

Krónikus fájdalom a **kognitív**, az *affektív* és a **szociális idegtudomány** perspektívájából

Kököneyi Gyöngyi PhD

SE NAP2 Genetikai Agyi Képző Migrén Kutató
Csoport, Semmelweis Egyetem

ELTE PPK Klinikai Pszichológia és Addiktológiai Tanszék

A fájdalom komponensei és dimenziói

A fájdalom konceptuális modellje (Loeser, 1972)

1. Nocicepció (károsító inger)→
2. **Fájdalom** (kp.i idegrendszer)→
3. Szenvedés (érzelmi válasz)→
4. **Fájdalomviselkedés** (a szenvedés kifejezése)

A fájdalom komponensei

- Szenzoros-diszkriminatív
- Affektív- motivációs
- Kognitív-értékelő

Az International Association for the Study of Pain (IASP) hivatalos definíciója szerint az (akut) fájdalom:

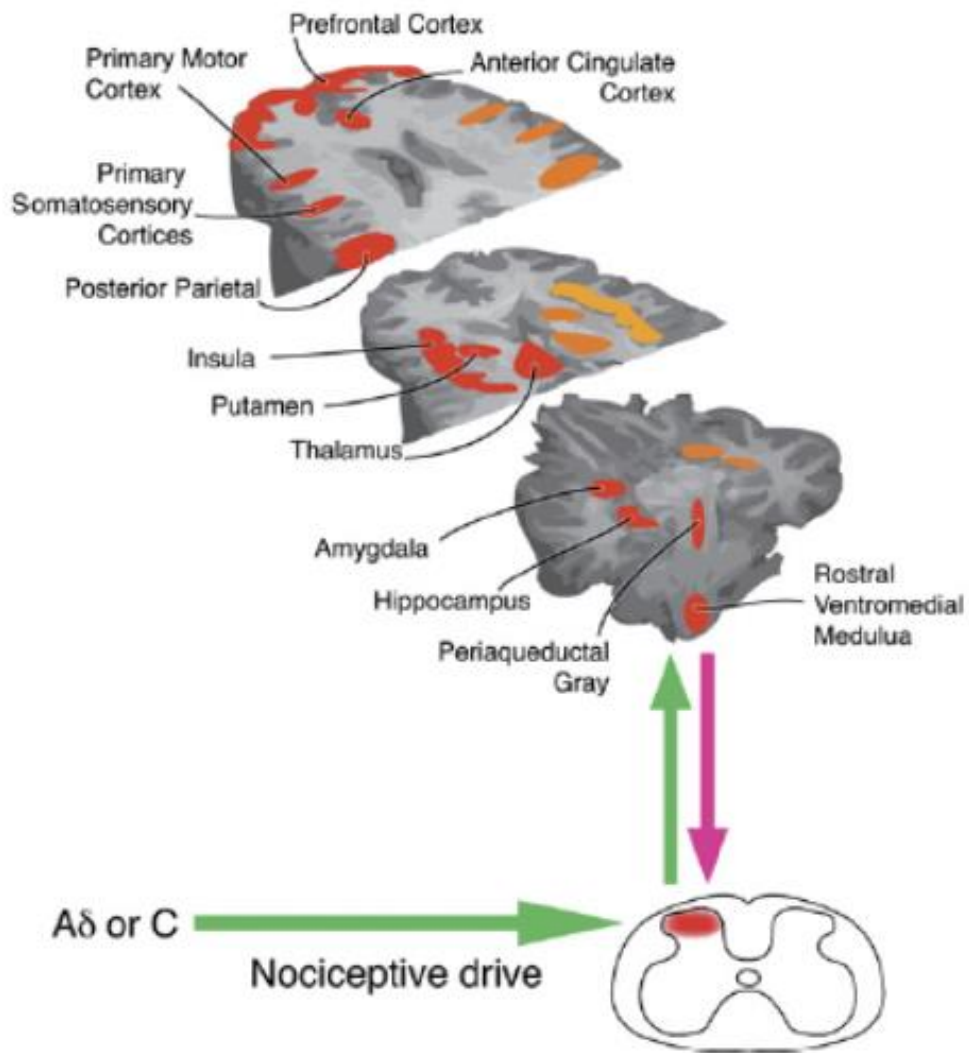
„egy kellemetlen **szenzoros** és **emocionális élmény**, amely összefügg aktuális vagy potenciális sérüléssel, vagy azok keretében leírható” (Merskey és Bogduk, 1994, 210). (In: Császár, 2011, 603. o)

Fájdalom (Craig, 2003; Chapman, 2001)

- Interoceptív jelzés
- Specifikus viselkedési motiváció
- Specifikus szenzáció
- Változó érzelmi állapot
- Erőteljes szimpatikus idegrendszeri aktivitás és neuroendokrin válaszmintázat (pl. HPA tengely aktiváció)
- Vagyis FIZIKAI STRESSZOR

Fájdalom mátrix

- Első vizsgálatok: 1991 – PET vizsgálatok – Jones et al. (Proc Roy Soc Lond); Talbot et al (Science); 1992- SPECT vizsgálat – Apkarian et al., (Neuroscience Letter) - mindhárom vizsgálat hőingert alkalmazott. Konklúziójuk az volt, hogy számos kortikális és szubkortikális agyterület aktiválódik egy rövid idejű fájdalmas ingerlésre egészségesek körében.
- **Fájdalom Mátrix**: a fájdalomélmény számos agyi terület koordinált aktivitásának az eredménye (VAGYIS nincs egyetlen fájdalmi centrum)
- **Akut fájdalomra** adott agyi válasz (egészségesek körében) – Apkarian et al (2005) meta-analízise szerint: elsődleges és másodlagos szomatoszenzoros kéreg, inzula, ACC, prefrontális kéreg(PFC), talamusz. Míg krónikus fájdalomnál a PFC aktivitását több vizsgálatban detektálták, mint egészségesek körében (81% vs. 55%)



- A fájdalom olyan **szubjektív** **percepcióként** fogható fel, amely a bejövő szenzoros input (nociceptív inger) átalakításának, továbbításának és modulációjának „végterméke” (Loeser, 1982).

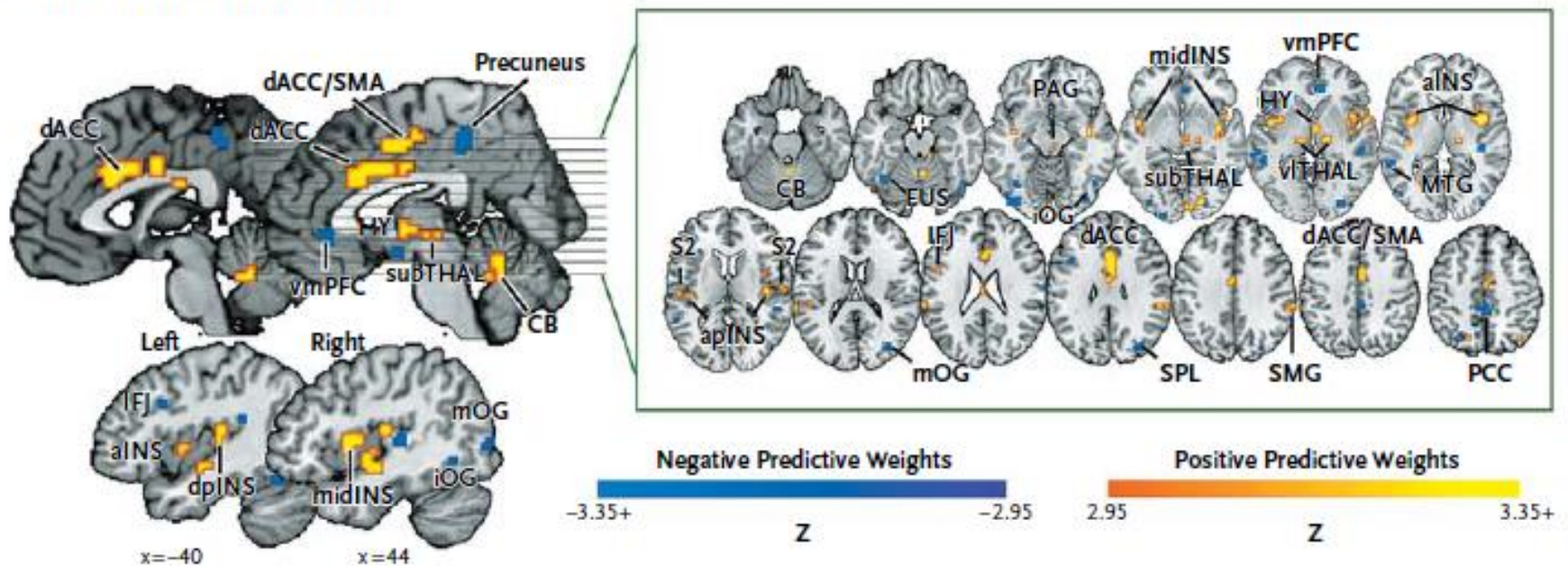
Figure 2. Neuroanatomy of Pain Processing

Main brain regions that activate during a painful experience, highlighted as bilaterally active but with increased activation on the contralateral hemisphere (orange).

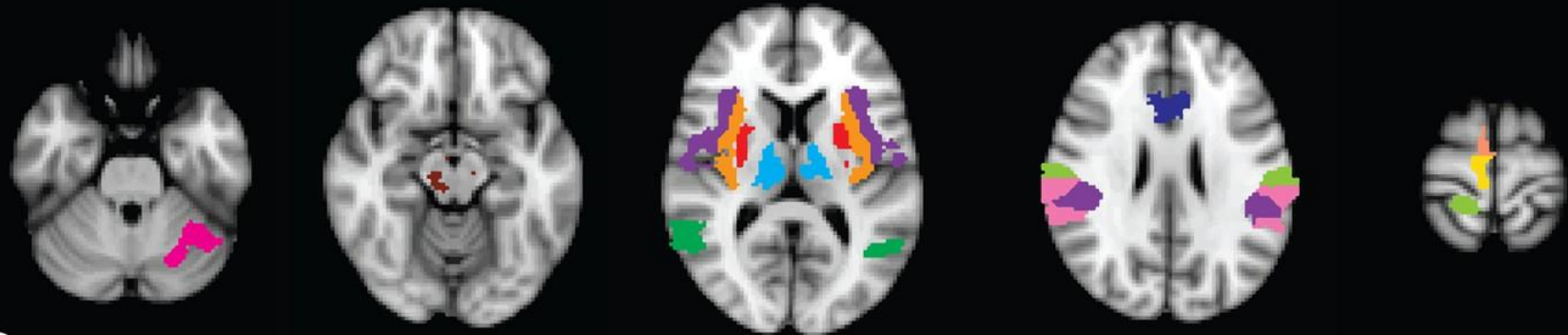
Fájdalom mátrix helyett – Agyi aktiváció sajátos mintázata (Pain signature)

An fMRI-Based Neurologic Signature of Physical Pain (Wager et al., 2013)

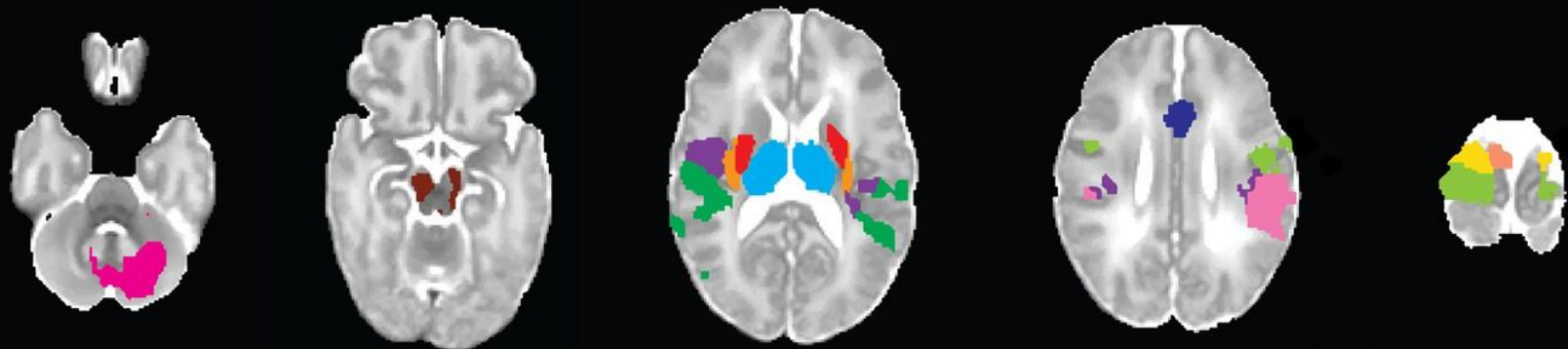
A Pain-Predictive Signature Pattern



A Adult



B Infant



Akut és krónikus fájdalom

- Időí dimenzió?
- Patológiás folyamatok?
- Adaptivitás?



- Kezelés

Akut vs. Krónikus fájdalom

Akut

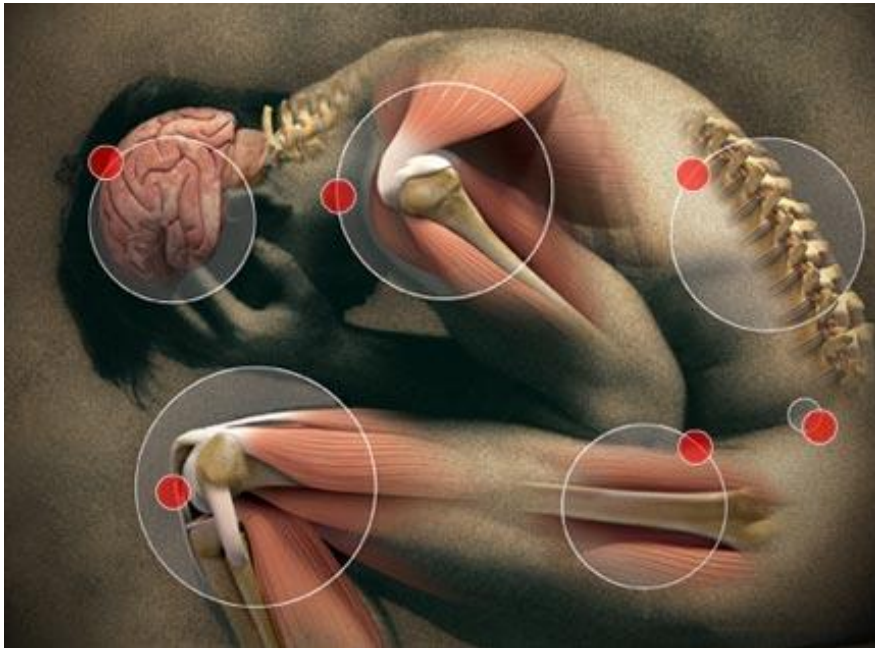
- Időben korlátozott
- Szöveti sérülés váltja ki, gyógyulásával eltűnik a fájdalom, tehát TÜNET
- elhárító viselkedések (izmok feszülése, testrészek hajlítása, görnyedés, inaktivitás stb.), ADAPTÍVAK, a gyógyulást szolgálják

Krónikus

- Időben elhúzódó
- Fiziológiai, pszichológiai és szociális tényezők dinamikus interakciója alakít
- Az elhárító viselkedések itt NEM ADAPTÍVAK

Krónikus fájdalom

- Az érzelmi komponens felerősödése –elsődleges és másodlagos (Price, 2000)



- **Szenvedés** – az én integritásának észlelt (folyamatos) fenyegetettsége (Chapman és Nakamura, 1999)
- Krónikus fájdalomnál fontos lehet a *megerősítés*:

A szenvedés hangsúlyossá válásának, a passzivitás kialakulásának oka lehet.

Kérdések?

- A krónikus fájdalom az akut fájdalomból alakul ki vagy kezdetektől fogva más minőséget képvisel?

Az akut fájdalommal küzdők (pl. nyakfájás, derékfájás, műtéti fájdalom) csak egy részénél alakul ki krónikus fájdalom.

MIÉRT? MI HAJLAMOSÍTHAT?

Például az akut derékfájdalomban szenvedők kb. 1/3-ának válik krónikussá a fájdalma (I. Denk et al., 2014)

„A krónikus fájdalom szindróma nem az akut fájdalom krónikussá válása, hanem premorbid személyiségvonásokkal és copingmechanizmusokkal összefüggő, kezdetől más minőség.” (Császár és mtsai, 1998)

Diatézis-stressz felfogás (Gatchel, 2003) – krónikus fájdalom kialakulásának három szakasza

fMRI longitudinális vizsgálatok – neurobiológiai vulnerabilitás (Nucleus Accumbens- Frontális kéreg közötti konnektivitás jelentősége)

Krónikus fájdalom kialakulása

Az akut fájdalommal küzdők (pl. nyakfájás, derékfájás, műtéti fájdalom) csak egy részénél alakul ki krónikus fájdalom.

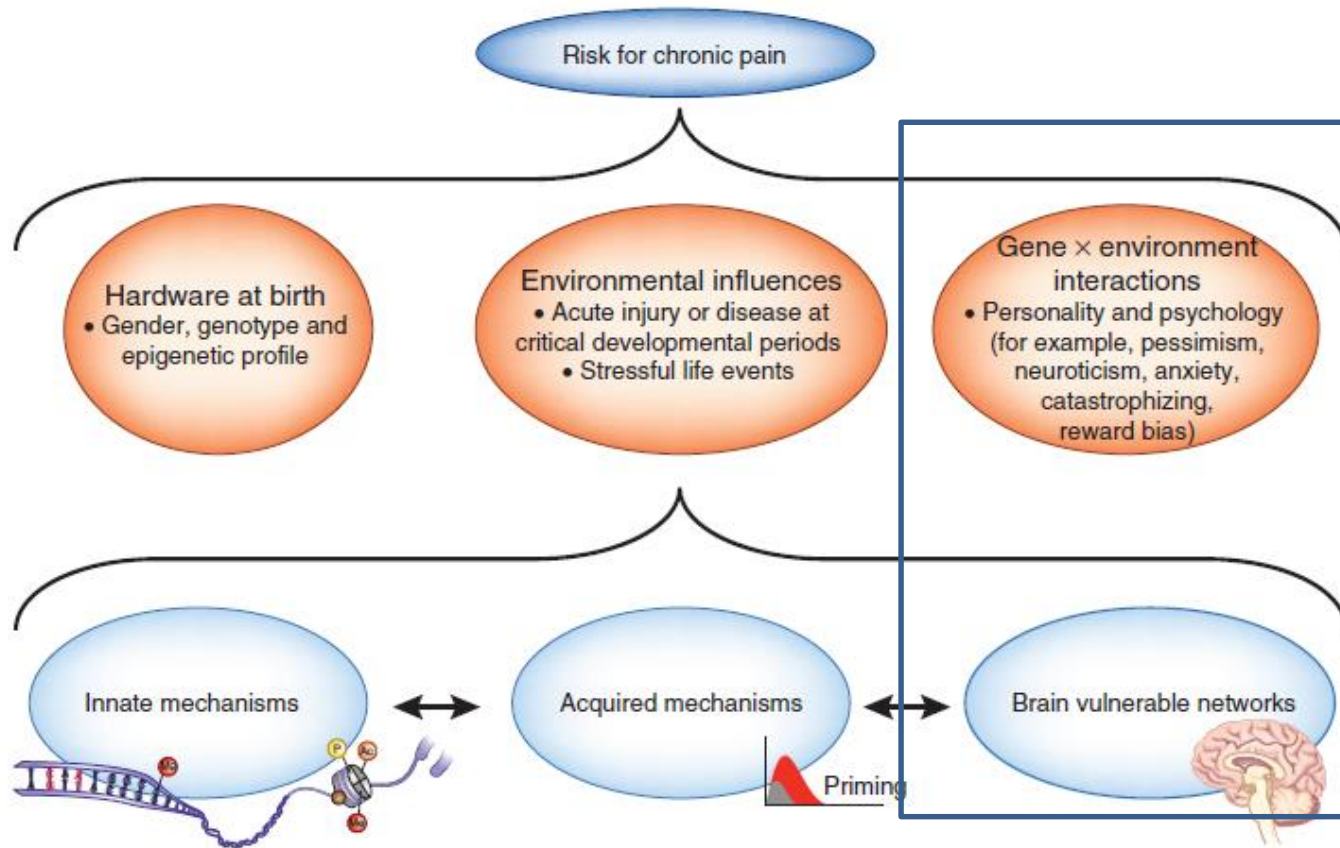
MIÉRT? MI HAJLAMOSÍTHAT?

Table 1 Examples of studies examining the emergence or incidence of chronic pain

	Size of patient cohort	Condition or surgery	Incidence (%)
Diabetes	15,692	Total incidence of neuropathy	48
		Painful neuropathy	34
Postsurgical pain	159,000	Amputation	30–50
	479,000	Breast surgery	20–30
	Unknown	Thoracotomy	30–40
	609,000	Inguinal hernia repair	10
	598,000	Bypass surgery	30–50
	220,000	Caesarean section	10
Lower back pain	448	Pain 5 years after first presentation: prospective study	36.9
	180	Pain 12 months after initial consultation: prospective study	34
Neck pain	5,277	Incidence of chronic neck pain in cohort of patients reporting at least one episode of acute neck pain: prospective study	18

Only a minority of acute pain sufferers, disease affected and surgical patients will develop chronic pain^{1–3}.

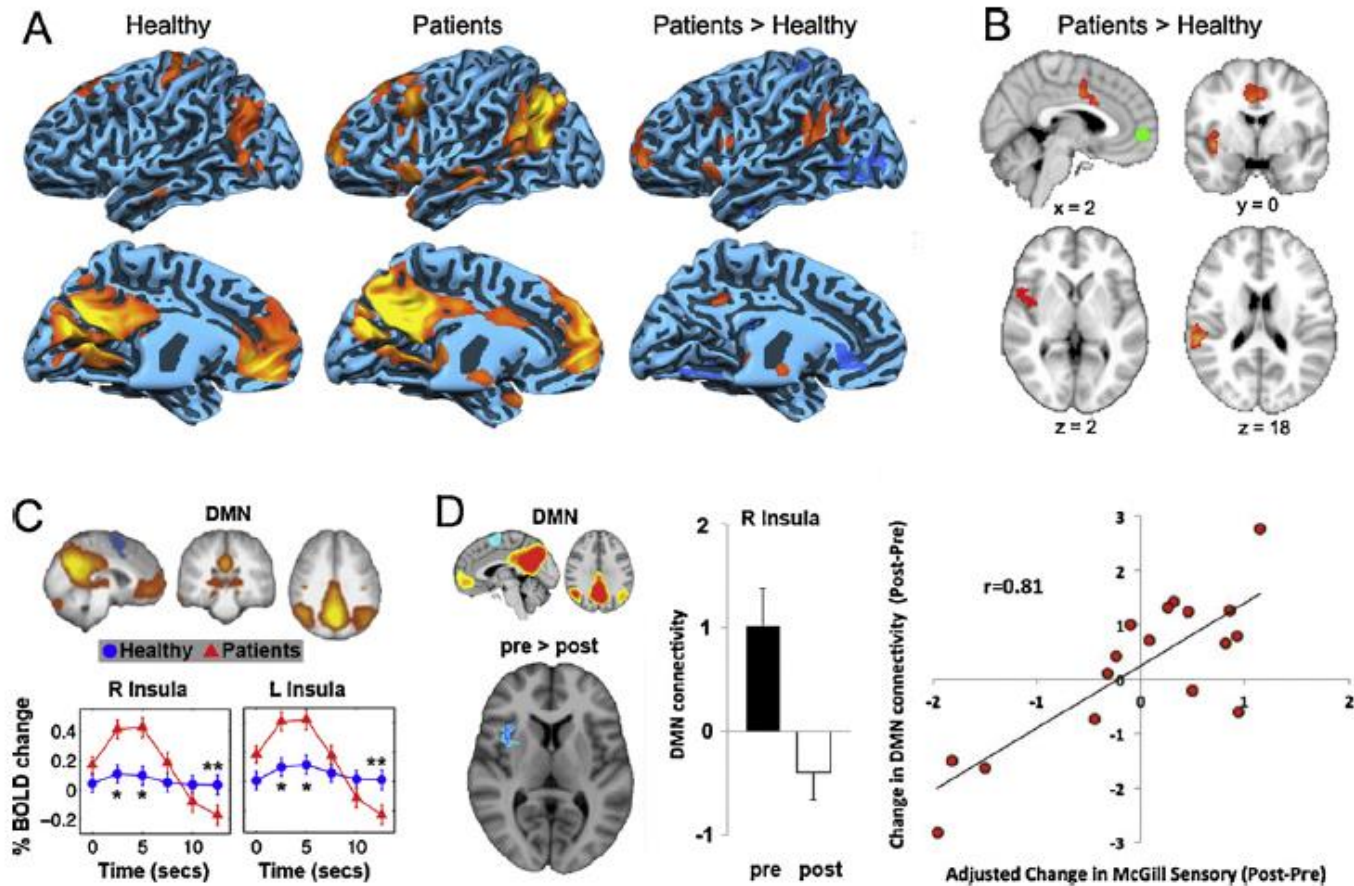
Rizikófaktorok a krónikus fájdalom kialakulásában



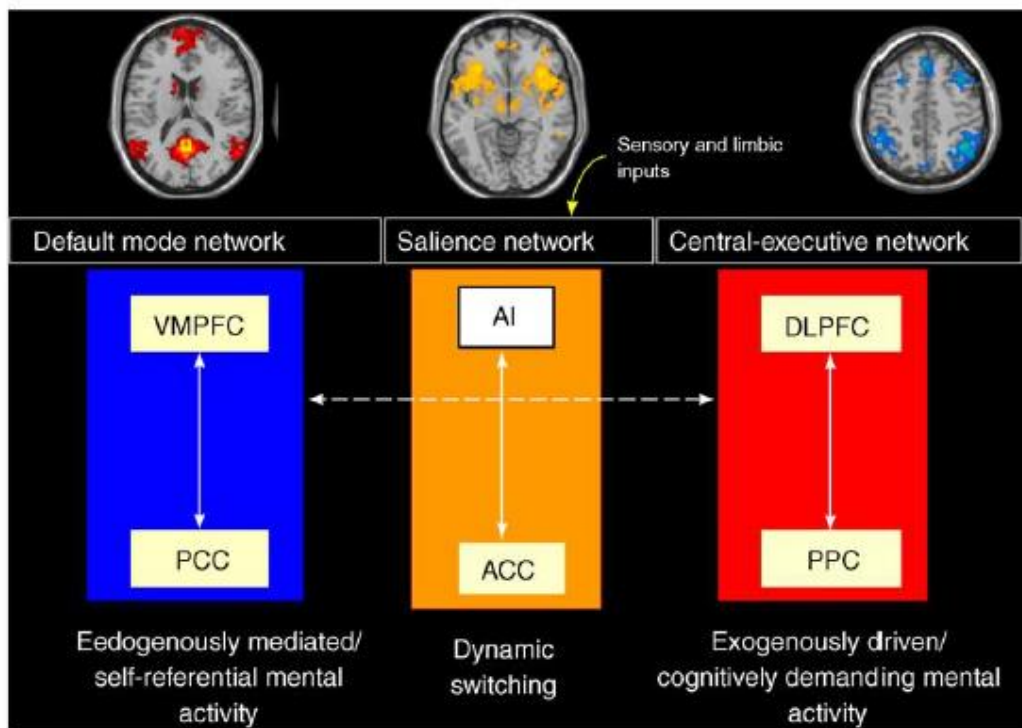
Resting state változások krónikus fájdalomban

M.A. Farmer et al. / *Neuroscience Letters* 520 (2012) 197–203

199



Egy kis kitérő – agyi hálózatok (network)



TRENDS in Cognitive Sciences

Fájdalmi Mátrix részei

(Garcia-Larrea & Peyron, 2013, PAIN)

S32

L. Garcia-Larrea, R. Peyron/PAIN² 154 (2013) S29–S43

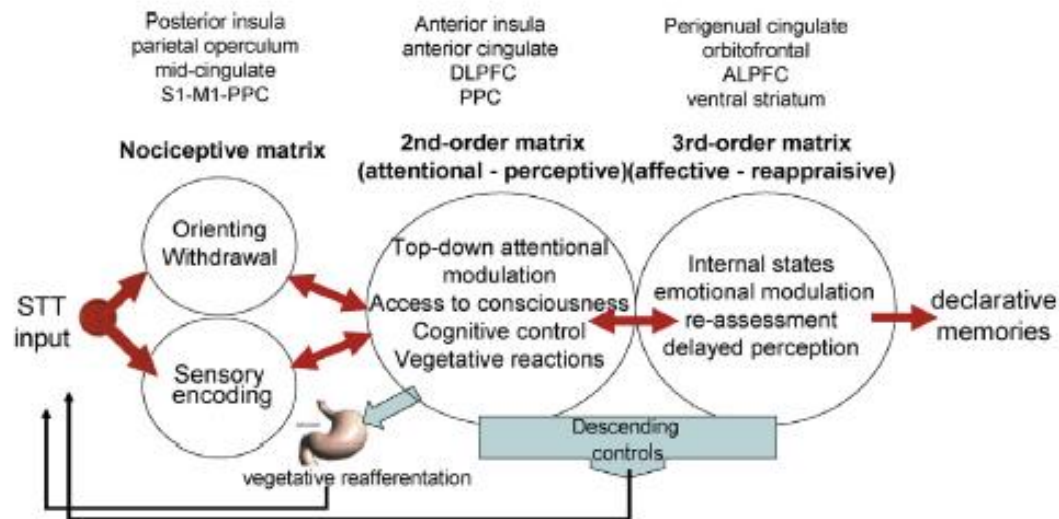


Fig. 1. Schematic representation of interacting pain matrices. The list of anatomical structures involved reflects the regions activated when a full pain matrix is obtained using a PET scan or fMRI and is, of course, not exhaustive of all the regions that can participate in the processing of noxious signals. Please note that although the flux of sensory input progresses from left to right, continuous information transfer among matrices creates a dynamic and continuously reconstructing pattern of interactions. Last, although not indicated by further arrows, pain memories can also change pain perception by affecting both internal affective states and attentional modulation.

A fájdalomi vulnerabilitásban feltételezhetően szerepet játszó agyi területek

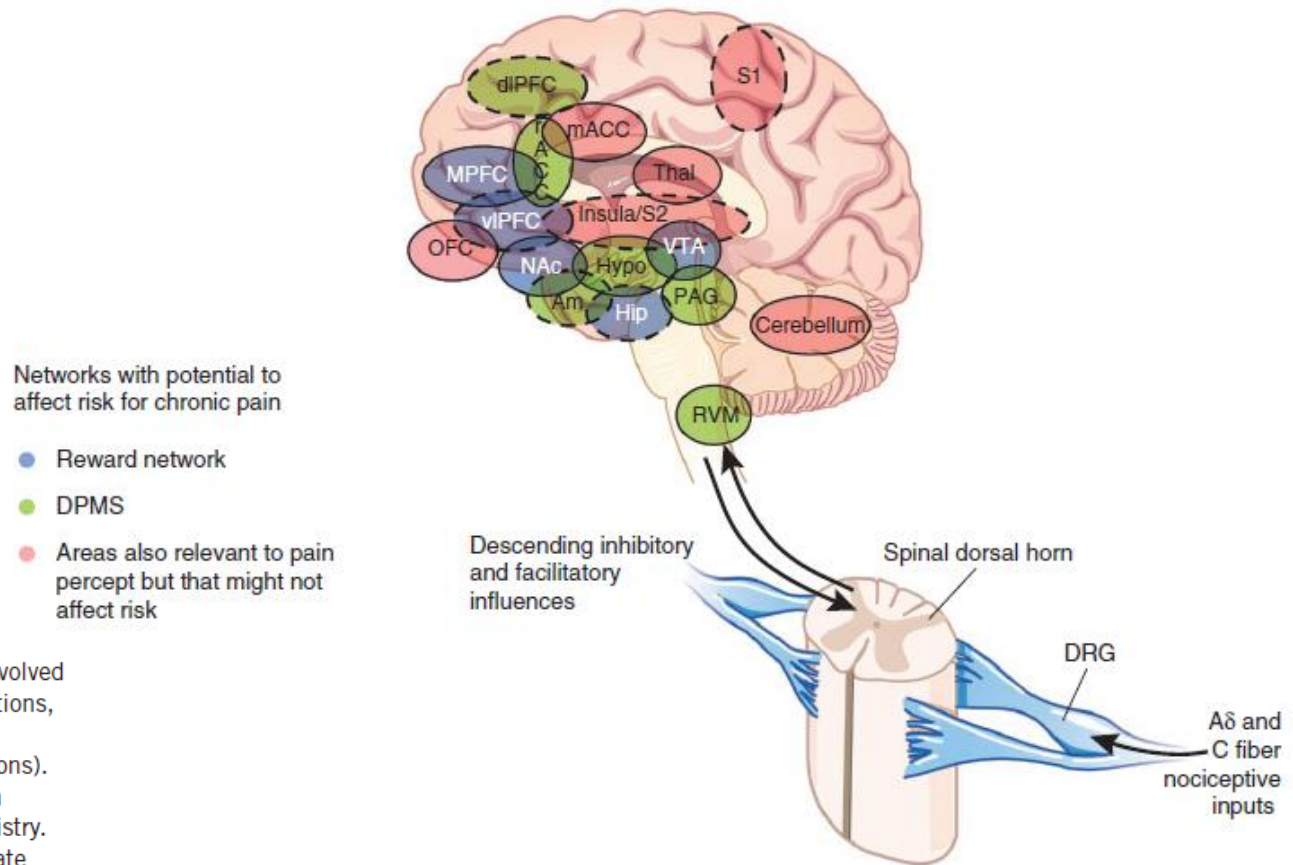


Figure 4 Various brain networks may be involved in conferring vulnerability to painful conditions, particularly the reward-motivation network (purple regions) and the DPMS (green regions). Evidence has been found for differences in structure, wiring, function and neurochemistry. rACC/mACC, rostral/medial anterior cingulate cortex; vIPFC, ventrolateral prefrontal cortex; dIPFC, dorsolateral prefrontal cortex; mPFC, medial prefrontal cortex; OFC, orbitofrontal cortex; insula/S2, insular and secondary somatosensory cortex; S1, primary somatosensory cortex; Am, amygdala; Hip, hippocampus; Hypo, hypothalamus; Thal, thalamus; PAG, periaqueductal gray; VTA, ventral tegmentum.

Akut fájdalom → Krónikus fájdalom

Prospektív vizsgálat:
 akut hátfájdalommal
 küzdők követése. Két
 csoport bontakozott ki 1
 év múlva: (1) akiknek
 javult és (2) akiknek
 nem a fájdalma

Akiknél fenn maradt a
 fájdalom, azoknál az agy
 több régiójában is (pl.
 inzula, Nucleus
 Accumbens) csökkent a
 szürkeállomány
 térfogata

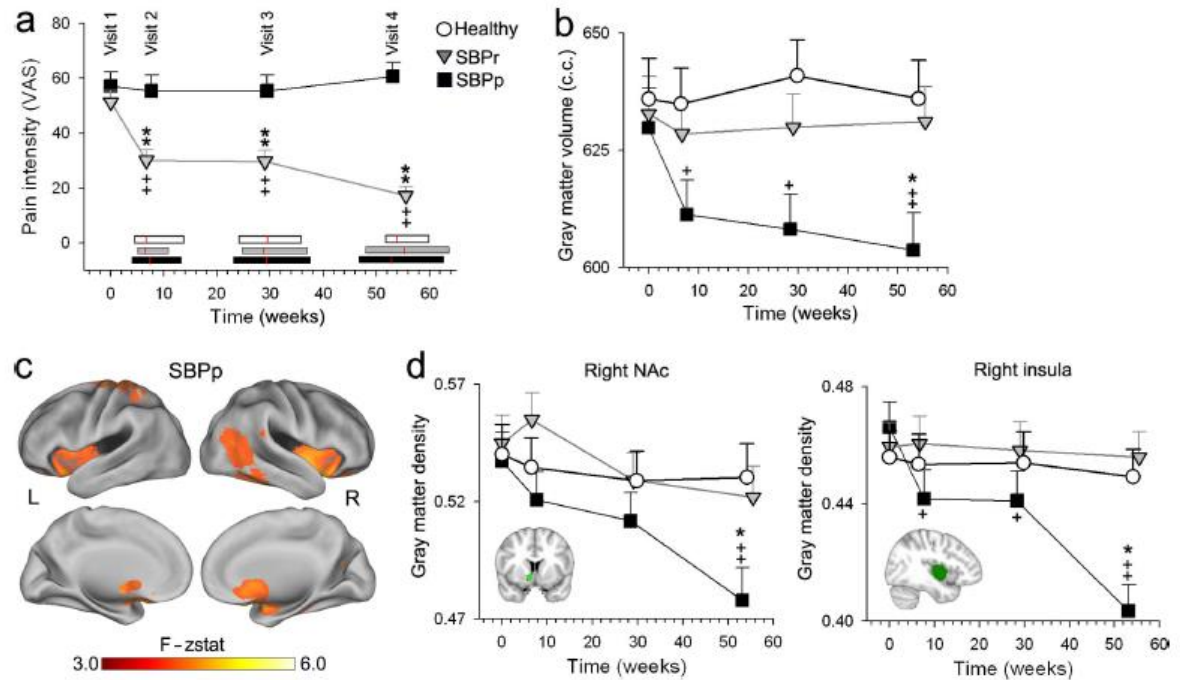


Fig. 1. Changes in global and regional gray matter density over 1 year

Akut fájdalom → Krónikus fájdalom

A mediális prefrontális kéreg és a Nucleus Accumbens közötti funkcionális összeköttetés a fájdalom kialakulásakor jósolta a fájdalom fennmaradását

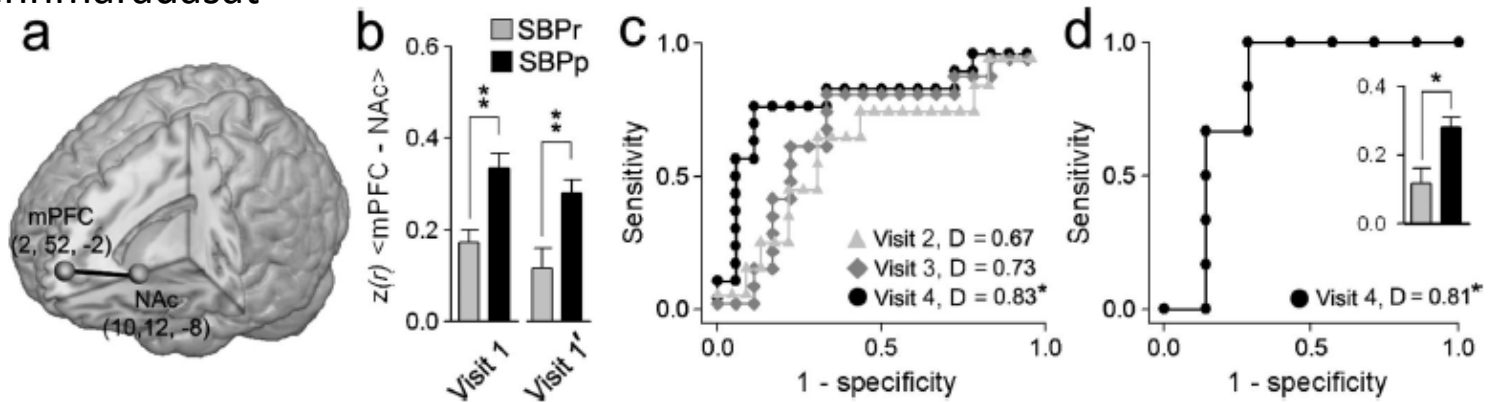


Fig. 3. mPFC–NAc functional connectivity predicts pain chronification

(a) Location and coordinates of the mPFC and NAc seeds used. (b) mPFC–NAc functional connectivity in SBPp was higher than in SBPr in separate fMRI scans. (c) Receiver–operator characteristic (ROC) curves and discrimination probabilities (D, area under ROC curve) for predicting pain persistence at visits 2, 3 and 4 using mPFC–NAc at visit 1' (unbiased estimate). (d) In a separate validation group (n=13), mPFC–NAc strengths at visit 1 (inset), and ROC and D–values of visit 1 predicting persistence of pain at visit 4. [*p<0.05, **p<0.001] Error bars are S.E.M.

Dohányzás és a fájdalom krónikussá válása

Prospektív vizsgálat.
A Dohányzás és az 1 év
múlva fennálló fájdalom
közötti kapcsolatot a
mPFC-ncAcc közötti
funkcionális
konnectivitás
közvetítette.

Petre et al.

Page 14

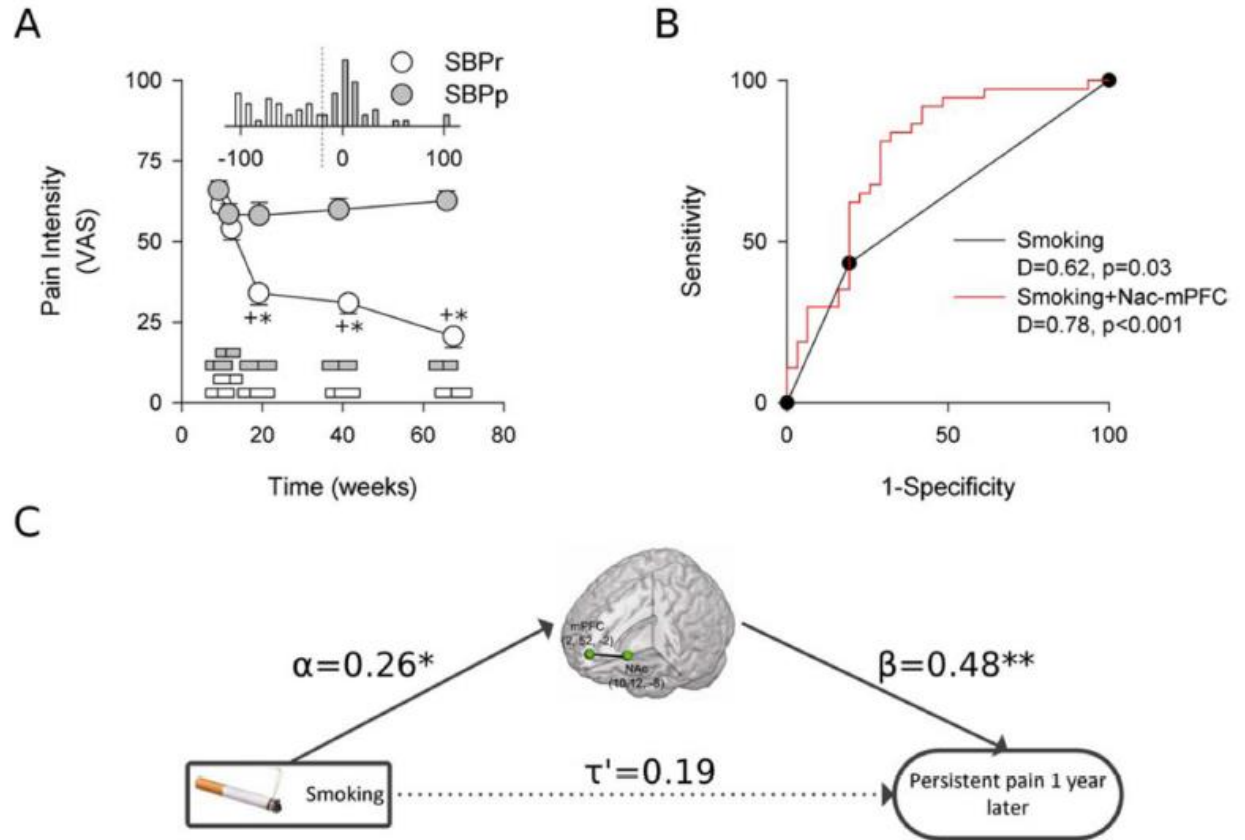


Figure 1.

Smoking predicts pain persistence, mediated through brain functional connectivity of NAc-mPFC. A) SBPr subjects ($n = 31$) report decreases in pain on a visual analog scale over the

Fájdalomkatasztrofizálás

Fájdalomkatasztrofizálás

Mindenki átélt már életében valamilyen fájdalmat, pl. fejfájást, fogfájást, ízületi vagy izomfájdalmat. Gyakran kerülhetünk olyan helyzetbe, ami fájdalmat okozhat, pl. betegség, sérülés, fogászati beavatkozás, műtét.

Azt szeretnénk megtudni, hogy milyen gondolatai és érzései vannak, amikor éppen fájdalmat él át. Az alábbi tizenhárom állítás olyan gondolatokat és érzéseket ír le, amely összekapcsolódhat a fájdalommal. Az alábbi skálát alkalmazva jelölje be, hogy mennyire jellemzőek Önre ezek a gondolatok, amikor fájdalmat él át.

Skála	0	1	2	3	4
Jelentés	Egyáltalán nem jellemző	Kis mértékben jellemző	Közepes mértékben jellemző	Nagy mértékben jellemző	Teljes mértékben (mindig) jellemző

Ha fáj valamim, akkor

Skála	0	1	2	3	4
Jelentés	Egyáltalán nem jellemző	Kis mértékben jellemző	Közepes mértékben jellemző	Nagy mértékben jellemző	Teljes mértékben (mindig) jellemző

	Állítás	Értékelés (számmal)
1.	folyamatosan azon aggódom, hogy megszűnik-e a fájdalom	
2.	úgy érzem, hogy ez így nem mehet tovább.	
3.	ez rettenetes és azt gondolom, hogy sohasem fog egy kicsit sem javulni	
4.	ez borzasztó és úgy érzem, hogy legyőz engem	
5.	úgy érzem, hogy már nem bírom tovább elviselni.	
6.	elkezdlek attól félni, hogy a fájdalom rosszabbodni fog.	
7.	egyfolytában más olyan alkalmakra gondolok, amikor fáj valamim.	
8.	borzasztóan szeretném, hogy a fájdalom elmúljon.	
9.	valahogy nem tudom kivenni a fejemből.	
10.	egyfolytában arra gondolok, hogy mennyire nagyon fáj.	
11.	egyfolytában arra gondolok, hogy mennyire szeretném, ha a fájdalom megszűnne.	
12.	nem tehetek semmit, hogy csökkentsem a fájdalom intenzitását.	
13.	azon tűnődöm, hogy valami súlyos dolog fog-e történni.	

Katasztrofizálás és fájdalom

- Sullivan (1995, 2001): eltúlzott negatív **mentális szett**, amelyet az aktuális vagy az anticipált fájdalom esetén „aktiválunk”
- Három komponensből áll: felnagyítás, rumináció és tehetelenség



A katasztrofizálás szerepe a fájdalom fennmaradásában

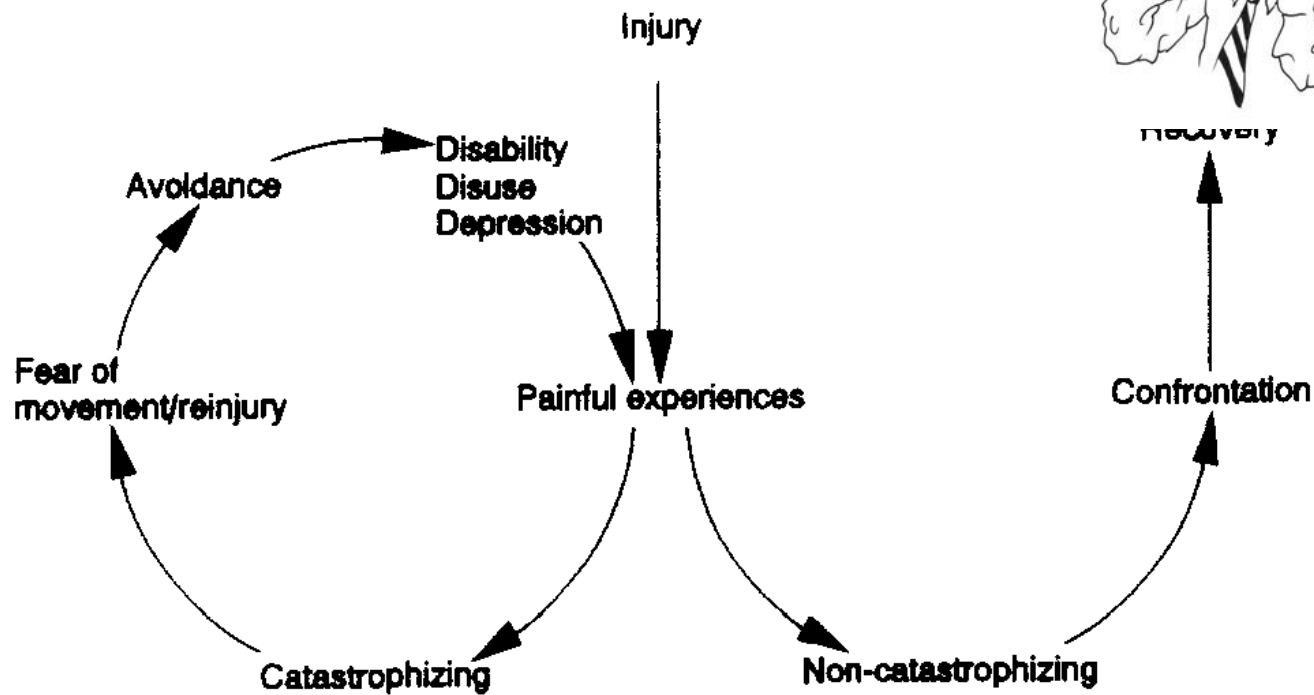


Fig. 1. Cognitive-behavioral model of fear of movement/(re)injury.

Kiterjesztett modell



Figure 1. Expanded Fear-Avoidance Model. From: Vlaeyen and Linton.²²⁸

A katasztrofizálás modelljei (Quartana et al., 2009)

Conceptualization

Appraisal theory

Attention bias/information processing

Communal coping

CNS mechanisms

Neural underpinnings

Details

Pain catastrophizing is viewed as an appraisal process. Painful stimuli are appraised in a primary (magnification, rumination) and secondary (helplessness) fashion. Behavior is deployed based on this appraisal process

Pain catastrophizing is comprised of an information processing or attention bias to pain-related stimuli, particularly the negative affective or 'hot' dimensions of such stimuli

Pain catastrophizing is an interpersonal coping style that is used to solicit interpersonal support of a tangible and emotional nature

Pain catastrophizing is associated with altered CNS processes, such as enhanced temporal summation, aberrant hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and altered cytokine responses to pain

Pain catastrophizing is associated with activation in brain regions implicated **in processing of affective dimensions of pain; regions that are also implicated in the cognitive regulation of emotion and cognition (e.g., anterior cingulate cortex and ventromedial and dorsolateral prefrontal cortices)**

Katasztrofizálás és agyi képalkotás

- Seminowicz és Davis (2006) – egészséges személyek – a **fájdalom intenzitása is számíthat:**

Mérsékelt fájdalom esetén (mild): fokozott aktivitás a PFC (BA 9, 10,46), inzula, rostrális ACC (a fájdalom inger affektív aspektusának fokozott feldolgozása)

Intenzívebb fájdalom esetén (moderate): DLPFC (a top-down gátló mechanizmusok aktiválásának problémája).

(az eredmények függetlenek voltak a N-tól)

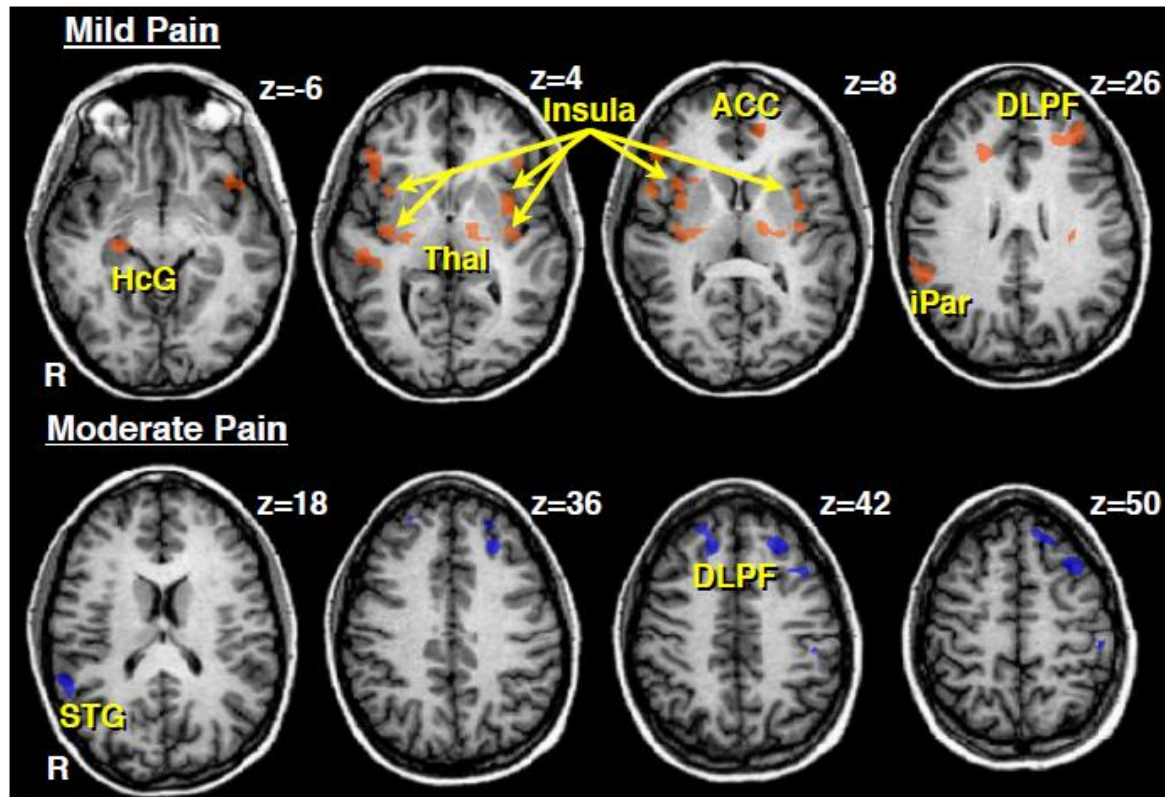


Fig. 3. Regions independently correlated with PCS in mild pain (top) and moderate pain (bottom). Orange indicates the region of positive correlation, blue indicates negative. HcG, hippocampal gyrus; Thal, thalamus; ACC, anterior cingulate cortex; DLPF, dorsolateral prefrontal cortex; R, right side of brain. Talairach z -coordinates shown.

Fibromyalgia és nyomás okozta fájdalom (pressure pain) (Gracely et al., 2004)

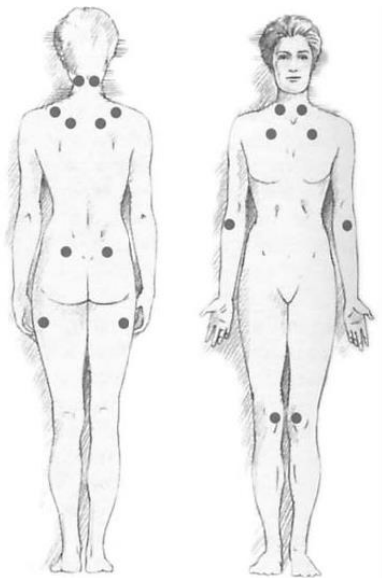
Catastrophizing and neural pain response

Table 2 Significant correlations between catastrophizing and brain activation during painful stimulation controlled for depression

Brain region	Coordinates			Pearson <i>r</i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
Ipsilateral claustrum	-30	6	5	0.51*
Ipsilateral middle frontal gyrus (BA 6)	-46	3	51	0.47*
Ipsilateral cerebellum	-30	-68	-37	0.43*
Contralateral ACC (BA 32)	8	15	36	0.43*
Ipsilateral postcentral gyrus (SII)	-63	-21	14	0.41*
Ipsilateral middle frontal gyrus (BA 11)	-30	44	-12	0.41*
Contralateral ACC (BA 24)	2	11	27	0.41*
Contralateral medial frontal gyrus (BA 6)	2	-17	56	0.40*
Contralateral lentiform	14	6	3	0.40*

* $P < 0.01$.

- Fájdalom anticipációja (mediális prefrontális kéreg, cerebellum),
- Figyelem a fájdalomra (ACC, dlPFC)
- Érzelmi aspektus (claustrum – közel van az amygdalához)
- Motoros területek – fokozott expresszivitás



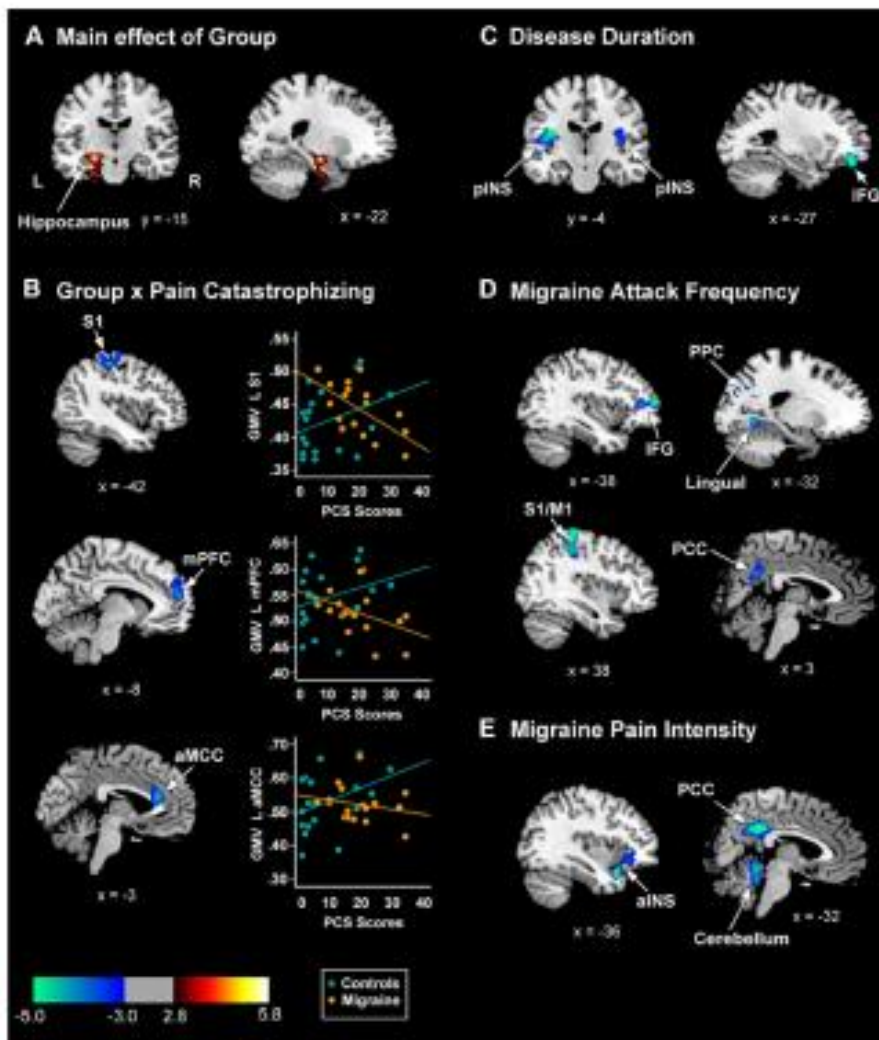
Migrén – Fájdalom katasztrofizálás, Hubbard et al., 2014

Hubbard et al.

Page 18

VBM

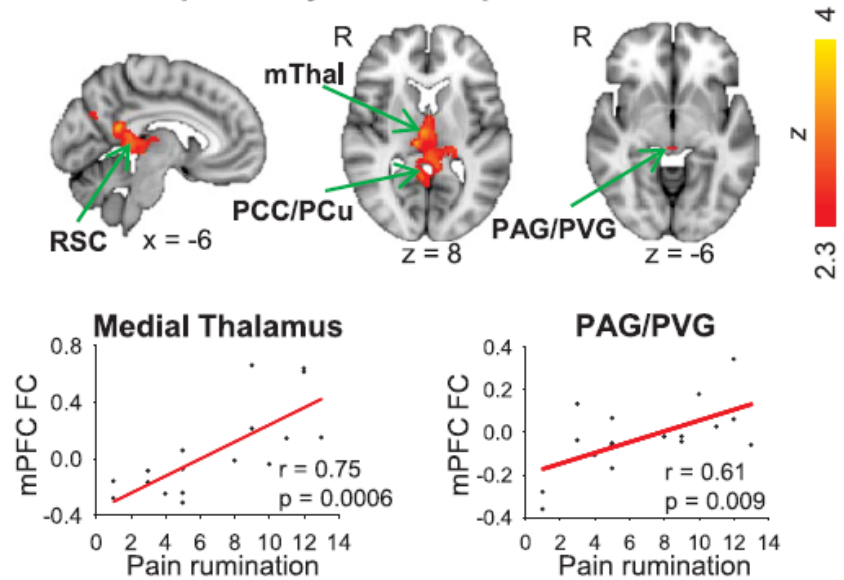
Egészséges vs.
Migrénes csoportban
a katasztrofizálás
bizonyos területek
szürkeállomány
térfogatával
ellentétesen korrelált.



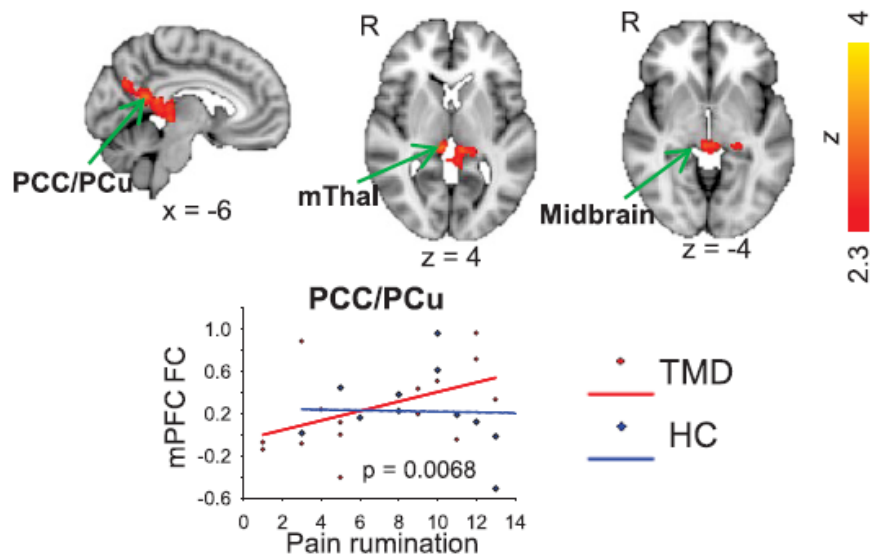
Kucyi et al., 2014. Enhanced Medial Prefrontal-Default Mode Network Functional Connectivity in Chronic Pain and Its Association with Pain Rumination

Resting State Funkcionális konnektivitás vizsgálata TMD-ben és összefüggése a *fájdalomról való ruminációval*.

A mPFC FC positively related to pain rumination in TMD



B Specificity of brain-pain rumination relationships to TMD



Katasztrófizálás (Crombez)

Külső tényezők:

- Információk
- Média
- Egészségügyben dolgozók

- Rumináció
- Felnagyítás
- Tehetetlenség

Beteg vulnerabilitását okozhatja:

- Neuroticizmus
- Vonás szorongás

Crombez (2003) szerint

- a katasztrófizálóknak *biomedikális nézetük* van a fájdalomról
- *perszeverálva* próbálnak kontrollt gyakorolni felette
- „Benne ragadnak” a fájdalommal való megküzdésben
- **meg kell tanulniuk elfordítani a figyelmüket róla**; a korlátozottság érzése helyett az identitással kellene foglalkozniuk

További kérdések

- Vonás vagy állapot (szituáció)? Melyik jelez előre?
- Önálló konstruktum vagy „redundáns konstruktum” (pl. félelem a fájdalomtól, szorongás szenzitivitás, N)
- Fájdalom katasztrofizálás – mint speciális repetitív negatív gondolatok (fájdalommal kapcsolatos válaszadási stílus)

Szociális fájdalom



- „A szociális kizárás fáj” (MacDonald és Leary, 2005; Eisenberg és Lieberman, 2004)
- Eisenberger és Lieberman (2004) szerint a szociális kirekesztés révén megélt pszichés (szociális) fájdalom és a fizikai fájdalom neurális körei átfedik egymást. A fájdalomi mátrixon belül a dorzális anterior cinguláris kérget (ACC-t) és az inzula anterior részét az affektív-motivációs komponenssel kapcsolják össze.
- Eisenberger és Lieberman (2004) a szociális fájdalom hátterében – amelyet olyan distresszelő élményként definiálnak, amely egy közeli személytől vagy csoporttól való észlelt pszichológiai távolsággal függ össze – ugyancsak elsősorban az ACC szerepét vetik fel.

	Fizikai fájdalom	Szociális fájdalom
Definíció1	a testi sérülés következtében előálló fájdalom	szociális sérülés (vagyis a szociális kapcsolatok fenyegetése, megromlása vagy elvesztése)
Definíció2	<i>olyan kellemetlen szenzoros és emocionális tapasztalatként definiáljuk, amely az aktuális vagy potenciális szövetkárosodással függ össze</i>	<i>olyan distresszelő élmény, amely az aktuális vagy potenciális pszichológiai távolsággal függ össze, egy közeli személytől vagy egy csoporttól</i>

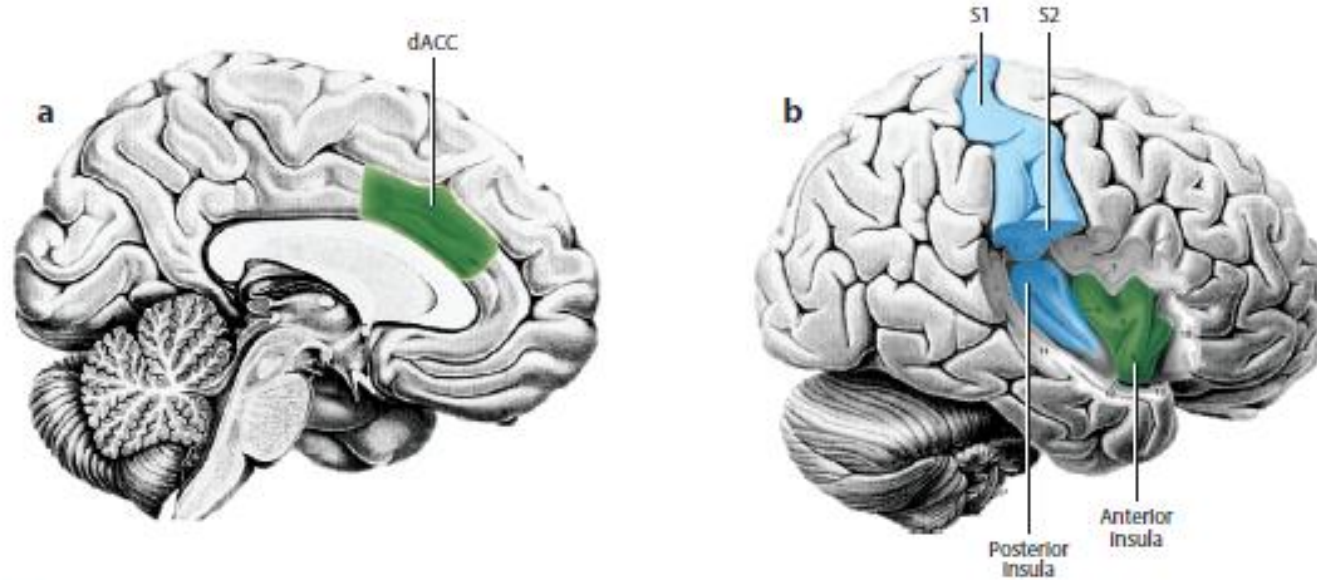


Figure 1

Cortical neural regions associated with the affective and sensory components of pain. The neural regions associated with the affective component of pain (*green*) include the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) (*a*) and the anterior insula (*b*). The neural regions associated with the sensory component of pain (*blue*) include the posterior insula, primary somatosensory cortex (S1), and secondary somatosensory cortex (S2) (*b*).

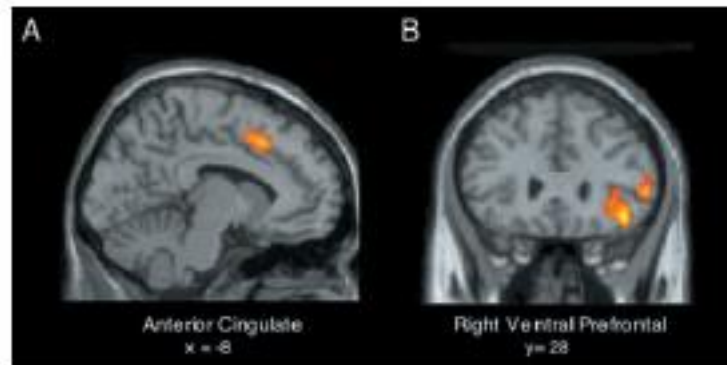
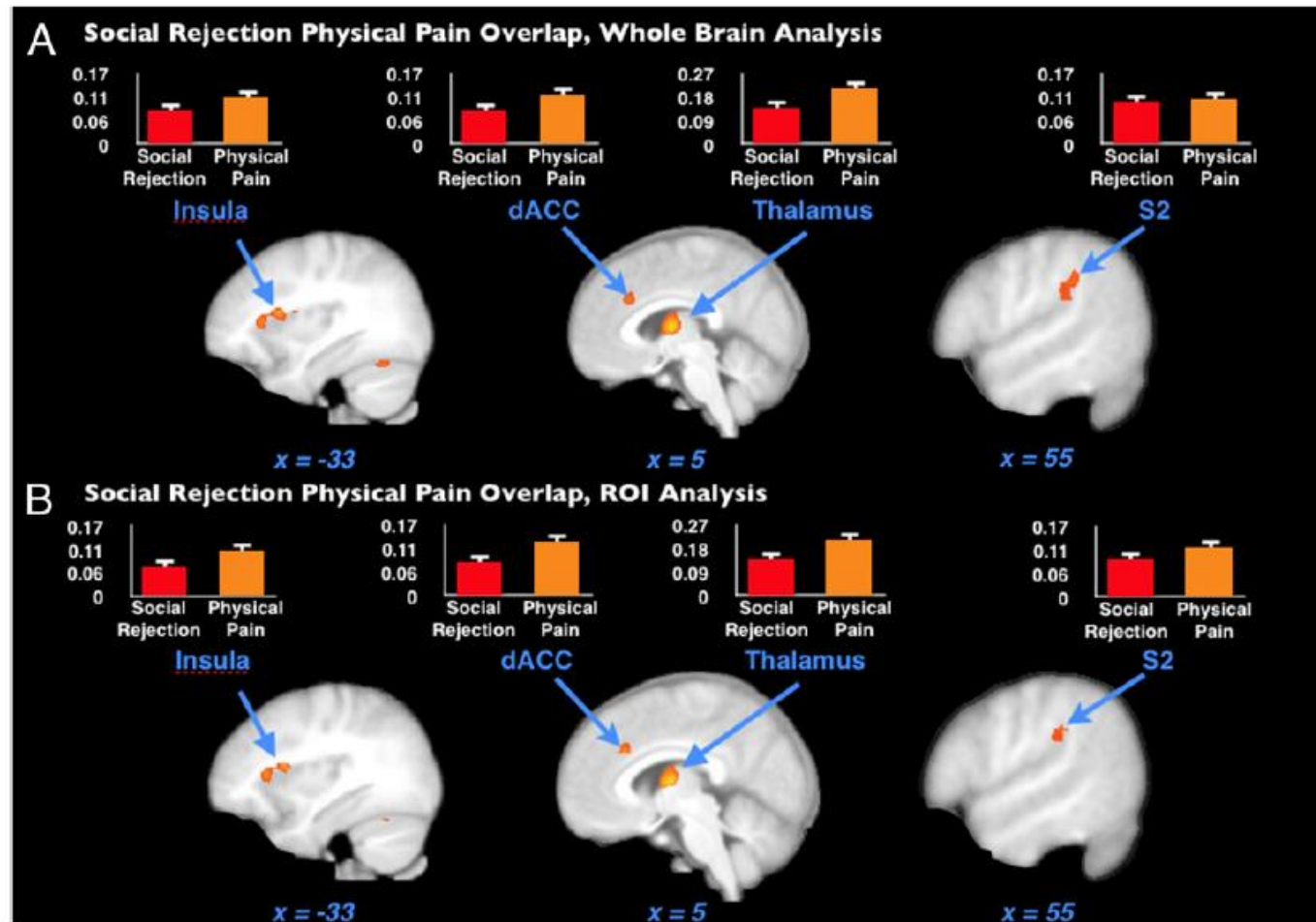
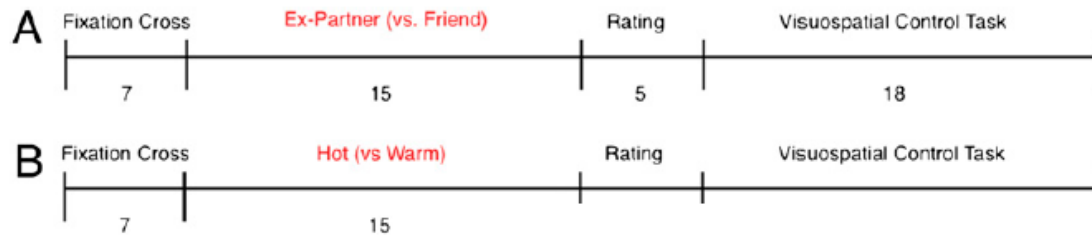


Fig. 1. (A) Increased activity in anterior cingulate cortex (ACC) during exclusion relative to inclusion. (B) Increased activity in right ventral prefrontal cortex (RVPPC) during exclusion relative to inclusion.



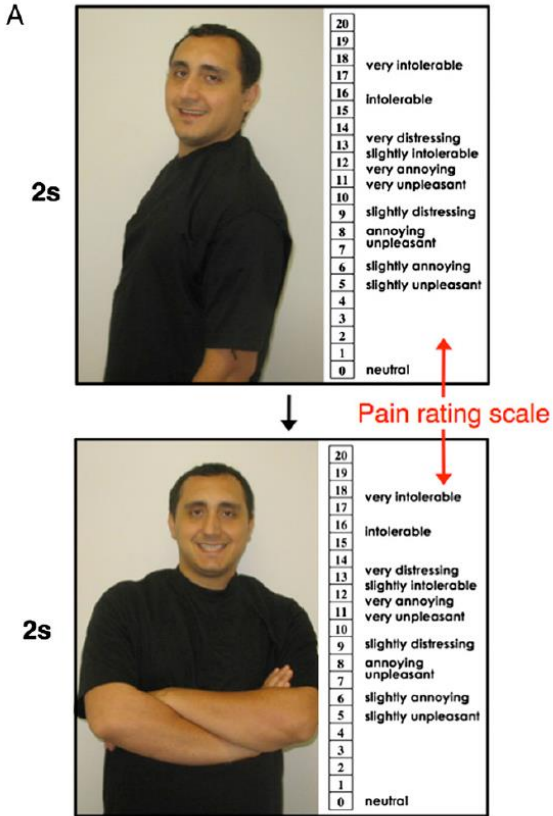


Szociális kizárás

- MacDonald és Leary (2005) a szociális fájdalom és fizikai fájdalom neurális köreinek átfedését evolúciós perspektívából közelítik meg. Őseink életében a fizikai és szociális szükségletek szorosan összekapcsolódtak, mivel a fizikai szükségletek kielégítésének biztosítékát a csoportba tartozás adta (Baumeister és Leary, 1995). A csoportból való kizárás veszélye egyben a túlélést, s gének továbbadását veszélyeztette. A szerzők szerint a szociális kizárás ezt a fajta fájdalmi élményt triggereli, amely a fájdalom érzelmi élményéhez vezet (a fizikai fájdalmi szenzáció hiányában). Ebben az ACC-n kívül a periaqueductális szürkeállomány, az opiát és oxitocin neuroendokrin rendszer vesz részt (MacDonald és Leary, 2005; MacDonald, Kinsburry, Shaw, 2005).

A szociális és fizikai fájdalom átfedő neurális köreinek következményei, jelentősége

- Krónikus fájdalomban szenvedők érzékenyebbek a szociális fájdalomra (Asmundson et al., 1996)
- Kísérleti vizsgálatok: aki érzékenyebb a fizikai fájdalomra, az fokozottan reagál a szociálisra is
- Ami az egyiket növeli, az növeli a másikat is és ami csökkenti az egyiket, az a másikat is (pl. szociális támogatás) -!



EREDMÉNYEK:

- Csökkent dACC és AI aktivitás, ha a partner nézése közben kapott fájdalomi ingert
- + a szubjektív beszámolóknban is csökkent érték
- +
- vmPFC

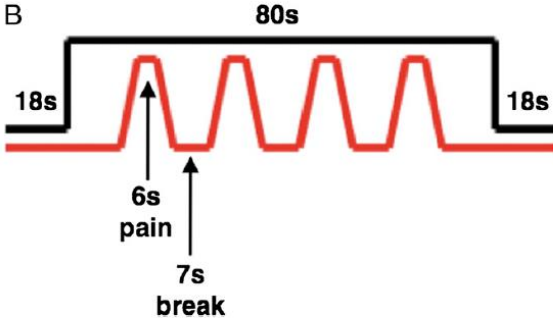


Fig. 1. (A) In each block, participants viewed four different photographs for 2 s per image. (Shown are two examples of partner images with the pain-rating scale displayed on the right side.) (B) Photographs were shown continuously throughout the 80-s block while participants received four 6-s heat stimulations (depicted in red) separated by 7 s.

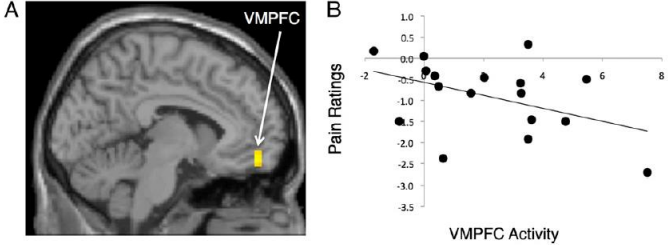


Fig. 3. (A) VMPFC activation while viewing partner pictures vs. stranger pictures during pain. (B) Scatterplot showing the correlation between VMPFC activity (-6,51,15) and pain ratings (during partner vs. stranger trials).

Kritikák

- dACC – aktivációja a szociális kizárás paradigmáiban inkább a konfliktusmonitorozásról szól. (az a v.sz. elvárása, hogy kapja a labdát és mégsem) (Eisenberger válasza: dACC – Neural alarm system)
- dACC – minden negatív affektus aktiválja ezt a rendszert (Eisenberger válasza – nem egyértelműek az adatok, dACC úgy tűnik, arra ami fizikailag vagy pszichésen fenyegető)
- dACC és AI – „száliciencia” detektorok

Köszönöm a figyelmet!

Kokonyei.gyongyi@ppk.elte.hu