige bevægelser. Vi måler virkningen af stimulationerne ved hjælp af en hætte med elektroder, som du skal bære under forsøget. Hætten måler signaler fra din hjerne under magnetstimulationerne.

Dernæst stimulerer vi et område, hvor du ikke har smerter med varme, der er indstillet til din varmfølsomhed. Styrken af varmestimulationerne vil variere, men vil ikke overstige din smertefølsomhed. Undervejs i disse forsøg vil vi spørge ind til din oplevelse af de forskellige stimulationer.

#### **\*\*\*\*Delforsøg 2\*\*\*\***

Dersom du har kroniske smerter i forbindelse med komplekst regionalt smertesyndrom eller du lider af depression skal du deltage i en forsøgssession, der varer ca. 3-4 timer.

Undervejs i forsøget udfører vi en række følsomhedstests ved hjælp af varme, kulde, og tryk.

Vi udfører to typer følsomhedstests: 1) Vi måler ved hvilken temperatur du oplever varme og hvor følsom du er overfor ændring i temperatur 2) Tærskelmålinger: Vi måler, hvornår du først opfatter en stimulation som smertefuld; dvs. at du skal fortælle os, hvornår du oplever at stimulationen svarer

til 1 på en smerteskala fra 1 til 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er værst tænkelige smerte. Alle stimulationerne påføres i et område, hvor du ikke oplever smerter i 4 sekunder.

Vi vil desuden udføre en kort undersøgelse af dine reflekser og følsomheden i dine ben med en reflekshammer, ligesom vi vurderer din følesans ved hjælp af strøg med en børste og prik med tynde nylonhår.

Forsøget fortsætter med, at vi stimulerer med en magnetpole, som placeres over dit hoved. Spolen aktiverer de områder i din hjerne, der kontrollerer dine frivillige bevægelser. Vi måler virkningen af stimulationerne ved hjælp af en hætte med elektroder, som du skal bære under forsøget. Hætten måler signaler fra din hjerne under magnetstimulationerne.

Dernæst stimulerer vi et område, hvor du ikke har smerter med varme, der er indstillet til din varmfølsomhed. Styrken af varmestimulationerne vil variere, men vil ikke overstige din smertefølsomhed. Undervejs i disse forsøg vil vi spørge ind til din oplevelse af de forskellige stimulationer.

Efter denne forsøgssession vil du blive kontaktet på telefonen efter 6 måneder, hvor vi vil stille dig spørgsmål om din nuværende smerteoplevelse. Vi vil også spørge dig, om du vil deltage i endnu en forsøgssession. Hvis du indvilliger heri, skal du deltage i en session, der forløber som den første session, du deltog i.

#### **\*\*\*\*Delforsøg 3\*\*\*\***

Dersom du deltog i delforsøg 2 og du har givet tilsagn, skal du deltage i en forsøgssession, der varer ca. 3-4 timer.

Undervejs i forsøget udfører vi en række følsomhedstests ved hjælp af varme, kulde, og tryk.

Vi udfører to typer følsomhedstests: 1) Vi måler ved hvilken temperatur du oplever varme og hvor følsom du er overfor ændring i temperatur 2) Tærskelmålinger: Vi måler, hvornår du først opfatter en stimulation som smertefuld; dvs. at du skal fortælle os, hvornår du oplever at stimulationen svarer til 1 på en smerteskala fra 1 til 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er værst tænkelige smerte. Alle stimulationerne påføres i et område, hvor du ikke har smerter i 4 sekunder.

Vi vil desuden udføre en kort undersøgelse af dine reflekser og følsomheden i dine ben med en reflekshammer, ligesom vi vurderer din følesans ved hjælp af strøg med en børste og prik med tynde nylonhår.

Forsøget fortsætter med, at vi stimulerer med en magnetpole, som placeres over dit hoved. Spolen aktiverer de områder i din hjerne, der kontrollerer dine frivillige bevægelser. Vi måler virkningen af stimulationerne ved hjælp af en hætte med elektroder, som du skal bære under forsøget. Hætten måler signaler fra din hjerne under magnetstimulationerne.

Dernæst stimulerer vi et område, hvor du ikke har smerter med varme, der er indstillet til din varmfølsomhed. Styrken af varmestimulationerne vil variere, men vil ikke overstige din smertefølsomhed. Undervejs i disse forsøg vil vi spørge ind til din oplevelse af de forskellige stimulationer.

#### **\*\*\*\*Delforsøg 4\*\*\*\***

Dersom du er rask og ikke oplever smerter, skal du deltage i en forsøgssession, der varer ca. 3-4 timer. Du vil få mulighed for at deltage i et, eller begge af de nedenstående undersøgelser.

Undervejs i forsøget udfører vi en række følsomhedstests på det ved hjælp af varme, kulde, og tryk.

Vi udfører to typer følsomhedstests: 1) Vi måler ved hvilken temperatur du oplever varme og hvor følsom du er overfor ændring i temperatur 2) Tærskelmålinger: Vi måler, hvornår du først opfatter en stimulation som smertefuld; dvs. at du skal fortælle os, hvornår du oplever at stimulationen svarer til 1 på en smerteskala fra 1 til 10, hvor 0 er ingen smerte og 10 er værst tænkelige smerte. Alle stimulationerne påføres i et hudområde, hvor du ikke har smerter i 4 sekunder.

Vi vil desuden udføre en kort undersøgelse af dine reflekser og følsomheden i dine ben med en reflekshammer, ligesom vi vurderer din følesans ved hjælp af strøg med en børste og prik med tynde nylonhår.

Forsøget fortsætter med, at vi stimulerer med en magnetpole, som placeres over dit hoved. Spolen aktiverer de områder i din hjerne, der kontrollerer dine frivillige bevægelser. Vi måler virkningen af stimulationerne ved hjælp af en hætte med elektroder, som du skal bære under forsøget. Hætten måler signaler fra din hjerne under magnetstimulationerne.

Dernæst stimulerer vi et hudområde med varme, der er indstillet til din varmfølsomhed. Styrken af varmestimulationerne vil variere, men vil ikke overstige din smertefølsomhed. Undervejs i disse forsøg vil vi spørge ind til din oplevelse af de forskellige stimulationer.

### ***Risici, bivirkninger og ulemper***

De forsøgsmetoder, som vi anvender i forsøgene, er alle velafprøvede og har været anvendt i adskillige lignende forsøg både hos CNAP og hos andre forskningslaboratorier. Der foreligger ikke meldinger om langvarige bivirkninger forekomme. Nedenfor finder du en liste over disse bivirkninger, hvorefter du kan læse specifikt om bivirkningerne for de enkelte forsøgsmetoder.

Bivirkninger:

- Lette smerter (se afsnittene Magnetstimulation & Følsomhedstests)
- Rødme i huden (se afsnittet Følsomhedstests)
- Let hovedpine (se afsnittet Magnetstimulation)
- Forøgelse af støjfølsomheden (se afsnittet Magnetstimulation)
- Lille risiko for epileptisk anfald, hvis du er disponeret herfor (se afsnittet Magnetstimulation)
- Irritation i hovedbunden (se afsnittet Måling af hjernesignaler)

### **Magnetstimulation**

Magnetstimulationerne anvendes til at måle hjernesignaler. Magnetstimulationen kaldes enkelt-puls TMS. Efter indledende målinger samt 10 pulse med forskellig styrke, udfører vi en test med 200 pulse. Disse pulse vil være med meget lav styrke, således at de ikke udløser bevægelser af hånden og de vil fremkalde et minimum af smerter eller ingen smerte overhovedet.

Med den form for magnetstimulation, der benyttes i dette projekt, er der en lille risiko for et epileptisk anfald, hvis du er disponeret herfor. Derfor vil vi bede dig udfylde et spørgeskema, som har til formål at undersøge, om du er disponeret for epileptiske anfald. Hvis dette er tilfældet, kan du ikke deltage i forsøget. Endvidere vil vi bede dig være særlig opmærksom på følgende oplevelser under forsøget, som kan være en advarsel om et epileptisk anfald:

- Mærkelige, undefinerbare følelser
- Usædvanlige lugte, smag eller følelser
- Usædvanlige oplevelser – “ude af kroppen oplevelser”, en følelse af at være distraheret, din krop føles anderledes
- Du føler dig omtåget, svimmel eller forvirret
- Du føler dig glemsom, ude af stand til at huske
- En pludselig dagdrøm
- Rykkende bevægelser af en arm, ben eller anden kropsdel
- En sitrende eller følelsesløs fornemmelse eller følelsen af elektricitet i en del af kroppen
- Hovedpine
- Uforklarlig forvirring, døsigthed eller svaghed
- Du føler, du mister kontrollen over din blære eller tarm

Hvis du oplever et eller flere af disse symptomer, skal du øjeblikkeligt informere forsøgslederen. Forsøgslederen er trænet i at håndtere epileptiske anfald. I det tilfælde, at du udvikler et epileptisk anfald, vil du øjeblikkeligt modtage behandling. Behandlingen består af at dine luftveje holdes fri, og du bliver placeret på sådan en måde, at du ikke kommer fysisk til skade under anfaldet. Der vil altid være en sundhedsprofessionel til stede under forsøget. Tidligere forskning har vist at i det usandsynlige tilfælde, at der opstår et epileptisk anfald, er der ikke risiko for at udvikle epilepsi efterfølgende. Dette betyder, at de sjældne anfald, der tidligere er opstået hos ikke-epileptiske patienter, hverken har fremkaldt tilbagevendende anfald eller hjerneskade. Hvis du aldrig har haft et epileptisk anfald og ikke har risikofaktorer, er risikoen for et epileptisk anfald efter en stimulerings-session mindre end 2 for 100.000.

Endvidere har mange kliniske forsøg påvist, at TMS er en sikker metode ved langvarig anvendelse (3-9 måneder) med adskillige stimulationssessioner. Dog kommer disse data vedr. sikkerheden fra ikke-kontrollerede forsøg. Disse forsøg har omfattet millioner stimulationer påført patienter med neuropsykiatriske (depression, angst, o.l.) lidelser og har haft opfølgingsperioder, der varede 12 måneder. Så derfor stammer disse data ikke fra systematiske vurderinger/forsøg.

En mulig bivirkning af magnetstimulationerne kan være forøgelse af støjfølsomheden, og du vil derfor skulle bære ørepropper under forsøget. Endelig kan du udvikle en let smerte i nakken eller hovedpine efter de første stimulationer. Dette vil normalt forsvinde af sig selv efter kort tid og kræver sjældent behandling.

### **Måling af hjernesignaler**

Der er ingen kendte langvarige bivirkninger eller risici forbundet med målingen af signaler fra hjernen. De elektroder (ledninger), der placeres på hovedet og som anvendes til måling af hjernesignaler er specialdesignet, afprøvet og godkendt til TMS-behandling. Der kan dog opstå irritation af huden i din hovedbund, der hvor elektroderne er placeret. Dette forsøger vi at minimere ved at fylde elektroderne med gelé, så de altid er i direkte kontakt med hovedbunden. Hudirritationen vil aftage efter kort tid.

### **Følsomhedstests**

Som nævnt ovenfor består følsomhedstestene af varmfølsomheds-forsøg og tærskel-forsøg. I varmfølsomheds-forsøget forventer vi ikke at du oplever smerte. I tærskelforsøgene vil du kun opleve meget let smerte (1 på 0-10 smerteskalaen). Smerten forsvinder kort efter ophør af stimulationerne. Hvis du finder smerten uudholdelig, kan du til enhver tid standse forsøget ved hjælp

af en stopknap. I sjældne tilfælde kan der opstå rødme og ømhed i huden efter stimulationerne. Dette vil dog forsvinde efter maksimalt to timer.

Testene med reflekshammer, børste eller tynde nylonhår vil ikke være smertefulde, men kan kortvarigt opleves som ubehagelige. Disse tests er rutinemæssige og er ikke normalt smertefulde, men kan føre til kortvarigt ubehag.

Der kan være risici ved forsøget, som vi endnu ikke kender. Vi beder dig derfor om at fortælle, hvis du oplever problemer med dit helbred, mens forsøget står på. Hvis vi opdager bivirkninger, som vi ikke allerede har fortalt dig om, vil du blive orienteret med det samme, og du vil skulle tage stilling til, om du ønsker at fortsætte i forsøget.

### ***Nytte ved deltagelse***

Der vil ikke være nytte forbundet med din deltagelse i forsøget. Men den viden, som vi opnår, vil bidrage til en bedre forståelse af kroniske smerter og hvordan den fremtidige behandling af smerter kan tilpasses den enkelte smertepatient.

### ***Udelukkelse fra og afbrydelse af forsøg***

Den forsøgsansvarlige kan til enhver tid vælge at afslutte din deltagelse i forsøget, hvis du reagerer uventet på forsøgets procedurer eller hvis det i øvrigt viser sig, at du ikke kan gennemføre forsøget. Forsøget som helhed vil blive stoppet, hvis det skulle vise sig, at forsøgspersonerne generelt ikke tolererer procedurerne i forsøget eller finder forsøget for udmattende.

### ***Persondata***

Vi behandler og opbevarer personoplysninger i overensstemmelse med databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven. Under forsøget behandler vi de oplysninger om dig, der er nødvendige for forsøgets udførelse, og efter forsøget gemmer vi dine personoplysninger i overensstemmelse med databeskyttelsesforordningen.

### ***Journaloplysninger \*\*\*\* kun patienter med kroniske smerter efter et slagtilfælde\*\*\*\*\****

Vi ønsker at indhente information fra din patientjournal om dit sygdomsforløb med et slagtilfælde, herunder hvilken deler af dine hjerne der er beskadiget samt beskrivelse af billeddiagnostik af din hjerne. Denne information vil hjælpe os med at finde den side af din hjerne der er mest modtagelig for magnetstimulation og dermed giver bedst resultat af undersøgelsen.

Med dit samtykke giver du tilladelse til at den forsøgsansvarlige, sponsor og sponsors repræsentanter får direkte adgang til din medicinske journal m.v. (herunder elektronisk journal) under forsøget med henblik på at se oplysninger om dine helbredsforhold, som er nødvendige som led i egenkontrol med forskningsprojektet, herunder kvalitetskontrol og monitorering, som disse er forpligtet til at udføre.

### ***Oplysninger om økonomiske forhold***

Projektet er igangsat af Ph.d.-studerende Stian Ingemann-Molden, Professor Thomas Graven-Nielsen og Lektor Daniel Ciampi de Andrade, Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP), Aalborg Universitet.

Projektet finansieres med kr. 150.000 af en bevilling fra Novo Nordisk (Novo Nordisk Grant NNF21OC0072828), som Daniel Ciampi de Andrade har modtaget (totalt beløb for bevillingen kr. 5.800.000). Beløbet administreres af Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet. Ingen af forskerne bag projektet har økonomiske interesser heri.

**\*\*\*Raske forsøgsdeltagere\*\*\***

Du modtager en kompensation på i alt kr. 150 pr. time for din deltagelse i forsøget. Beløbet er skattepligtigt og vil derfor blive indrapporteret til Skat som B-indkomst. Såfremt du vælger at trække sig undervejs i forsøget, udbetales der kompensation for den del af forsøget, som du har deltaget i.

**\*\*\*Forsøgsdeltagere med kroniske smerter eller depression \*\*\***

Du modtager ikke kompensation for din deltagelse i forsøget.

***Adgang til forsøgsresultater***

Forsøgets resultater offentliggøres uanset udfaldet.

Forsøget er godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Region Nordjylland, sagsnummer N-20240056.

Vi håber, at du med denne information har fået tilstrækkeligt indblik i, hvad det vil sige at deltage i forsøget, og at du føler dig rustet til at tage beslutningen om din eventuelle deltagelse. Vi beder dig også om at læse det vedlagte materiale "Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt".

Hvis du vil vide mere om forsøget, er du meget velkommen til at kontakte undertegnede.

Med venlig hilsen

Stian Ingemann-Molden,  
M.Sc., Ph.d.-studerende  
Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)  
Institut for Medicin og Sundhedsteknologi  
Aalborg Universitet  
Selma Lagerlöfs Vej 249  
9260 Gistrup  
Tlf.: 42333347  
E-mail: stianim@hst.aau.dk

## Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt

Hvis du er deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt, så er det vigtigt, at du er opmærksom på dine rettigheder. Dem kan du læse om på denne side.

Som deltager i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt skal du vide, at:

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen.
- du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage, påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have
- du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen
- du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen
- oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt
- behandling af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og dit væv, sker efter reglerne i databeskyttelsesforordningen, databeskyttelsesloven samt sundhedsloven. Den dataansvarlige i forsøget skal orientere dig nærmere om dine rettigheder efter databeskyttelsesreglerne
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende forsøgets tilrettelæggelse, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre
- der er mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet. Hvis der under forsøget skulle opstå en skade, kan du henvende dig til Patienterstatningen, se nærmere på [www.patienterstatningen.dk](http://www.patienterstatningen.dk)

Dette tillæg er udarbejdet af det videnskabetiske komitéssystem og kan vedhæftes den skriftlige information om det sundhedsvidenskabelige forskningsprojekt. Spørgsmål til et konkret projekt skal rettes til projektets forsøgsansvarlige. Generelle spørgsmål til forsøgspersoners rettigheder kan rettes til den komité, som har godkendt projektet\*.

\*Denne protokol er godkendt af:  
Den Videnskabetiske Komité for Region Nordjylland  
Tlf.: 97 64 84 40  
E-mail: [vek@rn.dk](mailto:vek@rn.dk)  
Hjemmeside: <http://www.rn.dk/vek>

## Letter for Participants

### **Experiment title: Assessment of neural connectivity and information processing in chronic pain**

We would like to enquire if you are interested in participating in a research project which is to be conducted at Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP) at Aalborg University.

Before you decide to participate in the research project, it is important that you fully understand the procedures of the experiment. Therefore, we ask you kindly to read this information carefully.

We will invite you to participate in an information meeting where we will elaborate the information about the project and where you have the opportunity of asking any questions you may have. You are welcome to bring a family member or a friend to the meeting.

If you decide to participate in the project, we will ask you to sign a declaration of consent. Please remember that you have the right to time for reflection before you sign the declaration of consent.

Participation in the project is voluntary. You can at any time and without stating a reason withdraw your consent.

### ***Purpose of the experiment***

Som people experience chronic pain after illness (for example stroke or musculoskeletal injury) without any clear evidence as to why they experience pain. Research has shown that the type of magnetic stimulation called transcranial magnetic stimulation, which has previously been used for examination of the motor system, can be used to assess how different parts of the brain communicates with itself. When people suffer from chronic pain or depression, there are indications that the way the brain communicates has been changed. By better understanding how the brain communicates with itself and how it handles information from the environment, we hope to attain a better understanding of chronic pain which can open the door to new treatments.

We therefore aim to perform experiments involving persons who experience pain after a disease and persons with depression who do not experience chronic pain as well as healthy pain-free subjects. We aim to assess if the brain activity is different between persons who experience different types of pain after illness and persons with depression.

### ***Who can participate?***

#### **\*\*\* People suffering from chronic pain (sub-experiment 1, 2 and 3)**

You can participate in the experiment if you

- are aged 18-80
- experience Chronic pain (i.e., Pain most days of the weeks for at least three months) after stroke, injuries in the musculoskeletal system or have been diagnosed with complex regional pain syndrome (CRPS).
- speak and understand Danish or English

You cannot participate in the experiment if you, among others, are pregnant or breastfeeding. If you are of childbearing age and not actively using means of contraception. If you suffer from current

severe depression (and this is your primary disorder), if you receive treatment with deep brain stimulation (i.e., Have a brain implantation device), if you have experienced an epilepsy attack, if you are unable to complete the safety questions regarding magnetic stimulation, or if you have a metal implant in your head (including implanted hearing aids), if you have permanent make-up or tattoos on your face or if you display a lack of cooperation.

**\*\*\* People suffering from depression (sub-experiment 2)\*\*\***

You can participate in the experiment if you

- are aged 18-80, speak and understand Danish or English
- are diagnosed with depression
- do not suffer from any acute or chronic pain
- if you experience periodic pain (i.e. migraine, menstruation cramps, etc.) you have to be pain-free at least 10 days prior to the experiment.

You cannot participate in the experiment if you, among others, are pregnant, breastfeeding, or if you are in the childbearing age and do not use an active contraception method, if you have previously had an epileptic seizure, if you have tattoos or permanent makeup in your face, or if you have a metal implant in your body (including implanted hearing aids). Further, you cannot participate if you suffer or have suffered from chronic pain, suffer from neurologic, musculoskeletal, mental illness (other than depression), or other diseases (e.g., brain or spinal cord injuries, degenerative neurological diseases, depression, heart disease, chronic lung disease, etc.), if you take painkillers or other medications that may affect the trial (including paracetamol or anti-inflammatory drugs), if you have recently suffered from an episode of acute pain (e.g., migraine attack(s) or pain in your legs), or if you have experienced an abnormal sleep pattern before the experiment.

**\*\*\* Healthy Subjects (sub-experiment 4)\*\*\***

You can participate in the experiment if you

- Healthy and between 18-80 years old
- Free from acute or chronic pain
- Speak, read, and understand English or Danish
- Not participating in other experiment

You cannot participate in the experiment if you, among others, are pregnant, breastfeeding, or if you are in the childbearing age and do not use an active contraception method, if you have previously had an epileptic seizure, if you have tattoos or permanent makeup in your face, or if you have a metal implant in your body (including implanted hearing aids). Further, you cannot participate if you suffer or have suffered from chronic pain, suffer from neurologic, musculoskeletal, mental illness, or other diseases (e.g., brain or spinal cord injuries, degenerative neurological diseases, depression, heart disease, chronic lung disease, etc.), if you take painkillers or other medications that may affect the trial (including paracetamol or anti-inflammatory drugs), if you have recently suffered from an episode of acute pain (e.g., migraine attack(s) or pain in your legs), or if you have experienced an abnormal sleep pattern before the experiment.

***The experiment***

The experiment takes place at CNAP, which is a research center at Aalborg University. The address is Selma Lagerløfs Vej 249, 9260 Gistrup.

As a participant you must fill in a number of questionnaires during the experiments, e.g., about your sleep, physical activity, mood and how you feel in general. Below you can read about the sub-experiment(s) in which you are to participate.

**\*\*\*\* Sub-experiment 1 \*\*\*\***

If you have chronic pain after a stroke, you are to participate in one experimental session, which lasts approximately 3-4 hours.

We will make a series of sensory tests on your thigh using heat, cold, and pressure. We will make two types of sensory tests: 1) Heat detection threshold: We will measure when you first perceive a stimulation as hot and how sensitive you are to slight changes in temperatures 2) Threshold test: We will measure when you first perceive a stimulation as painful, i.e., you are to tell us when the stimulation applied corresponds to 1 on a scale from 0 to 10 in which 0 is no pain, and 10 is worst pain imaginable. The stimulations will be applied to an area where you do not experience pain and last no longer than 4 seconds. Additionally, we will perform a brief sensory examination, including tapping of tendons in the lower extremities with a reflex hammer or assessment of the sense of touch with a brush and a monofilament/mini algometer as part of the general physical assessment of patients.

We will then measure the function of your brain using stimulation with a magnetic coil which is placed over your head. The coil stimulates the areas of your brain that control your voluntary movements. We measure the effect of the stimulations using a cap with electrodes, which you are to wear during the experiments. The cap measures signals from your brain during magnetic stimulations.

For the second part of the experiment, we will stimulate an area where you do not experience pain with heat that is set to your heat detection threshold. The intensity of the heat stimulation will fluctuate but will not surpass your pain threshold. During the experiment, we will ask about your experience of the different stimulation intensities.

**\*\*\*\* Sub-experiment 2 \*\*\*\***

If you have chronic pain in relation to complex regional pain syndrome or you suffer from depression, you are to participate in one experimental session, which lasts approximately 3-4 hours.

We will make a series of sensory tests on your thigh using heat, cold, and pressure. We will make two types of sensory tests: 1) Heat detection threshold: We will measure when you first perceive a stimulation as hot and how sensitive you are to slight changes in temperatures 2) Threshold test: We will measure when you first perceive a stimulation as painful, i.e., you are to tell us when the stimulation applied corresponds to 1 on a scale from 0 to 10 in which 0 is no pain, and 10 is worst pain imaginable. The stimulations will be applied to an area where you do not experience pain and last no longer than 4 seconds. Additionally, we will perform a brief sensory examination, including tapping of tendons in the lower extremities with a reflex hammer or assessment of the sense of touch with a brush and a monofilament/mini algometer as part of the general physical assessment of patients.

We will then measure the function of your brain using stimulation with a magnetic coil which is placed over your head. The coil stimulates the areas of your brain that control your voluntary movements. We measure the effect of the stimulations using a cap with electrodes, which you are to wear during the experiments. The cap measures signals from your brain during magnetic stimulations.

For the second part of the experiment, we will stimulate an area where you do not experience pain your thigh with heat that is set to your heat detection threshold. The intensity of the heat stimulation will fluctuate but will not surpass your pain threshold. During the experiment, we will ask about your experience of the different stimulation intensities.

Six months after this experiment, you will be contacted by telephone, where we will ask you a series of questions about your current pain experience and if you have received any treatments for your pain. Subsequently, you may be invited to partake in another assessment described in sub-experiment 3.

**\*\*\*\* Sub-experiment 3 \*\*\*\***

If you have chronic pain in relation to complex regional pain syndrome and you consent to participate after you have participated in sub-experiment 2, you are to participate in one experimental session, which lasts approximately 3-4 hours.

We will make a series of sensory tests on your thigh using heat, cold, and pressure. We will make two types of sensory tests: 1) Heat detection threshold: We will measure when you first perceive a stimulation as hot and how sensitive you are to slight changes in temperatures 2) Threshold test: We will measure when you first perceive a stimulation as painful, i.e., you are to tell us when the stimulation applied corresponds to 1 on a scale from 0 to 10 in which 0 is no pain, and 10 is worst pain imaginable. The stimulations will be applied to an area where you do not experience pain and last no longer than 4 seconds. Additionally, we will perform a brief sensory examination, including tapping of tendons in the lower extremities with a reflex hammer or assessment of the sense of touch with a brush and a monofilament/mini algometer as part of the general physical assessment of patients.

We will then measure the function of your brain using stimulation with a magnetic coil which is placed over your head. The coil stimulates the areas of your brain that control your voluntary movements. We measure the effect of the stimulations using a cap with electrodes, which you are to wear during the experiments. The cap measures signals from your brain during magnetic stimulations.

For the second part of the experiment, we will stimulate a skin area with heat that is set to your heat detection threshold. The intensity of the heat stimulation will fluctuate but will not surpass your pain threshold. During the experiment, we will ask about your experience of the different stimulation intensities.

**\*\*\*\* Sub-experiment 4 \*\*\*\***

If you are healthy and do not experience pain, you are to participate in one experimental session, which lasts approximately 3-4 hours. The experimental session may include one or both of the following procedures.

We will make a series of sensory tests on your thigh using heat, cold, and pressure. We will make two types of sensory tests: 1) Heat detection threshold: We will measure when you first perceive a stimulation as hot and how sensitive you are to slight changes in temperatures 2) Threshold test: We will measure when you first perceive a stimulation as painful, i.e., you are to tell us when the stimulation applied corresponds to 1 on a scale from 0 to 10 in which 0 is no pain, and 10 is worst pain imaginable. The stimulations will be applied to an area of your skin where you do not experience

pain and last no longer than 4 seconds. Additionally, we will perform a brief sensory examination, including tapping of tendons in the lower extremities with a reflex hammer or assessment of the sense of touch with a brush and a monofilament/mini algometer as part of the general physical assessment of patients.

We will then measure the function of your brain using stimulation with a magnetic coil which is placed over your head. The coil stimulates the areas of your brain that control your voluntary movements. We measure the effect of the stimulations using a cap with electrodes, which you are to wear during the experiments. The cap measures signals from your brain during magnetic stimulations.

For the second part of the experiment, we will stimulate an area of your skin where you do not feel pain with heat that is set to your heat detection threshold. The intensity of the heat stimulation will fluctuate but will not surpass your pain threshold. During the experiment, we will ask about your experience of the different stimulation intensities.

### ***Risks, side effects and disadvantages***

The methods used in the experiments are all well-tested and have been used in several similar experiments both at CNAP and at other research laboratories. There are no reports of long-term side effects from the methods. However, transitory side effects can occur as described below.

### **Magnetic stimulation**

Magnetic stimulation will be used to measure brain signals. The magnetic stimulation is called single pulse TMS. After the initial settings and 10 pulses at different intensities, a test using 200 pulses will be performed. These pulses will be of a very low intensity so that they will not trigger movements of the hand and they will be minimally painful or not painful at all.

With the kind of magnetic stimulation used in this project, there is a small risk of an epileptic seizure if you are predisposed to it. Therefore, we will ask you to fill out a questionnaire, which aims to investigate whether you are predisposed to epileptic seizures. If this is the case, you cannot participate in the experiment. Furthermore, we would ask you to pay special attention to the following experiences during the trial, which may be a warning of an epileptic seizure.

- Strange, indefinable emotions
- Unusual smells, tastes, or emotions
- Unusual experiences - "out of body experiences", a feeling of being distracted, your body feels different
- You feel dizzy, dizzy or confused
- You feel forgetful, unable to remember
- A sudden daydream
- Twitching movements of an arm, leg or other body part
- A trembling or numb sensation or the feeling of electricity in a part of the body
- Headache
- Unexplained confusion, drowsiness or weakness
- You feel like you are losing control of your bladder or gut

If you experience any of these symptoms, you should inform them immediately to the experimenter. The experiment leader is trained in dealing with epileptic seizures. In the event that you develop an epileptic seizure, you will be promptly treated. The treatment is aimed towards securing free airways and preventing harm due to falls. A health care professional will be present during the experiment. Previous research results have shown that in the unlikely event of developing a seizure there is no report that you will become epileptic thereafter. It means that the rare seizures which have previously occurred in non-epileptic patients did not cause recurrent seizures and did not cause brain damage. If you have never had a seizure and do not have risk factors, the risk of a seizure after a stimulation session is less than 2 in 100,000.

Also, despite the presence of many clinical trials attesting the safety of TMS concerning serious side effects for several months (3-9 months) and after several stimulation sessions, all the data on safety beyond this period come from non-controlled studies. These later cohorts included millions of stimulations in patients with neuropsychiatric diseases (depression, anxiety, etc.), and spanned over 12 months of follow-up, but they do not come from systematic assessments.

A possible side effect of the magnetic stimuli may be an increase in noise sensitivity, and you will therefore need to wear earplugs during the experiment. Further, you may develop mild neck pain or headache after the first sessions of stimulation, which rarely require treatment and are short-lived and self-resolving.

### **Measurements of brain signals**

There are no known long-term side effects or risks in connection with the measurements of electrical activity in the brain. The electrodes (wires) placed on the scalp and used for measurements of brain signals are specially designed, tested, and approved for TMS stimulation. However, the skin on your scalp may be irritated where the electrodes are placed. We try to counteract this by filling the electrodes with gel to ensure that they are always in direct contact with the scalp. The skin irritation will subside within a short time.

### **Sensory tests**

As mentioned above, the sensory tests consist of a heat detection threshold test and a threshold test. The heat detection threshold test is not expected to cause any pain while the threshold test will only involve very light pain (1 on the 0-10 pain scale). The pain will disappear shortly after the termination of the stimulations. If you find the stimulations unbearable, you can stop them at any time by means of a stop button which you can press. In very rare cases you may develop reddening of the skin or tenderness on the stimulation sites. However, this is not harmful and will disappear after approx. two hours. The brief sensory examination where we assess your leg reflexes or your sensation to touch, to a plastic filament or to a piece of metal as part of your assessment. These assessments are routine brief tests and are not usually painful, but some unpleasantness may occur and is short-lived.

There might be risks in connection with the experiment that we do not know yet. Therefore, please inform us if you experience any health problems during the experiment. If we discover side effects not mentioned in this letter, we will inform you immediately. In this case, we will ask you to reconsider your participation.

### ***Benefits of the experiment***

There will be no benefit associated with your participation in the trial. However, the knowledge gained will contribute to a better understanding of chronic pain mechanisms and how future treatment of pain will be adjusted to the individual pain patient.

### ***Exclusion from and suspension of experiment***

The investigator may at any time chose to terminate your participation in the experiment if you react unexpectedly on the procedures of the experiment or if it moreover appears that you cannot complete the experiment. In general, the experiment will be terminated if it turns out that the subjects cannot tolerate the procedures of the project or find the experiment too exhausting.

### ***Personal data***

We process and store personal data in accordance with the Data Protection Regulation and the Data Protection Act. During the experiment, we will process the personal data necessary for the execution of the project, and after termination of the experiment, we will store your personal data in accordance with the Data Protection Regulation

### ***Information from Medical Charts \*\*\*\*only patients with chronic pain after stroke\*\*\*\****

We wish to obtain information from your patient records regarding your illness with stroke, including which parts of your brain is affected by the stroke as well as a description of the radiological images taken of your brain. This information will help us locate which side of your brain is most susceptible to magnetic stimulation and thereby giving the best result of the assessment.

With your consent, you allow the principal investigator, sponsor, or sponsor's representatives direct access to your medical chart etc. (including electronic medical chart) during the experiment. Thus, they will have access the necessary information about your health to conduct the mandatory self-regulation of the experiment, including quality control and monitoring.

### ***Project economy***

The project has been initiated by Ph.D. fellow Stian Ingemann-Molden, Professor Thomas Graven-Nielsen and Associate Professor Daniel Ciampi de Andrade, Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP), Aalborg University.

The project is funded with DKK 150,000 by a grant from Novo Nordisk (Novo Nordisk Grant NNF21OC0072828) received by Daniel Ciampi de Andrade (DKK 5,800,000). The amount is administered by the Department of Medicine and Health Technology, Aalborg University.

None of the researchers behind the project have financial interests in this.

### ***\*\*\*Healthy subjects\*\*\****

You will receive a compensation of a total of DKK 150 per hour for your participation in the experiment. The amount is liable to tax and will therefore be reported to the Danish tax authorities as B-income. If you terminate the experiment before completion, you will receive compensation for the time spent

### ***\*\*\*Subjects suffering from chronic pain or depression\*\*\****

You will not receive compensation for your participation.

### ***Access to results***

The results of the experiment will be published regardless of the outcome.

The experiment has been approved by the "The North Denmark Region Committee on Health Research Ethics, project number N-20240056.

We hope that this information has given you sufficient knowledge of the experiment to make a decision about participation. Please also refer to the attached leaflet The Rights of a Trial Subject in a Health Scientific Research Project ("Forsøgspersonens rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt").

If you require further information about the project, please do not hesitate to contact the undersigned.

Yours sincerely

Stian Ingemann-Molden, M.Sc., Ph.D. fellow  
Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP),  
Department of Health Science and Technology  
Aalborg University  
Selma Lagerløfs Vej 249  
9260 Gistrup  
Phone: 42333347  
E-mail: stianim@hst.aau.dk

## The Rights of a Trial Subject in a Biomedical Research Project

If you participate in a health scientific research project, it is important that you know your rights. You can read about them on this page.

As a participant in a biomedical research project, you should know that:

- your participation in the research project is completely voluntary and can only take place after you have received both written and oral information about the research project and signed the consent form
- you may at any time orally, in writing or by any other clear notification withdraw your consent to participation and withdraw from the research project. If you withdraw your consent, this will not affect your right to any current or future treatment or any other right you may have
- you are entitled to bring a member of your family, a friend or an acquaintance with you to the informative interview
- you are entitled to time to think it through before you sign the consent form
- strict confidentiality is observed with regard to information about your health, other purely private matters and other confidential information about you disclosed in connection with the research project
- information about you, including information about tissue and blood samples from you, will be processed according to the provisions specified in the General Data Protection Regulation (GDPR) and the Danish Data Protecting Act. The data controller must inform you about your rights under the data protection rules
- you will be able to get access to research protocols according to the provisions of the Danish Open Administration Act. This means that you can gain access to all documents concerning the organization of the project apart from the parts containing business secrets or confidential information about others
- you have the right to complain, and compensation can be paid pursuant to the Act on the Right to Complain and Receive Compensation within the Health Service. Read more information at [www.patienterstatningen.dk](http://www.patienterstatningen.dk).

*The above Appendix has been published by the Danish National Committee on Biomedical Research Ethics and can be attached to the written information about the biomedical research project. Questions relating to a specific project must be directed to the principal investigator of the project. General questions regarding the rights of a trial subject can be directed to the ethics committee that has approved the project\*.*

*\*This project has been approved by:  
The North Denmark Region Committee on Health Research Ethics  
Phone: +45 97 64 84 40  
Email: vek@rn.dk  
Web site: <http://www.rn.dk/vek>*

