



**IMPACTE DE LES
ALTERACIONS
CEREBRALS EN
LA PERCEPCIÓ
DEL DOLOR PER
HERPES ZÒSTER
I NEURÀLGIA
POSTHERPÈTICA**

TESI DOCTORAL

MARIA MERCÈ GENOVÉ CORTADA

Juliol 2015

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

**IMPACTE DE LES
ALTERACIONS
CEREBRALS EN
LA PERCEPCIÓ
DEL DOLOR PER
HERPES ZÒSTER
I NEURÀLGIA
POSTHERPÈTICA**

TESI DOCTORAL

MARIA MERCÈ GENOVÉ CORTADA
Juliol 2015

**Facultat de Medicina.
Departament de Cirurgia**

**Direcció: Xavier Rius Cornadó
Elena Català Puigbò
Maria J. Portella Moll**

Als meus pares, doncs sense el seu esforç i suport mai hauria arribat fins aquí.

A la meva família, Jordi, Albert, Laura i Oriol, per la vostra paciència i estímul constant. Sense el vostre recolzament estaria perduda...

AGRAÏMENTS

Tot i que semblava impossible, finalment ho hem aconseguit. I dic *hem*, perquè encara que aquesta tesi només porti el meu nom, heu estat molts els que heu participat en aquest projecte, i sense vosaltres aquest treball no hagués estat possible.

Voldria expressar el meu agraïment a tots els que heu col·laborat en la planificació i elaboració d'aquest treball. En especial a la Dra. Elena Català i la Dra. Beatriz Gómez-Ansón que han estat les principals impulsores del projecte, i m'heu donat l'oportunitat d'ampliar els meus coneixements en un camp que fins no fa gaire era totalment desconegut per mi, i que m'ha permès entendre millor el pacient amb dolor crònic que veiem cada dia a les nostres consultes.

Agrair al Dr. Xavier Rius, director d'aquesta tesi, pels seus consells i el seu esperit crític.

Voldria fer especial menció a la Dra. Elena Català que ha estat l'*alma mater* d'aquest projecte. Sense la teva ajuda, recolzament, ànims i, sobretot, insistència, aquest treball no s'hagués portat a terme.

A la Dra. Maria J. Portella, pels seus coneixements i la seva ajuda en la direcció d'aquesta tesi i, sobretot per la seva paciència. Sense tu aquesta tesi no s'hagués pogut finalitzar. Gràcies Maria.

Voldria agrair al servei de neuroradiologia, en especial a la Dra. Esther Granell i al Dr. Fidel Nuñez, per la seva implicació en aquest treball.

Gràcies als membres del Port d'Informació Científica per la col·laboració en el postprocessat de les imatges, i en especial a la Yolanda Vives per la seva ajuda i pel seu interès en que aquest projecte tirés endavant.

A la Carme Rius, psicòloga de la Unitat del dolor, per la seva implicació i les seves aportacions en aquest projecte.

A l'Ignasi Gich, per la seva ajuda incondicional en l'anàlisi estadístic.

A tots els membres de la Unitat del Dolor (Dres. Marta Ferrándiz, M^a Teresa Santeularia, Miren Revuelta, Anna Parera, Martha Melo, Carme, Isabel i Xavi), per facilitar la realització d'aquest treball i per les vostres mostres d'afecte i ànims que m'heu donat al llarg de tots aquests anys. Tots junts formem un gran equip.

A la Dra. M^a Victoria Moral, cap de servei d'Anestesiologia, pel seu recolzament en aquest projecte; i a la resta de companys del servei d'Anestesiologia per les seves mostres d'ànim.

També voldria expressar el meu agraïment a tots els pacients i participants de l'estudi, que de forma totalment desinteressada i altruista han participat en aquest treball, per tal de contribuir en la recerca en el camp del Dolor.

I, finalment, voldria agrair a tota la meva família i als meus amics, la seva paciència, i les mostres d'ànims i el recolzament que he rebut en tot moment per part d'ells. Us estimo.

ÍNDIX

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

ÍNDEX

1. RESUM.....	3
2. INTRODUCCIÓ.....	11
2.1. DOLOR.....	11
2.1.1. CONCEPTE I DIMENSIONS.....	11
2.1.2. CLASSIFICACIÓ DOLOR:.....	13
2.1.2.1. Dolor Agut <i>versus</i> Dolor Crònic:.....	13
2.1.2.2. Classificació fisiopatològica:.....	15
2.1.3. DOLOR NEUROPÀTIC.....	16
2.1.3.1. Concepte i generalitats:.....	16
2.1.3.2. Model de dolor neuropàtic. Herpes zòster i Neuràlgia postherpètica:.....	19
2.1.3.2.1. Incidència i prevalença:.....	19
2.1.3.2.2. Clínica:.....	21
2.1.3.2.3. Fisiopatologia:.....	23
2.1.3.2.4. Impacte de l’HZ i NPH en la qualitat de vida:.....	25
2.2. NOCICEPCIÓ: DE LA TRANSDUCCIÓ A LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR.....	26
2.2.1. TRANSDUCCIÓ:.....	27
2.2.2. TRANSMISSIÓ:.....	27
2.2.3. MODULACIÓ DEL SENYAL NOCICEPTIU:.....	30
2.2.4. PERCEPCIÓ I CONSCIÈNCIA DEL DOLOR:.....	33
2.3. XARXA NEURAL DEL DOLOR. <i>PAIN MATRIX</i>	34
2.3.1. CONCEPTE.....	34
2.3.2. ÀREES CEREBRALS.....	37
2.3.2.1. Estructures Corticals:.....	39
2.3.2.1.1. Escorça somatosensorial primària (SI):.....	39
2.3.2.1.2. Escorça somatosensorial secundària (SII):.....	41
2.3.2.1.3. Escorça del cíngol:.....	43
2.3.2.1.4. Ínsula:.....	48
2.3.2.1.5. Escorça prefrontal:.....	49
2.3.2.1.6. Àrees d’associació parietal:.....	54
2.3.2.2. Estructures Subcorticals:.....	55
2.3.2.2.1. Tàlem:.....	55

2.3.2.2.2. Amígdala:.....	56
2.3.2.2.3. Ganglis Basals:.....	57
2.3.3. XARXES NEURALS.	59
2.3.3.1. Connectivitat estructural i funcional. Concepte:	59
2.3.3.2. Estructura de les xarxes neurals:.....	61
2.3.3.3. “Resting State Networks” i “Default mode network”:	64
2.4. SISTEMES MODULADORS DESCENDENTS.	68
2.4.1. CONCEPTE.	68
2.4.2. ASPECTES QUE MODULEN EL DOLOR.....	69
2.4.2.1. Atenció:	69
2.4.2.2. L’expectativa i anticipació al dolor:.....	71
2.4.2.3. Avaluació de l’estímul:	72
2.4.2.4. Context:	73
2.4.2.5. Emocions i estat d’ànim:	74
2.5. PSICOPATOLOGIA I DOLOR.....	76
2.5.1. MODEL BIOPSIICOSOCIAL.....	76
2.5.2. EXPLORACIÓ PSICOPATOLÒGICA.	77
2.5.3. EXPLORACIÓ PSICOSOCIAL.	83
2.6. APLICACIÓ DE LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA CEREBRAL EN L’ESTUDI DEL DOLOR.....	83
2.6.1. GENERALITATS.....	83
2.6.2. RM ESTRUCTURAL O ANATÒMICA	86
3. HIPÒTESI I OBJECTIUS.....	93
4. MATERIAL I MÈTODES	97
4.1 POBLACIÓ D’ ESTUDI.	97
4.2. DADES RECOLLIDES EN L’ESTUDI.....	99
4.2.1. DADES CLÍNiques I DEMOGRÀFIQUES:	99
4.2.2. DADES PSICOPATOLÒGIQUES:	100
4.2.2.1. Qüestionari d’ansietat Estat-Tret (STAI- “State-Trait Anxiety Inventory”).	100
4.2.2.2. Qüestionari de depressió de Beck (BDI- “Beck Depression Inventory”).	101
4.2.2.3. Qüestionari de dolor de McGill (MPQ- “McGill Pain Questionnaire”).	102
4.2.2.4. Versió reduïda de l’enquesta de qualitat de vida de 36 ítems (SF-36).	102
4.2.3. PROTOCOL D’ADQUISICIÓ D’IMATGES PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA	104
4.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA.	106

5. RESULTATS.....	111
5.1. DADES DEMOGRÀFIQUES:.....	111
5.2. RESULTATS DE LES DADES CLÍNiques:.....	112
5.2.1. COMORBIDITAT:.....	112
5.2.2. DADES CLÍNiques DEL DOLOR:.....	113
5.3. DADES DELS QÜESTIONARIS DEL DOLOR, PSICOPATOLÒGICS I DE QUALITAT DE VIDA.....	114
5.3.1. QÜESTIONARI D'ADJECTIUS DE DOLOR DE MC. GILL (MPQ):.....	114
5.3.2. TEST D'ANSIETAT ESTAT – TRET (STAI):.....	115
5.3.3. TEST DE DEPRESSIÓ DE BECK (BDI):.....	115
5.3.4. TEST DE QUALITAT DE VIDA SF-36:.....	115
5.4. DADES DE LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA:.....	117
5.4.1. ANÀLISI DE LA SUBSTÀNCIA GRISA CEREBRAL:.....	117
5.4.1.1. Voxel-Based Morphometry (VBM) de la Substància Grisa:.....	117
5.4.1.2. Gruix Cortical (Freesurfer):.....	129
5.4.2. RESULTATS DEL VOLUM TALÀMIC:.....	131
5.4.2.1. Volum Del Tàlem:.....	131
5.4.3. ANÀLISI DELS RESULTATS DE LA SUBSTÀNCIA BLANCA (RM TENSOR DE DIFUSIÓ - DTI):.....	132
5.5. RELACIÓ ENTRE DADES CLÍNiques I DE NEUROIMATGE.....	135
6. DISCUSSIÓ.....	139
7. LIMITACIONS.....	159
8. CONCLUSIONS.....	163
9. FUTURES LÍNIES DE RECERCA.....	167
10. BIBLIOGRAFIA.....	171
11. ANNEXES.....	191
11.1. QÜESTIONARIS DEL DOLOR, PSICOPATOLÒGICS I DE QUALITAT DE VIDA.....	191
11.1.1. QÜESTIONARI D'ANSIETAT ESTAT-TRET (STAI- “STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY”).....	193
11.1.2. QÜESTIONARI DE DEPRESSIÓ DE BECK (BDI).....	196
11.1.3. QÜESTIONARI DE DOLOR DE MCGILL (MPQ- “MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE”).	203
11.1.4. VERSIÓ REDUÏDA DE L'ENQUESTA DE QUALITAT DE VIDA DE 36 ÍTEMS (SF-36).	221
11.2. PRESENTACIONS/PÒSTERS.....	229

RESUM

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

1

1. RESUM

El dolor neuropàtic secundari a l'herpes zòster, tant en la seva fase aguda com crònica (neuràlgia postherpètica) té un fort impacte en la funcionalitat i en la qualitat de vida dels pacients que el pateixen. La intensitat i les característiques peculiars d'aquest tipus de dolor, així com la pobra resposta als tractaments analgèsics convencionals, converteixen aquest dolor en un important problema de salut pública.

El dolor es defineix com una experiència sensorial i emocional desagradable associada a una lesió hística, present o potencial, que es descriu com ocasionada per aquesta lesió. Aquesta definició ja ens indica que el dolor és un procés complex i altament subjectiu; és la interpretació d'un estímul nociceptiu que estarà influenciat per la memòria, les emocions, l'entorn, factors cognitius i genètics, entre d'altres. El dolor, per tant, és una experiència conscient on hi participa activament l'escorça cerebral.

Sabem que el cervell és un òrgan que té la capacitat d'adaptar-se contínuament a la nova informació i a les experiències que rep mitjançant canvis en la seva estructura, en la funció o en la química cerebral; propietat que es coneix amb el nom de neuroplasticitat. Les tècniques de neuroimatge cerebral han mostrat que el dolor no és un trastorn estàtic, sinó que es tracta d'un quadre clínic altament plàstic, on tenen lloc canvis dinàmics anatòmics i funcionals en un conjunt d'àrees corticals i subcorticals com a resultat d'una noxa. Aquest conjunt d'àrees implicades en el processament central del dolor defineixen la denominada xarxa neural del dolor o *pain matrix*. És més, el cervell no és un òrgan passiu que simplement reflecteix els canvis anatòmics i funcionals que tenen lloc en la perifèria com a conseqüència d'un estímul nociceptiu, sinó que és capaç d'esculpir activament les propietats del dolor a mesura que evoluciona des de la fase aguda a una condició de dolor crònic. És a dir, el cervell és capaç de canviar la seva estructura i funció per adaptar-se o maladaptar-se a diverses condicions, com pot ser a un estímul nociceptiu perllongat en el cas del dolor crònic.

En situacions de dolor s'han descrit canvis en la connectivitat, en la biologia molecular, en la química i en l'estructura de diverses regions cerebrals que anirien més enllà de les àrees

incloses en la *pain matrix*, reflectint, no tant la percepció de l'estímul nociceptiu, sinó la repercussió emocional, cognitiva i física del dolor en la persona.

La hipòtesi del nostre estudi és que **el dolor neuropàtic secundari a la infecció per herpes zòster, pot desencadenar alteracions estructurals a nivell cerebral; i el seu patró d'afectació difereix entre els pacients que pateixen dolor agut o subagut, i els pacients amb dolor crònic.**

Objectius principals:

- Comparar pacients amb dolor agut, amb dolor crònic, i subjectes sense dolor (grup control) i observar si es produeixen canvis estructurals en la substància grisa cerebral, en el volum dels tàlems i en la connectivitat anatòmica entre les àrees cerebrals implicades en el processament central del dolor.

Objectius secundaris:

- Determinar quines variables relacionades amb el dolor (intensitat, característiques, durada) s'associen amb aquestes alteracions cerebrals.
- Analitzar si l'estat emocional dels pacients (ansietat, depressió) es relaciona amb aquestes alteracions cerebrals.

Material i mètodes:

Estudi prospectiu de disseny transversal de casos-controls, realitzat en humans. S'ha analitzat una mostra de 60 subjectes, d'ambdós sexes i d'edats compreses entre 65-85 anys, dividits en tres grups:

- 20 pacients amb dolor neuropàtic per herpes zòster agut o de recent aparició (temps evolució del dolor inferior a 3 mesos). Grup dolor agut.
- 20 pacients amb neuràlgia postherpètica (dolor de més de 3 mesos d'evolució). Grup dolor crònic.
- 20 subjectes sense clínica de dolor per al grup control.

A tots els membres de l'estudi es va realitzar una valoració clínica i psicològica, mitjançant els qüestionaris d'adjectius de McGill, d'ansietat estat-tret (STAI), de depressió de Beck (BDI) i el qüestionari de qualitat de vida SF-36; i a tots ells es va realitzar una ressonància magnètica cerebral estructural per objectivar les alteracions cerebrals.

Es descartaren els pacients amb patologia neurològica i/o psiquiàtrica greu diagnosticada, o amb dolor d'altra etiologia.

Resultats:

En aquest estudi s'han pogut objectivar alteracions estructurals cerebrals, en els pacients que pateixen dolor neuropàtic secundari a la infecció pel virus de l'herpes zòster, quan es comparen amb subjectes que no presenten clínica de dolor. No obstant, les diferències significatives han estat entre el grup de dolor crònic i control i entre agut i control, no trobant-se diferències significatives entre els dos grups de dolor.

S'han trobat tant decrements com increments en el volum de la substància grisa i en el gruix cortical, disminució en el volum dels tàlems, i alteracions en els tractes de la substància blanca. Molts d'aquests canvis ja s'observen en la fase aguda de l'herpes zòster, però totes aquestes alteracions són més evidents i més importants en la fase crònica de la malaltia.

Amb els resultats obtinguts es podria interpretar que el dolor crònic és un dolor més disfuncional que s'associaria amb reduccions de substància grisa en àrees relacionades amb el control endogen del dolor (estructures més corticals com el frontal, el temporal i el cingulat) mentre que el dolor agut seria un dolor més sensorial afectant estructures més subcorticals i del temporal medial, on les àrees frontals estarien fins i tot incrementades respecte els controls.

Els resultats de la integritat de la substància blanca, van mostrar una major afectació en els crònics respecte els controls, que afectava principalment a la corona radiada bilateral, és a dir en la connexió entre els dos hemisferis (cos callós) a nivell global i en el cingulat posterior. En els pacients aguts l'afectació dels tractes de la substància blanca no era tan generalitzada com en els crònics i afectava, a part del cos callós, altres tractes que connecten els lòbuls a través

d'estructures subcorticals (fascicle longitudinal inferior bilateral i el fascicle frontooccipital inferior dret).

Quant al volum dels tàlems, l'estudi va mostrar una disminució del volum dels dos tàlems en els pacients amb dolor respecte als controls, sense diferències significatives entre aguts i crònics.

Conclusions:

1. Els pacients amb dolor agut i crònic presenten alteracions cerebrals en el volum de la substància grisa, gruix cortical, volum talàmic, i en la connectivitat estructural, que no només afecten a estructures corticals i subcorticals que intervenen en el processament central del dolor (la denominada *pain matrix*), sinó que impliquen altres estructures que intervenen en la modulació cognitiva i emocional del dolor.

2. Aquestes alteracions són més extenses i més evidents en els pacients amb dolor crònic respecte als pacients amb dolor agut, i el patró d'afectació d'aquestes alteracions és diferent entre els dos grups de dolor. Si bé, les diferències significatives han estat entre el grup de dolor crònic i control i entre agut i control, no trobant-se diferències significatives entre els dos grups de dolor.

3. En els pacients amb dolor agut hi ha una major afectació anatòmica d'estructures més subcorticals i temporals medials, que intervenen en l'avaluació somatosensorial de l'estímul nociceptiu, amb un increment de les àrees frontals respecte als controls, que indicaria un major control *top-down* en el processament del dolor.

4. En els pacients amb dolor crònic, s'observa una major afectació d'àrees cerebrals més corticals (frontal, temporal i cingulat) relacionades amb el processament cognitiu, emocional i en la modulació endògena del dolor. Això suggeriria un major control *bottom-up* en el processament del dolor que podria acabar saturant les estructures corticals, impactant-hi negativament i donant com a resultat la disminució de volum esmentada.

5. Aquests canvis anatòmics, s'han relacionat amb la durada i intensitat del dolor, i amb una major simptomatologia ansiosa-depressiva que podrien explicar les alteracions psicopatològiques que presenten els pacients amb dolor crònic.

Aquests resultats suggereixen que els pacients amb dolor agut respecte a controls mostren canvis de neuroplasticitat cerebral adaptatius davant un estímul nociceptiu, mentre que en els pacients amb dolor crònic, comparat amb controls, el que veuríem serien les conseqüències cerebrals d'un estímul nociu persistent.

INTRODUCCIÓ

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

2

2. INTRODUCCIÓ.

2.1. DOLOR.

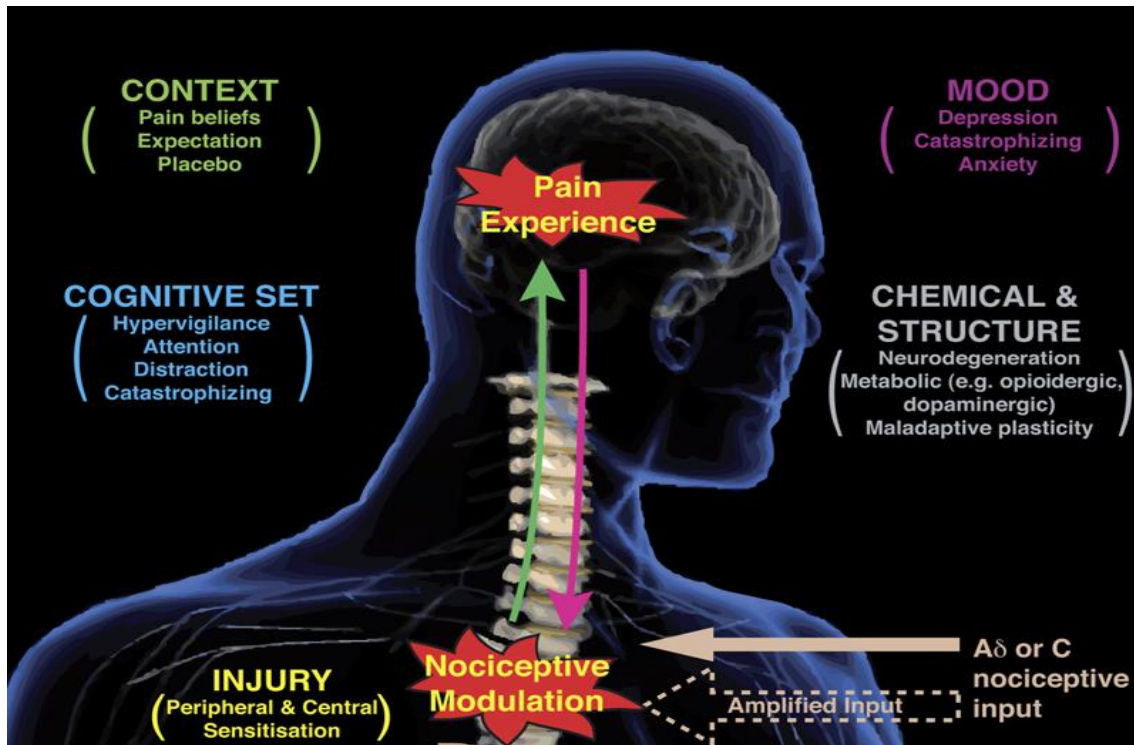
2.1.1. CONCEPTE I DIMENSIONS.

La IASP (International Association of the Study of Pain) defineix el dolor com una experiència sensorial i emocional desagradable associada a una lesió hística, present o potencial o que es descriu com ocasionada per aquesta lesió (1). Amb aquesta definició, ja s'indica clarament que el dolor és un procés complex i altament subjectiu, on no només estan implicats factors sensorials (que comprenen fenòmens de transmissió neurobioquímica), sinó que aquests estan modulats per factors cognitius i emocionals (fenòmens psíquics). Es poden definir, per tant, tres components o dimensions del dolor: sensorial, afectiu-motivacional i cognitiu-avaluatiu (2-4):

- El component sensorial es refereix al component perceptiu-discriminatiu. És com el subjecte percep el símptoma dolor, pel que fa a intensitat, localització, durada i característiques de l'estímul.
- El component afectiu-motivacional és el responsable de la sensació desagradable associada al dolor. És el factor modulador més important, capaç de modificar la percepció i facilitar o no l'adaptació al símptoma.
- El component cognitiu-avaluatiu es refereix a la influència d'experiències anteriors, de creences, de la cultura, etc... en la forma d'afrontar-se al dolor. És l'implicat en l'atenció, anticipació i memòria d'experiències anteriors. Aquest component pot interactuar amb els altres dos modulant el dolor (5).

El dolor, per tant, és una experiència conscient, una interpretació d'un estímul nociceptiu influenciat per la memòria, les emocions i factors patològics, genètics i cognitius (6), en la que hi participa activament l'escorça cerebral. (Figura 1).

Figura 1: Principals factors que influeixen en la percepció del dolor (Tracey & Mantyh) (6)

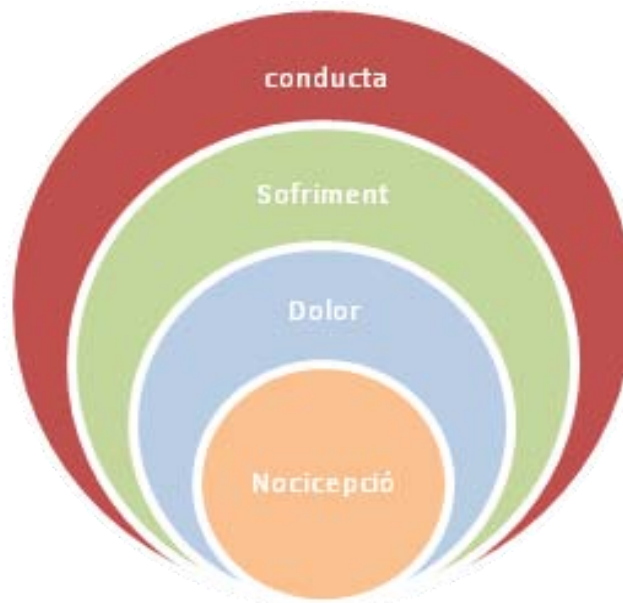


Tots aquests factors emocionals, cognitius, conductuals i les experiències prèvies influirán considerablement en la manera d'afrontar-se al dolor, el que explica les grans diferències entre les individus en la reacció o resposta davant d'un estímul nociu. Per tant, en l'experiència del dolor es poden diferenciar 4 conceptes (4): nocicepció, dolor, sofriment i conducta del dolor (figura 2).

- **Nocicepció:** es refereix als fenòmens biològics desencadenats per l'acció dels estímuls nocius sobre l'organisme, abans que aquesta informació sigui conscient.
- **Dolor:** és la resposta a la nocicepció. Es genera en la medulla espinal i en el cervell com a conseqüència de l'estímul nociceptiu. És la percepció que el subjecte experimenta.
- **Sufriment:** és la resposta afectiva negativa generada en el cervell com a conseqüència del dolor i de factors psicològics com la por, ansietat i estrès.

- **Conducta del dolor:** són les accions que una persona fa com a conseqüència de la lesió tissular i el patiment, com plorar, cridar, saltar... Aquesta conducta davant del dolor, expressa la influència de l'ambient, és a dir, de l'aprenentatge.

Figura 2: Components del dolor. Modificat de Loeser (4)



2.1.2. CLASSIFICACIÓ DOLOR:

2.1.2.1. Dolor Agut *versus* Dolor Crònic:

Clàssicament el dolor s'ha classificat en agut i crònic en funció de la seva durada; definint-se el dolor crònic com aquell la durada del qual excedeix el període normal de curació després d'una lesió (1). Determinar quin és el final del període de curació és difícil i dependrà de cada pacient i del tipus de lesió, no obstant, la definició clínica habitual estableix un període de temps fixe de persistència de dolor des del seu inici, que en el cas de la neuràlgia postherpètica es considera superior a 3 mesos (7). Tanmateix, aquest termini és relativament arbitrari i purament funcional, i té poca relació amb els mecanismes subjacents implicats.

En condicions fisiològiques, existeix un equilibri entre lesió i dolor (la lesió desencadena el dolor i un cop curada la lesió el dolor cedeix). Però davant d'estímuls dolorosos molt intensos, perllongats o repetitius, es pot perdre aquest equilibri, produint-se variacions en la intensitat i durada de les respostes nociceptives. Habitualment aquests canvis són temporals, però en

alguns pacients poder fer-se persistents, alterant la integració de la informació nociceptiva, i perdent-se aquesta relació entre lesió i dolor. La diferència entre dolor agut i crònic, per tant, no es limita únicament al seu aspecte temporal.

El dolor agut és la conseqüència immediata de l'activació dels sistemes nociceptius per una noxa, és un dolor d'inici recent i de durada limitada i generalment obeeix a una causa identificable relacionada temporalment amb l'inici del dolor. El dolor agut té una funció de protecció biològica, al actuar com a senyal d'alarma a nivell del teixit lesionat. És, per tant, considerat com un símptoma d'una malaltia, de la lesió tissular local. Quan es produeix un dany tissular, en la zona de la lesió s'alliberen factors químics que desencadenen un increment en la freqüència de tret dels nociceptors perifèrics (receptors específics a estímuls nociceptius), fenomen que es coneix com a sensibilització, i és el responsable del dolor agut en l'àrea lesionada (hiperalgèsia i al·lodínia primàries). Aquesta major sensibilitat contribueix a la curació ajudant a evitar el contacte amb la part del cos lesionada fins que s'hagi reparat el dany. A mesura que la lesió tissular va curant, la sensibilitat dels nociceptors va tornant a la normalitat i el dolor cedeix. L'activitat anormal, espontània o evocada a l'estímul, en la medul·la espinal i en el cervell, no continua un cop cura la lesió aguda. Per tant, en el dolor agut no es produeixen canvis a llarg termini, probablement degut a que no tenen lloc canvis a nivell del sistema nerviós, o bé per que es produeix una inhibició activa dels canvis, que fa que aquests siguin transitoris (4).

El dolor crònic, en canvi, és un dolor persistent que pot perpetuar-se per un temps perllongat després d'una lesió, fins i tot en absència d'ella, i que, per tant, no té la funció protectora del dolor agut. Tot i que la majoria de dolors crònics s'inicien en una lesió tissular somàtica perifèrica o a vegades en el mateix sistema nerviós, per raons no ben conegudes, en alguns pacients aquestes lesions agudes condueixen a canvis en el sistema nerviós, que perpetuen l'estímul dolorós més enllà de la durada de l'estímul perifèric. Aquests canvis que tenen lloc en la medul·la espinal i en el cervell, poden ser anatòmics i funcionals, i constitueixen la base patològica del dolor crònic, que ja no és considerat com un símptoma sinó una malaltia per sí mateixa. No es coneix perquè alguns pacients desenvolupen aquests canvis en el sistema

nerviós i d'altres no; potser podria ser per falta del procés de reparació que habitualment limita els canvis després d'una lesió, procés que vindria determinat genèticament (4).

Els factors emocionals, cognitius, conductuals i les experiències prèvies influiran considerablement en la manera d'enfrontar-se al dolor, tant si es tracta d'un dolor agut com crònic. Però en el dolor crònic, on el dolor no cedeix un cop curada la lesió tissular inicial i el dolor persisteix en el temps, s'associen importants símptomes psicològics, fonamentalment en forma d'ansietat i depressió, que influiran de forma significativa en la percepció del dolor, en les activitats de la vida diària i en la qualitat de vida (4).

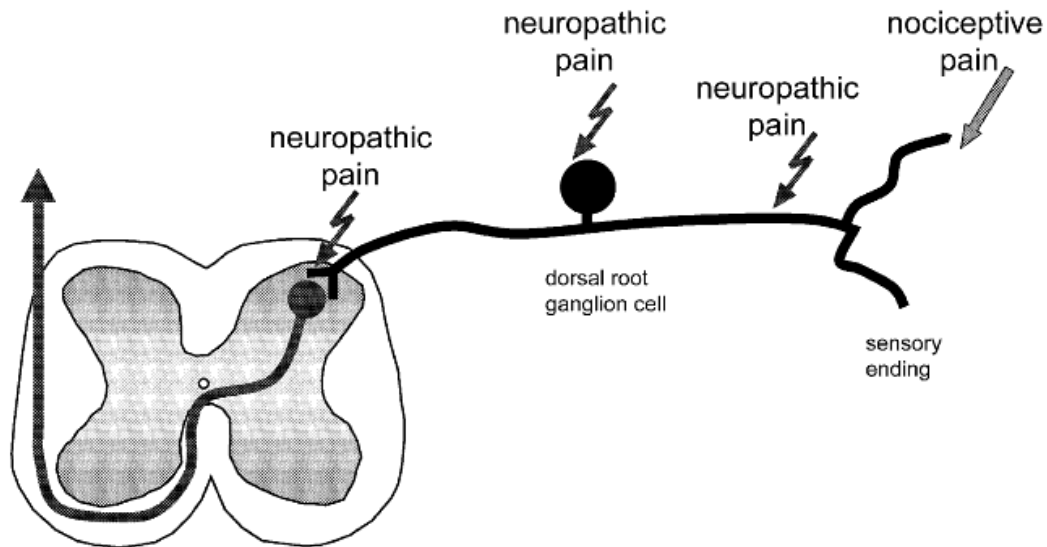
La prevalença de dolor crònic de moderada intensitat en la població general oscil·la entre el 15-25% en la majoria de les series, incrementant-se en majors de 65 anys (8,9). L'impacte directe del dolor crònic en la qualitat de vida dels pacients, tant en la seva vessant física com psíquica, així com en el seu àmbit familiar i social, converteixen aquesta patologia en un dels principals problemes de salut pública.

Les causes de dolor crònic poden ser diverses, però el dolor neuropàtic (conseqüència d'una malaltia o disfunció dels sistema somatosensorial) és un dels dolors més incapacitants.

2.1.2.2. Classificació fisiopatològica:

En funció dels mecanismes fisiopatològics, es poden diferenciar dos tipus fonamentals de dolor: dolor nociu i neuropàtic. Representen els dos extrems d'una successió d'esdeveniments que s'integren a nivell del sistema nerviós. Quan l'estímul nociu actua sobre un teixit normal, es desencadenarà un dolor agut fisiològic, que té una funció protectora, al avisar que s'ha produït un dany; però quan l'estímul nociu actua sobre un teixit ja inflammat o danyat, es produeix un dolor patològic, que cursa amb dolor espontani (dolor sense estimulació prèvia), hiperalgèsia (increment de la intensitat del dolor davant un estímul nociu) i al·lodínia (dolor desencadenat per estímuls habitualment no dolorosos). Si l'estímul nociu actua sobre els terminals sensorials es desencadenarà un dolor nociu, si ho fa sobre teixit nerviós, conduirà a un dolor neuropàtic (10) (Figura 3).

Figura 3. Dolor nociceptiu i neuropàtic (de Schaible & Richter) (10)



Esquema de la sinapsi de la neurona nociceptiva aferent en la banya dorsal de la medulla espinal. L'estimulació nociva del nociceptor en les seves terminals sensorials causa dolor nociceptiu. L'estimulació patològica de l'axó, gangli de l'arrel dorsal o de les neurones del sistema nerviós central causa dolor neuropàtic (10).

2.1.3. DOLOR NEUROPÀTIC.

2.1.3.1. Concepte i generalitats:

L'Associació Internacional per a l'Estudi del Dolor (IASP) defineix el dolor neuropàtic com el dolor generat com a conseqüència directa d'una lesió o malaltia del sistema somatosensorial, ja sigui a nivell central o perifèric (www.iasp-pain.org/resources/painDefinition) (11,12). És, per tant, conseqüència de l'alteració dels mecanismes del processament del dolor, que poden produir-se a diferents nivells, des de les fibres nervioses perifèriques a les àrees de l'escorça cerebral responsables de la seva integració (12).

Són moltes les causes de dolor neuropàtic, com són la diabetis, infeccions per herpes zòster, càncer, radiculopaties, úlceres, accidents vasculars cerebrals i seqüeles postquirúrgiques, entre d'altres; no obstant, les manifestacions clíniques són similars en les diferents síndromes etiològiques. Quan es produeix una lesió d'un nervi perifèric sensorial o mixt, o la lesió de les vies somatosensorials centrals, s'ocasiona, característicament, una àrea de dèficit sensorial en el territori innervat. Així doncs, el dolor neuropàtic es caracteritza per la combinació de

fenòmens negatius i positius. Els signes negatius corresponen a dèficits en les diferents qualitats somatosensorials (hipoestèsia, anestèsia) que ocasionen desconfort i sensacions desagradables, però no dolor. Els símptomes positius es refereixen al dolor i a les sensacions anormals, ja siguin espontanis o provocats per un estímul. En la taula 1 es defineixen aquests símptomes i signes característics del dolor neuropàtic (13).

Taula 1: Símptomes i signes del dolor neuropàtic.

<p><u>SÍMPTOMES/SIGNES POSITIUS:</u></p> <p>Dolor lancinant o paroxístic: dolor descrit com a rampell, fuetades, corrent elèctric.</p> <p>Dolor urent continu: descrit com cremor, coïssor, foc.</p> <p>Parestèsies: sensació anormal no dolorosa (pot ser desagradable), ja sigui espontània o provocada per algun estímul, i es descriu com formigueig o petites punxades.</p> <p>Disestèsies: sensació anormal desagradable i dolorosa. Pot ser espontània o provocada.</p> <p>Hiperestèsia: sensibilitat augmentada a un estímul. Inclou la hiperalgèsia i l'al·lodínia.</p> <p>Hiperalgèsia: percepció augmentada del dolor davant d'estímuls que normalment ja són dolorosos. Pot ser estàtica, al calor, al fred, a la punxada.</p> <p>Al·lodínia: sensació de dolor davant d'estímuls que normalment no produeixen dolor. Pot ser mecànica (estàtica, dinàmica o a la punxada), al calor o al fred.</p> <p>Anestèsia dolorosa: dolor en una àrea anestesiada (sense sensibilitat).</p> <p><u>SÍMPTOMES/SIGNES NEGATIUS:</u></p> <p>Hipoestèsia: disminució de la sensibilitat.</p> <p>Anestèsia: absència de percepció sensorial.</p> <p>Hipoalgèsia: sensació dolorosa disminuïda després de l'aplicació d'un estímul dolorós.</p> <p>Analgèsia: absència de percepció al dolor després d'aplicar un estímul habitualment dolorós.</p>

Els pacients amb dolor neuropàtic presenten gran varietat d'aquests símptomes i signes sensorials, ja sigui de forma aïllada o associats entre ells. Les manifestacions clíniques i les alteracions sensorials són molt variables d'un pacient a un altre, encara que presentin el mateix tipus de lesió o malaltia, i fins i tot poden variar en el transcurs del temps. Cada cop està més acceptat que els símptomes i signes característics del dolor neuropàtic es relacionen més amb les estructures i mecanismes fisiopatològics implicats que no pas amb la etiologia del dolor (14). Així, el mateix mecanisme fisiopatològic el podem trobar en diferents malalties (ex.

neuràlgia postherpètica i neuropatia diabètica), però per altra banda, en un mateix pacient poden estar implicats diferents mecanismes, i diferents mecanismes poden conduir al mateix símptoma (15).

Si bé els mecanismes fisiopatològics implicats en el dolor neuropàtic no són ben coneguts, recents investigacions indiquen que la lesió nerviosa condueix a canvis importants en el sistema nerviós, que el fa diferent d'altres tipus de dolor on el sistema nociceptiu està intacte (dolor nociceptiu) (15). Dos processos independents semblen ser els majors contribuïdors al desenvolupament de dolor neuropàtic: el balanç entre les reaccions compensadores i descompensadores del sistema nerviós davant d'un dany neural, i el transmissió genètic que pot predisposar o protegir a l'individu del desenvolupament del dolor neuropàtic.

Molts dels canvis que tenen lloc en resposta a un dany neural són potencialment adaptatius com és l'eliminació dels detritus cel·lulars i de mielina, els canvis en els receptors que contraresta la pèrdua del senyal, altres alteracions que disminueixen els fluxos iònics i l'estrès metabòlic després d'una lesió aguda, el reclutament d'estratègies per evitar la mort neuronal, la inducció del creixement axonal (*sprouting*), la remodelació sinàptica i la remielinització. Però, en canvi, d'altres són clarament maladaptatius, com la sensibilitat anormal a l'estímul o en el llindar d'estímul, la generació d'impulsos ectòpics, el bloqueig de la conducció, la reducció de la inhibició, alteracions en la connectivitat, el creixement abortiu, la pèrdua neuronal i l'activació de la glia (16).

En definitiva, el dolor neuropàtic és la conseqüència d'una complexa interacció de tots aquests mecanismes en el sistema nerviós central i perifèric. La sensibilització perifèrica dels nociceptors i l'excitabilitat anormal de les fibres nociceptives aferents condueix a un increment dels estímuls aferents que arriben a la banya dorsal de la medulla espinal, on la transmissió sinàptica es veu incrementada per una activació pronociceptiva i una disminució de les influències inhibidores. Finalment, el processament central de l'estímul somatosensorial s'altera com a conseqüència del fenomen de reorganització de l'escorça somatosensorial primària, de l'escorça motora i d'àrees subcorticals (17). També s'han descrit canvis neuroplàstics en el tàlem i en els nuclis del tronc de l'encèfal, com la substància grisa periaqüeductal i la medulla

ventral rostral (RVM) que estan implicats en el sistema modulador descendent que promou efectes pronociceptius i antinociceptius (18).

El dolor neuropàtic seria, per tant, una expressió de la plasticitat maladaptativa del sistema nociceptiu (16). Si bé és necessària una lesió de les vies aferents perquè es desencadeni el dolor neuropàtic, la lesió neural *per se* no és suficient per generar aquest dolor, doncs hi ha individus amb lesions nervioses sense clínica dolorosa. Els polimorfismes genètics, el gènere i l'edat, són factors que poden influir en el risc de desenvolupar dolor persistent (16), però encara estem lluny de conèixer els factors predisposants.

El diagnòstic del dolor neuropàtic no és fàcil, ja que les manifestacions clíniques poden ser molt variades i la distribució del dolor no sempre té una clara correlació física metamèrica. No existeix un criteri diagnòstic validat i operatiu que faciliti el diagnòstic, i aquest és fonamentalment clínic, en base als símptomes subjectius (descriptors del dolor) i els signes objectius de la disfunció del nervi (exploració física, electrofisiologia, neuroimatge...) (14). La troballa en l'exploració física d'aquestes alteracions sensorials característiques, és fonamental per un correcte diagnòstic (15).

Una altra característica del dolor neuropàtic, és la pobra resposta al tractament analgèsic. Tot i que s'han publicat guies de tractament basades en l'evidència (14,19–23), el maneig analgèsic dels pacients amb dolor neuropàtic és complex, i molts pacients no responen al tractament o ho fan només parcialment, o presenten efectes secundaris intolerables. Els tractaments haurien d'anar dirigits a prevenir aquests canvis neuroplàstics descrits i reduir-ne el risc (16).

2.1.3.2. Model de dolor neuropàtic. Herpes zòster i Neuràlgia postherpètica:

2.1.3.2.1. Incidència i prevalença:

El virus varicel·la-zòster és un dels virus herpes que infecten a la raça humana. Són virus DNA caracteritzats pel seu neurotropisme (tenen afinitat pel sistema nerviós) i per la seva capacitat de romandre dins l'organisme en estat latent després de la infecció primària. A partir d'aquest moment, poden produir-se reactivacions que originaran infeccions recidivants. La primoinfecció pel virus varicel·la-zòster produeix el quadre clínic de la varicel·la, que típicament afecta a nens

entre 1-9 anys i s'estima que el 90% de la població ha estat en contacte amb aquest virus. Durant la varicel·la, el virus difondrà a través de la sang i ascendirà pels axons dels nervis sensitius fins als ganglis de nervis cranials, de l'arrel dorsal i autonòmics, localitzats al llarg de tot el neuroeix, on establirà una infecció latent (24). En el gangli sensitiu el virus s'anirà multiplicant i reactivant, però habitualment els anticossos contra el virus generats durant la primoinfecció aconseguiran neutralitzar-lo. No obstant, si amb el pas dels anys o per alguna malaltia, hi ha una disminució d'aquests anticossos, el virus continuarà multiplicant-se en el gangli fins a destruir la neurona hoste i difondrà a través del nervi sensitiu cap a la pell, produint les lesions cutànies típiques de l'herpes zòster (HZ).

L'herpes zòster és un quadre clínic freqüent, que afecta anualment a 1.000.000 d'individus a Estats Units. La seva incidència s'estima en el 10-20% en la població general, arribant a un 50% en pacients de més de 85 anys (25). La mitjana de risc de patir un HZ al llarg de la vida en els països desenvolupats és d'un 30% (26), i augmenta amb l'increment de l'expectativa de vida.

Els motius de la reactivació del virus poden ser diversos, però la disminució de la immunitat cel·lular n'és el principal (24,25,27). En el procés fisiològic de l'envelliment té lloc una disminució progressiva de la immunitat, el que fa que aquesta patologia sigui més freqüent en la gent gran (més de la meitat dels subjectes que presenten HZ tenen més de 60 anys). La incidència i l'agressivitat de l'HZ augmenta amb l'edat, i es calcula una incidència anual d'HZ de 5-6.5 per 1000 individus als 60 anys, incrementant-se a 8-11 per 1000 als 70 anys (27).

En alguns pacients, el dolor per herpes zòster no cedeix un cop curades les lesions cutànies, desenvolupant la denominada neuràlgia postherpètica (NPH). La NPH es defineix com el dolor associat a l'HZ que persisteix més de tres mesos després de la resolució de les lesions cutànies (24). S'estima que un 10-15% de pacients amb HZ desenvoluparan una NPH. Aquesta xifra s'incrementa a un 28% en els pacients de més de 70 anys (28). Si bé no es coneixen les causes perquè alguns pacients amb herpes zòster desenvolupen una NPH, l'edat avançada, la intensitat del dolor agut i l'agressivitat de l'erupció cutània es consideren factors de risc pel seu desenvolupament (28). La immunodeficiència no sembla incrementar el risc de NPH, però si la

possibilitat de disseminació de l'HZ i de complicacions a nivell del sistema nerviós central (25). La presència d'al·lodínia mecànica i hipoestèsia a la punxada es relaciona amb un major risc de desenvolupar NPH (25,29). També s'han descrit altres possibles factors de risc com la durada de l'erupció cutània, la presència de pròdroms, de disfunció sensorial en l'àrea afectada, l'al·lodínia mecànica i variables psicosocials (ansietat, depressió, baixa satisfacció en la vida...)(28-31).

El tractament amb drogues antivirals abans de les 72 hores de l'aparició de l'erupció cutània redueix el dolor agut per HZ i l'agressivitat de les lesions cutànies, disminuint el risc de desenvolupar NPH.

2.1.3.2.2. Clínica:

El quadre clínic de l'HZ es caracteritza per un dolor radicular unilateral, acompanyat d'una erupció vesicular cutània limitada al dermatoma innervat per un mateix gangli sensitiu (generalment la clínica es limita a 1-3 dermatomes contigus, però en pacients immunodeprimits és comú l'afectació de diversos dermatomes) (24). En $\frac{3}{4}$ parts dels pacients cursa amb una fase prodròmica que consisteix en l'aparició de dolor radicular, coïssor i parestèsies entre 1-4 dies abans de l'erupció cutània. Les característiques del dolor en aquesta fase és similar a les de la fase aguda de l'herpes. Les lesions cutànies són unilaterals i es distribueixen al llarg del dermatoma afectat. Tot i que l'HZ pot afectar qualsevol nivell del neuroeix, les localitzacions més freqüents són els dermatomes toràcics (50% dels casos aproximadament) i la branca oftàlmica del trigemin (10-15%) (25,27).

L'erupció s'inicia en forma de màcules eritematoses i pàpules agrupades seguint el trajecte del dermatoma afectat, que evolucionen en 24-36 hores a vesícules, i posteriorment a pústules. En ocasions les lesions poden tenir aspecte hemorràgic. Cap a la segona setmana de l'inici de l'erupció es formen crostes, i les lesions solen curar en 3-4 setmanes. En alguns casos, després de l'HZ, poden quedar alteracions en la pigmentació cutània i cicatrius rosades irregulars.

El dolor és el símptoma més important de l'HZ i es limita al dermatoma afectat. La intensitat del dolor pot variar durant l'HZ, i el pic de màxim dolor pot ser abans, durant o bé després de l'inici

de les lesions cutànies (25). Els pacients descriuen el dolor com agut, profund, urent, punxant, tallant, pruriginós, i en moltes ocasions lancinant, que s'acompanya d'alteracions de la sensibilitat tàctil (parestèsies), que poden ser doloroses (disestèsies), amb respostes exagerades als estímuls (hiperestèsia) o bé amb dolor provocat per estímuls habitualment no dolorosos (al·lodínia) (25,27). Més de la mitat dels pacients presenten al·lodínia mecànica (fet que s'associa a dolor intens) i una ¼ part hipoestèsia a la punxada (25). Les característiques peculiars d'aquest dolor i, en molts casos, la seva intensitat (el 54-64% dels pacients refereixen dolor al menys moderat) (25), tenen un fort impacte emocional en els pacients que el pateixen i interfereix de forma considerable en les activitats de la vida diària i en les relacions socials (26,28,32,33).

En ocasions, en un 0.5-31% dels casos segons les sèries, l'HZ pot afectar també a la neurona motora, produint parèsia motora en el segment afecte (34). La causa és l'extensió de la inflamació des del gangli de l'arrel dorsal, a l'arrel dorsal, a la banya dorsal de la medulla espinal fins a la banya anterior adjacent i a l'arrel anterior. Aquesta inflamació causa degeneració de les neurones motores de l'arrel o nervi espinal anterior, produint debilitat i pèrdua de força de distribució radicular.

Generalment, l'HZ sol curar espontàniament en 1-2 mesos, però en alguns pacients el dolor no desapareix un cop curades les lesions cutànies, podent persistir durant mesos o anys, desenvolupant la denominada Neuràlgia postherpètica (NPH).

La NPH és considerada com el prototip de dolor neuropàtic crònic, doncs cada pacient presenta múltiples signes perifèrics i centrals de neuropatia. Es caracteritza per la presència de dolor de diferents qualitats. Els pacients poden presentar dolor continu, urent o sord, dolor agut intermitent i alteracions sensitives (parestèsies, disestèsies, hipoestèsia, hiperestèsia, hiperalgèsia, al·lodínia). Els símptomes i les alteracions sensitives poden ser molt heterogènies entre els pacients que presenten NPH. Probablement aquests diferents símptomes i signes es corresponguin amb diferents mecanismes fisiopatològics.

2.1.3.2.3. Fisiopatologia:

La primera alteració que s'observa en els pacients que pateixen un HZ és la infiltració del gangli per cèl·lules inflamatòries, amb necrosi hemorràgica i destrucció de les cèl·lules i fibres ganglionars. El flux de virus, reactivats en el gangli de l'arrel dorsal, cap a les fibres nervioses sensibles, teixit cel·lular subcutani i pell, causa una resposta inflamatòria massiva amb degeneració secundària i fibrosi de l'arrel sensitiva i del nervi perifèric. Algunes neurones del gangli de l'arrel dorsal no sobreviuen a l'episodi d'HZ, i la inflamació irregular, la lesió axonal i la desmielinització té lloc des de l'arrel dorsal fins a la pell, el que fa que el nombre de terminacions nervioses en la pell afectada per HZ dependents d'aquestes neurones disminueixin (35). Tot i que hi ha una pèrdua de les fibres aferents sensibles de petit i gran diàmetre, possiblement en l'HZ s'afecten més les fibres grans que les petites (36).

Durant l'HZ agut també s'han descrit canvis inflamatoris a nivell del sistema nerviós central (SNC), concretament a les leptomeninges, a la banya anterior i posterior de la medul·la espinal i cervell (25). Això podria explicar que l'HZ agut que és una malaltia unilateral, pugui tenir efectes bilaterals. S'ha descrit una pèrdua bilateral (en la pell afectada per l'HZ i en la zona cutània corresponent contralateral) d'axons mielínics de gran calibre en les arrels sensibles després d'un HZ unilateral (36).

Tot i els canvis anatomopatològics descrits, el mecanisme que genera el dolor en l'HZ agut no és ben conegut. No obstant, sembla clar que és una combinació de dolor nociceptiu i dolor neuropàtic (25). El dolor nociceptiu és el causat per la inflamació de la pell que condueix a l'excitació i sensibilització dels nociceptors perifèrics. L'increment en la transmissió aferent cap a la medul·la espinal conduirà a un estat d'hiperexcitabilitat central en les neurones de la banya dorsal, la qual anirà resolent-se gradualment a mesura que va curant la lesió tissular en la majoria de pacients. El component neuropàtic, en canvi, és causat per la lesió viral directa i la inflamació del gangli de l'arrel dorsal, del nervi perifèric, i en alguns casos també de l'arrel dorsal i de la medul·la espinal (25).

En la fisiopatologia del dolor de la NPH hi estan implicats diferents mecanismes, tant perifèrics com centrals. S'ha descrit un dèficit selectiu de les neurones de gran diàmetre, el que podria comportar un deteriorament d'una part del sistema modulador del dolor. Segons la teoria del

dolor de la porta d'entrada de Melzack & Wall (37), la disminució de l'activitat en les fibres de gran diàmetre conduiria a un increment dels impulsos dolorosos que arribarien a la banya dorsal de la medulla espinal. Se sap que tenen lloc dos processos importants en la fisiopatologia de la NPH: sensibilització i desaferenciació (38):

- Sensibilització: els mediadors inflamatoris (substància P, histamines i citocines) redueixen el llindar d'estímul dels nociceptors cutanis perifèrics, produint una sensibilització constant d'aquests nociceptors de fibres C amielíniques (receptors silenciosos localitzats a la pell i teixit cel·lular subcutani que responen específicament al dany tissular). Aquest fet podria ser el responsable del dolor urent espontani i de la hiperalgèsia al calor, en presència d'una pèrdua sensitiva mínima (39). L'increment de la transmissió aferent des dels nociceptors perifèrics a la medulla espinal conduirà a un estat d'hiperexcitabilitat central a les neurones de la banya dorsal, resultant en una activitat espontània responsable del dolor persistent de la NPH. L'al·lodínia podria ser causada per descàrregues ectòpiques procedents dels nociceptors C danyats, mantenint aquest estat de sensibilització central. La pèrdua parcial d'estímuls de les fibres C desencadena una brotada (*sprouting*) de les fibres A-beta en les capes superficials de la banya dorsal. Aquest fet pot conduir a connexions entre les fibres beta regenerades i les fibres que prèviament rebien l'estímul de les fibres C, ocasionant l'al·lodínia tàctil.
- Desaferenciació: pot tenir lloc per la replicació del virus en la cèl·lula i/o la subsegüent reacció inflamatòria. L'edema que acompanya a la inflamació pot comprometre el gangli sensitiu en el foramen intervertebral, produint lesió tissular i isquèmia del nervi.

La transició del dolor associat a l'HZ agut a la NPH no és ben coneguda, i no s'explica únicament per les conseqüències del dany axonal o per la sensibilització del sistema nociceptiu; probablement és degut a un procés multifactorial que implica canvis tant perifèrics com centrals. Els factors genètics que regulen la resposta inflamatòria poden tenir un paper important en aquest procés (25).

En pacients amb NPH de llarga evolució, s'han trobat complexes anormalitats en la morfologia dels nervis cutanis i en la immunohistoquímica. A la pell afectada de NPH hi ha una marcada reducció en la densitat de les fibres nervioses epidèrmiques i gairebé una completa desaparició dels plexes nerviosos subepidèrmics (36). Aquests canvis reflecteixen la lesió neural associada a l'HZ.

La intensitat del dolor i de la lesió neural inicial són importants determinants del dolor persistent, però no sembla que les alteracions sensibles que tenen lloc durant l'HZ agut es relacionin de forma clara amb el desenvolupament de la NPH (29), doncs la recuperació neural no és un requeriment per a la resolució del dolor (tant el dolor com el desconfort es recuperen més ràpidament que la funció sensitiva). Si bé s'ha pogut relacionar aquesta pèrdua de fibres nervioses epidèrmiques amb els dèficits sensitius, no s'ha pogut establir relació entre el grau de la denervació cutània i la intensitat del dolor (29).

Si els mecanismes fisiopatològics de la NPH que tenen lloc a la perifèria són poc coneguts, encara són menys conegudes les alteracions que tenen lloc a nivell central. No obstant, es creu que els circuits cerebrals subjacents en el dolor de la NPH, són diferents dels que tenen lloc en el dolor per HZ agut, i són més similars als implicats en altres etiologies de dolor crònic (40). En la NPH, com en altres tipus de dolor crònic, es produeixen canvis en els circuits cerebrals relacionats amb el dolor, amb més representació de les àrees corticals i subcorticals implicades en el processament de les dimensions afectives/emocionals del dolor, que de les àrees somatosensorials (40–43).

2.1.3.2.4. Impacte de l'HZ i NPH en la qualitat de vida:

La pobra resposta als tractaments és característica d'aquest tipus de dolor. Més de 2/3 dels pacients obtenen un alleujament insuficient del dolor amb els tractaments actuals, fet que s'ha relacionat amb la dificultat per identificar els principals mecanismes fisiopatològics que generen el dolor a cadascun dels pacients (20). Aquest fet, juntament amb les característiques peculiars d'aquest tipus de dolor, fan que l'HZ i, sobretot, la NPH tinguin un fort impacte en la qualitat de vida, afectant tant a les activitats físiques com psíquiques dels pacients que la pateixen (26,28,32,33). La interacció amb l'energia, el son i la qualitat de vida s'incrementa amb l'augment de la intensitat del dolor (28), i la presència d'al·lodínia i hiperalgèsia interfereix de

forma considerable en les activitats de la vida diària. L'insomni afecta a 1 de cada 4 pacients, i també s'ha descrit fatiga crònica, pèrdua de gana i pes i trastorns cognitius. La depressió es dona en 1 de cada 5 pacients, sent més freqüent i severa quan el dolor persisteix més de 6 mesos. El dolor crònic també interfereix en les relacions socials, dificulta la presa de decisions, i condueix a un deteriorament en el rendiment neuropsicològic i en la cognició, que comporta una disminució del rendiment físic, de l'autonomia i de la qualitat de vida. La pèrdua cognitiva-afectiva pròpia de la gent gran és encara més important en presència de dolor crònic, fent a les persones grans més vulnerables i més fràgils (28). L'HZ i particularment la NPH, no només tenen un fort impacte en la qualitat de vida dels pacients que la pateixen i les seves famílies, sinó també tenen un fort impacte social, en relació a la pèrdua de la productivitat i de l'autonomia, amb les conseqüències econòmiques que això comporta (33).

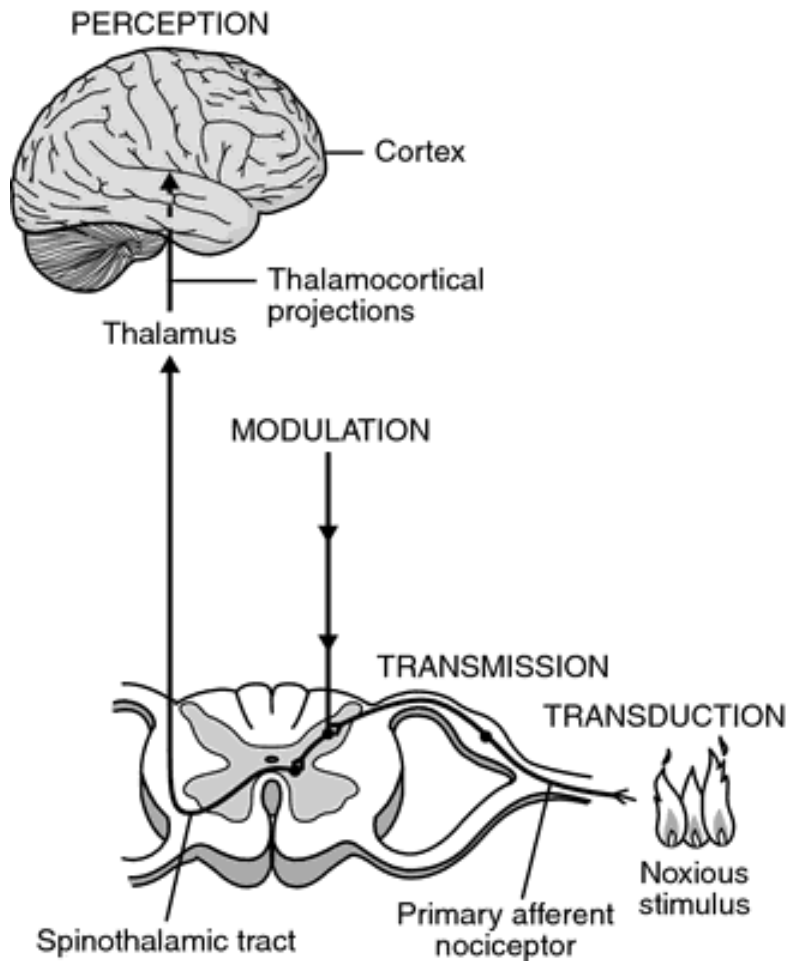
Tot i els avenços en el coneixement de la neurobiologia del senyal nociceptiu i del seu processament central, el maneig clínic de l'HZ i NPH segueix sent insatisfactori. La pobra resposta als tractaments analgèsics convencionals en aquest tipus de dolor i els efectes secundaris derivats dels mateixos, en un pacient en moltes ocasions pluripatològic i polimedicat, encara agreuja més la situació i converteix al pacient en més vulnerable i més fràgil. Donada la cronicitat i severitat d'aquest quadre clínic, la NPH constitueix un important problema de salut pública.

Tot coneixement que ens proporcioni informació sobre el mecanisme fisiopatològic de l'HZ i la NPH i dels mecanismes implicats en la transició de l'HZ a la NPH, ens permetrà identificar noves dianes terapèutiques i establir millores en les estratègies de prevenció i tractament d'aquesta malaltia.

2.2. NOCICEPCIÓ: DE LA TRANSDUCCIÓ A LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR

El dolor és un procés complex que involucra un ampli sistema neural nociceptiu i antinociceptiu. En el procés de la nocicepció es poden diferenciar 4 etapes: transducció, transmissió, modulació i percepció (figura 4).

Figura 4. Etapes de la nocicepció (de Ferrante & VadeBoncouer) (44)



2.2.1. TRANSDUCCIÓ:

És la transformació de l'energia de l'estímul nociu perifèric en energia elèctrica (potencial d'acció). Té lloc en les terminals lliures de les fibres sensorials aferents primàries que constitueixen els nociceptors, receptors sensorials capaços de diferenciar estímuls innocus i nocius (18,45).

2.2.2. TRANSMISSIÓ:

És la propagació de l'impuls nerviós des de la perifèria fins a les diferents estructures del sistema nerviós central (SNC) que s'encarreguen de la integració i processament del dolor.

Intervenien 3 tipus de neurones disposades en sèrie:

- La primera neurona la constitueixen les **fibres nervioses aferents primàries**, l'extrem distal de la qual es troba a la perifèria (pell, músculs, vísceres), el cos neuronal en el

gangli raquidi de l'arrel dorsal o en els ganglis sensorials dels nervis cranials, i l'extrem proximal acaba a la banya posterior de la medul·la espinal, on connecta amb les neurones de segon ordre.

- Les **neurones de segon ordre** les constitueixen les neurones espinals de la substància grisa de la banya posterior de la medul·la espinal, on tindran lloc fenòmens de processament i modulació de l'impuls nociceptiu (46,47). Els axons de les neurones de segon ordre constitueixen les diferents vies nociceptives ascendents que transmeten l'estímul nociceptiu des de la medul·la espinal fins a centres superiors supraspinals, sobretot al tronc de l'encèfal i al tàlem, i també a regions corticals i àrees del sistema límbic (3).

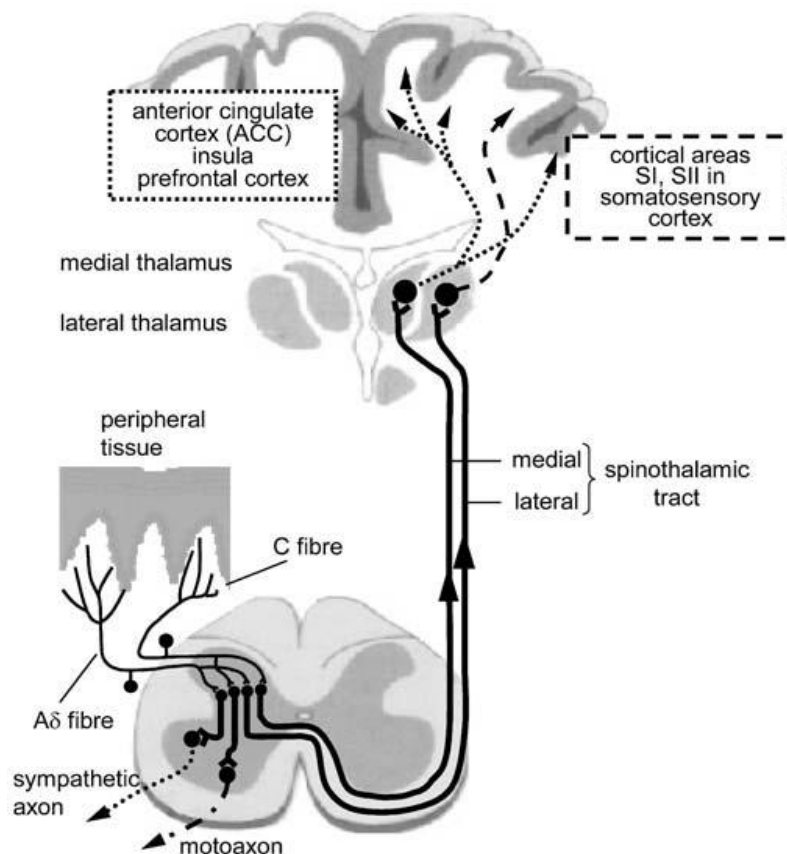
Existeixen múltiples vies nociceptives ascendents, essent els tractes espinotalàmics lateral i medial, els més ben caracteritzats i els més importants en la transmissió i modulació del dolor. Aquests tractes es projecten fins als nuclis talàmics (laterals i medials respectivament) que constitueixen les neurones de tercer ordre, i d'aquí es projecten cap a les diferents estructures corticals i subcorticals: el tracte lateral projecta cap a l'escorça somatosensorial primària i secundària en la circumvolució postcentral; i el tracte medial projecta cap a la formació reticular de la medul·la espinal, bulb raquidi, protuberància, mesencèfal, substància grisa periaqüeductal, hipotàlem i als nuclis talàmics medial i intralaminar, i d'aquí cap a la part anterior de l'escorça del cíngol, ínsula i escorça prefrontal (10,47).

- Les **neurones de tercer ordre** les constitueixen els mecanismes tàlem-corticals. Les vies que condueixen la informació nociceptiva des de la perifèria i des de la banya dorsal de la medul·la espinal, arribaran al tàlem a través del tracte espinotalàmic contralateral, o directament al bulb raquidi i tronc de l'encèfal per la via espinoreticular (espinoparabraquial) i espinomesencefàlica o a l'hipotàlem per via del tracte espinohipotàmic. Les projeccions espinals cap al tronc cerebral són especialment importants per integrar l'activitat nociceptiva amb els processos homeostàtics, autonòmics i conductuals, així com per transmetre la informació nociceptiva al cervell després del processament a nivell del tronc cerebral (6).

El **tàlem** és la principal estació de relleu i de processament del senyal nociptiu abans d'arribar a les estructures subcorticals i corticals, és la porta d'entrada a l'escorça cerebral de tots els estímuls somatosensorials. No obstant, el tàlem no es comporta simplement com un lloc de pas del senyal nociptiu des de la perifèria fins el còrtex, sinó que també forma part de la xarxa que modula la informació nociptiva ascendent (5). Un dels aspectes més importants del tàlem és la seva connectivitat recíproca amb l'escorça cerebral. Els diferents nuclis del tàlem, projecten a diferents àrees de l'escorça cerebral, de manera que els nuclis laterals del tàlem connecten amb l'escorça somatosensorial primària (SI) i secundària (SII) de forma recíproca i topogràfica; mentre que els nuclis talàmics medials ho fan amb l'escorça del cíngol anterior, ínsula i escorça prefrontal. Per altra banda, les neurones corticals també projecten cap el tàlem, exercint una influència excitadora o inhibidora sobre les neurones de relleu del tàlem (48).

En la figura 5 es representa un esquema del sistema nociptiu.

Figura 5. Sistema nociptiu (de Schaible & Richter) (10).

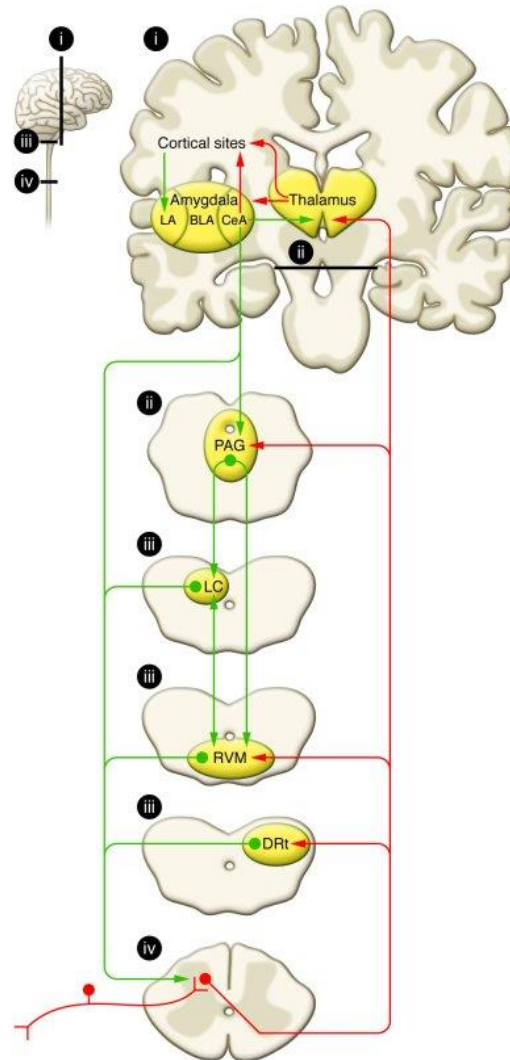


2.2.3. MODULACIÓ DEL SENYAL NOCICEPTIU:

Els estímuls nociceptius activen al mateix temps els mecanismes ascendents de transmissió del senyal, i també mecanismes encarregats de la modulació de la magnitud d'aquest senyal nociceptiu. És el denominat **sistema modulador descendent**. És una xarxa anatòmica ben caracteritzada, que ens permet regular el processament nociceptiu (fonamentalment en la banya dorsal, però pot actuar a diferents nivells, des de la perifèria a les estructures cerebrals) en les dues direccions i en diverses circumstàncies, podent facilitar-lo (pronocicepció) o inhibir-lo (antinocicepció) (49,50). S'origina en diversos nuclis del tronc de l'encèfal i en diverses estructures corticals i subcorticals i acaba en la banya dorsal de la medul·la espinal. Els mecanismes inhibidors millor identificats són els que es troben a la banya dorsal de la medul·la espinal, que estan constituïts per les neurones intrínseques espinals inhibidores i per les fibres descendents d'origen supraspinal:

- **Neurones espinals inhibidores:** actuen a nivell presinàptic i s'activen davant d'estímuls nociceptius perllongats, impeding la transmissió de l'estímul a les neurones de segon ordre (46).
- **Vies descendents inhibidores:** les més conegudes són la via de la substància grisa periaqüeductal (PAG)- medul·la rostral ventromedial (RVM)-medul·la espinal, i la via descendent noradrenèrgica. En la figura 6 es representa un esquema de les vies moduladores descendents.

Figura 6. Esquema del sistema modulator descendent (de Ossipov, Dussor & Porreca) (51)



Línies vermelles: vies ascendents. Línies verdes: vies descendents. DRt: nucli reticular dorsal; RVM: medul·la rostral ventromedial; LC: nucli ceruli; PAG: Substància grisa periaqüeductal; CeA: amígdala nociceptiva; LA: amígdala lateral; BLA: amígdala basolateral; i: encèfal; ii: mesencèfal, iii: protuberància-bulb raquídi; iv: banya dorsal medul·la espinal. (51)

- **Via descendent de la substància grisa periaqüeductal:** s'origina en un gran nombre d'estructures del tron de l'encèfal, en estructures corticals, com l'escorça del lòbul frontal (sobretot l'escorça orbitofrontal i prefrontal), l'escorça del cíngol anterior, en alguns nuclis del tàlem, l'hipotàlem i estructures del sistema límbic, com l'amígdala, i es projecta a nivell del mesencèfal en la substància grisa periaqüeductal i d'aquí cap a la medul·la rostral ventromedial

(RVM-conjunt de xarxes neuronals localitzades en el bulb raquidi, que comprenen els nuclis magne de la rafe i els nuclis adjacents de la formació reticular) per acabar a la banya dorsal de la medul·la espinal.

S'han identificat 3 tipus de neurones en la medul·la rostral ventromedial que projecten cap a la banya dorsal: les cèl·lules "on" que al activar-se per l'estímul nociceptiu donen una resposta excitadora; les cèl·lules "off" que donen una resposta inhibidora al ser activades; i les cèl·lules neutrals, de funció incerta, en les que la resposta a l'estímul pot ser variable o nul·la. Algunes d'aquestes cèl·lules neutrals són serotoninèrgiques i possiblement contribueixen a l'acció antinociceptiva espinal, modulant el efectes induïts per les cèl·lules *on* i *off* (47,52).

- **Via inhibidora descendent noradrenèrgica:** s'origina a diferents estructures del tronc de l'encèfal que contenen neurones noradrenèrgiques, fonamentalment en el nucli ceruli, que rep projeccions des de la substància grisa periaqueductal, del nucli central de la amígdala, àrea preòptica, nuclis de l'hipotàlem i el nucli parabraquial. Aquest nucli constitueix un important centre de relleu dels senyals nociceptius procedents de les làmines superficials de la medul·la espinal cap a la amígdala i l'hipotàlem, estructures implicades en el control de la resposta emocional i a l'estrès, respectivament. Probablement, degut a les connexions anatòmiques amb múltiples àrees cerebrals, el sistema descendent noradrenèrgic actuarà com a centre de relleu subcortical per les accions descendents antinociceptives des d'algunes àrees cerebrals. (52).

Les vies descendents reguladores del dolor estan sotmeses a un doble control: un control ascendent ("bottom-up" control) i un control descendent ("top-down" control):

- **Control ascendent o *bottom-up control*:** és un control de retroacció (*feedback*) negativa, on la modulació de l'estímul nociceptiu esdevé influenciada per les característiques d'aquest estímul (més que no pas per processos corticals superiors). És a dir, si un estímul dolorós activa les nuclis del tronc de l'encèfal involucrats en el

control descendent antinociceptiu, atenuarà les successives senyals doloroses i reduirà la intensitat final del dolor percebut (52).

- **Control descendent o top-down control:** és aquell on l'activitat del centres superiors que controlen la conducta, poden activar les vies moduladores descendents. Així, processos cognitius superiors, com l'atenció, l'estat d'ànim i factors emocionals, regularan la informació nociceptiva que es rep en un context determinat (52).

Diferents situacions fisiopatològiques poden produir canvis complexos en el circuit regulador descendent del dolor. En condicions de dolor persistent, per lesió o inflamació, aquests canvis poden produir un increment de l'eficàcia de la inhibició descendent. Però, depenent d'una sèrie de factors, la inflamació i la lesió poden conduir a una descens de la regulació inhibidora o a un increment de la modulació descendent facilitadora. És més, trastorns en el sistema de neurotransmissors poden produir una disminució de la funció inhibidora descendent i desencadenar dolor crònic (52).

2.2.4. PERCEPCIÓ I CONSCIÈNCIA DEL DOLOR:

Quan el senyal nociceptiu arriba a les diferents àrees de l'escorça cerebral és quan tenim consciència del dolor. En la sensació de dolor intervenen diferents components, el component sensorial discriminatiu, l'afectiu-motivacional i el cognitiu, la integració dels quals contribueix a la resposta al dolor en un individu. Estudis anatòmics i electrofisiològics han descrit múltiples vies ascendents que transmeten la informació nociceptiva des de la medul·la espinal als centres supraspinals, i també han permès identificar les estructures que intervenen en el processament de les diferents dimensions del dolor. Aquests estudis suggereixen que els diferents components del dolor es processen en paral·lel per diferents vies del sistema nociceptiu i que el processament central del dolor varia en el dolor crònic, respecte al dolor agut, i segurament també entre els diferents tipus de dolor crònic (nociceptiu versus neuropàtic) (7,53).

S'ha suggerit que l'aspecte discriminatiu del dolor seria transportat pel sistema nociceptiu lateral (tracte espinotalàmic lateral), constituït per les neurones espinals de la làmina I que es projecten als nuclis talàmics laterals (ventral posterior lateral i ventral posterior medial del

tàlem) i d'aquí, projecten cap a l'escorça somatosensorial primària. Mentre que l'aspecte afectiu-motivacional seria mediat per la via nociceptiva medial (tracte espinotalàmic medial), constituït per neurones espinals de làmines més profundes que projecten cap els nuclis talàmics medials (intralaminar i l'aspecte posterior del nucli talàmic ventral medial), i d'aquí, a l'escorça somatosensorial, a l'escorça del cíngol anterior i a estructures límbiques (5).

Les neurones que s'originen en les làmines profundes de la medul·la espinal (V/VI) projecten al nucli parabraquial lateral intern i d'aquí al nucli paracentral o altres nuclis intralaminars, i a diferents estructures corticals, fonamentalment l'escorça orbital lateral i àrees prefrontals dorsomedials, àrees que tenen un paper important en les funcions cognitives, conductes agressives i estats emocionals (5).

L'avenç en les tècniques de neuroimatge cerebral ha permès estudiar directament el cervell humà i comparar-lo entre els subjectes normals i els pacients amb dolor clínic. Aquestes tècniques han permès conèixer la funció de l'escorça cerebral en la percepció del dolor i s'ha pogut començar a diferenciar les diferents àrees corticals i subcorticals implicades i identificar la seva funció específica en la percepció i modulació del dolor.

2.3. XARXA NEURAL DEL DOLOR. PAIN MATRIX

2.3.1. CONCEPTE.

L'avenç en les tècniques de neuroimatge ha permès estudiar el dolor des d'un altre punt de vista. Ja no s'estudia com un fenomen purament nociceptiu, sinó que es pretén conèixer com el cervell interacciona amb el dolor, amb el pas del temps i en les diferents tipus de dolor. Fins no fa gaires anys, es considerava que el dolor crònic era conduït per l'estímul primari aferent, sostingut pels circuits locals reverberants de la medul·la espinal i facilitat pel sistema modulador descendent, assumint que el cervell reflectia passivament els canvis que tenien lloc en la medul·la espinal. Actualment se sap que el cervell forja o esculpeix activament les propietats del dolor a mesura que evoluciona des de la fase aguda a una condició de dolor crònic (54).

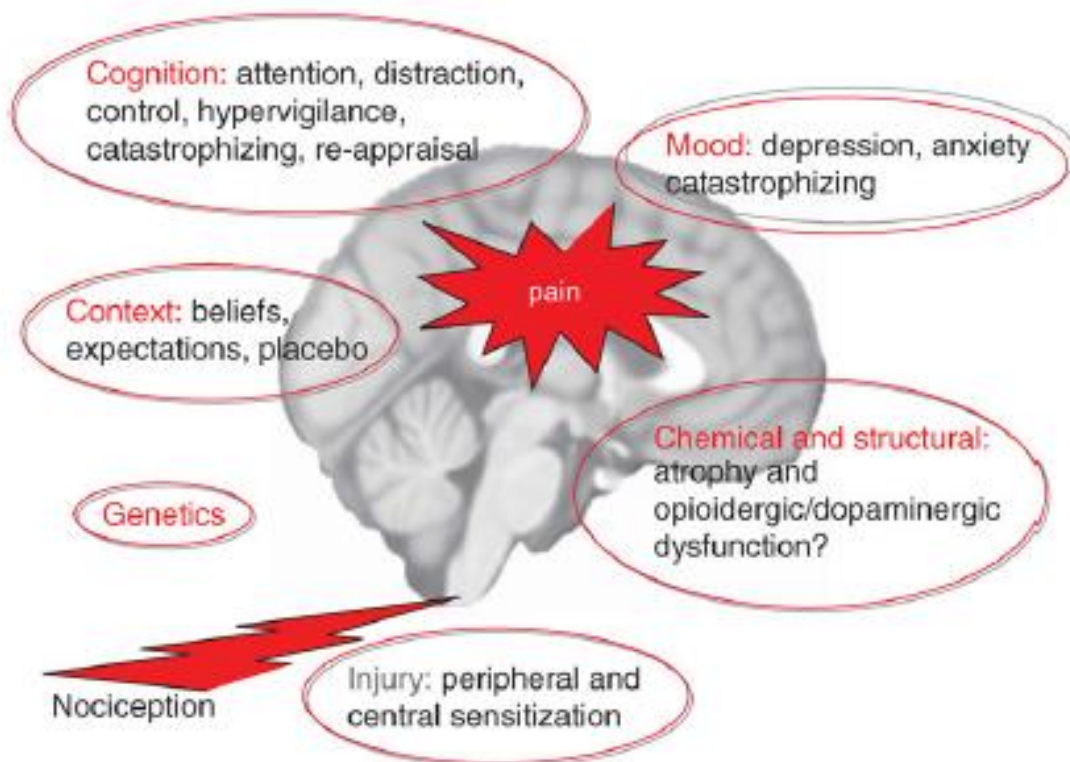
En els darrers anys, les tècniques no invasives de neuroimatge funcional han permès estudiar el processament cortical de l'estímul nociceptiu i mostrar l'activitat neural desencadenada per diferents estímuls dolorosos. Aquests estudis han mostrat que són moltes les àrees cerebrals

implicades en l'experiència del dolor i en la seva conducta, i inclouen àrees somatosensorials, límbiques, àrees implicades en els mecanismes visuals i vestibulars i en el procés cognitiu (2,6,55). Al conjunt d'aquestes regions cerebrals que apareixen de forma més consistent en els diferents estudis com implicades en l'experiència del dolor en els humans se l'ha denominat **xarxa neural del dolor o *pain matrix*** (56), de manera que l'activitat d'aquesta xarxa constituiria una representació o "signatura" del dolor en el cervell (57). Segons Melzack, en aquesta xarxa neural la informació sensorial es projectaria cap a les àrees sensorials cerebrals, mentre que les dimensions afectives es projectarien cap a les àrees del sistema límbic i del tronc de encèfal (56). De forma esquemàtica, la xarxa del dolor estaria constituïda per dos components neuroanatòmics, lateral i medial, en funció de les projeccions que rebria procedents dels nuclis talàmics laterals i medials, respectivament. Tot i que és una descripció molt simple, s'agrupen així regions cerebrals que semblen tenir una funció similar en la percepció del dolor: el sistema lateral (constituït fonamentalment per l'escorça somatosensorial primària i secundària i els nuclis laterals del tàlem) estaria implicat en l'aspecte discriminatiu del dolor, mentre que el sistema medial (escorça del cíngol anterior, escorça prefrontal i nuclis medials del tàlem) intervindria en el processament del component afectiu-cognitiu-avaluatiu del dolor. L'ínsula, en canvi, intervindria tant en el processament discriminatiu (ínsula posterior) com afectiu (ínsula anterior) i, probablement, facilitaria la integració de la informació entre el sistema lateral i medial (48). Probablement, la informació neuronal de les diferents dimensions del dolor arriba a les estructures corticals corresponents en paral·lel, en sèrie o en combinació. És a dir, la informació relacionada amb el component afectiu del dolor arribaria a les estructures corticals corresponents en paral·lel i simultàniament que la informació de la localització espacial i temporal de l'estímul nociu (58).

No obstant, estudis recents en neuroimatge cerebral, han observat que en l'experiència del dolor intervenen altres estructures cerebrals (com els ganglis basals, cerebel, amígdala, hipocamp i àrees de l'escorça parietal i temporal), que participen en altres funcions no relacionades pròpiament amb el processament de l'estímul nociceptiu (de percepció, motores, cognitives, emocionals...), que podrien activar-se depenent del conjunt de circumstàncies particulars de cada individu (cognició, estat d'ànim, tipus de lesió, context, etc...), influint en la

percepció del dolor (54,59) (figura 7). De fet, cada cop hi ha més evidència que la xarxa neural del dolor identificada amb les tècniques de neuroimatge funcional no és una entitat clarament definida i sembla no estar específicament relacionada amb la percepció del dolor, doncs aquestes estructures cerebrals que s'han implicat en el processament de l'estímul nociceptiu, semblen també estar involucrades, al menys en part, en la detecció d'estímul sensorials no nociceptius. En aquest sentit, un estímul intens, però no dolorós, ja sigui visual, auditiu o somatosensorial, condueix a respostes corticals extremadament similars a les respostes de la denominada *pain matrix* desencadenades per un estímul nociu (57,60).

Figura 7: Esquema dels principals factors que influeixen en la percepció de l'estímul nociceptiu (de Tracey) (59).



Tots aquests avenços en l'estudi del dolor, ha canviat el concepte actual de *pain matrix*, que és diferent del descrit inicialment per Melzack. Actualment, es considera que existeix un patró d'activació en les diferents estructures de la xarxa neural del dolor que constitueix, a mode de conjunt, el substrat neural de la percepció del dolor. És a dir, la sensació de dolor percebuda,

no sorgiria de l'activació de una o més àrees cerebrals específiques del dolor, sinó del flux i integració de la informació entre totes aquestes àrees (49).

Alguns autors han proposat una visió alternativa del significat funcional d'aquesta xarxa cortical, que clàssicament s'ha relacionat amb la resposta a l'estímul nociceptiu. Segons aquests autors, aquesta xarxa reflectiria un sistema que estaria implicat en la detecció, orientació de l'atenció i reacció cap a estímuls sensorials rellevants per la integritat de l'organisme, independentment del canal sensorial a través del qual són transportats, de cara a prioritzar el seu accés cap a l'atenció i a les funcions executives. La principal funció d'aquest sistema, denominat "*Saliency Detection System*", seria facilitar el processament de la informació sensorial rellevant des del punt de vista conductual, i seleccionar la resposta més adequada, independentment de si aquest estímul arriba a través de la via nociceptiva o no (57,61).

2.3.2. ÀREES CEREBRALS.

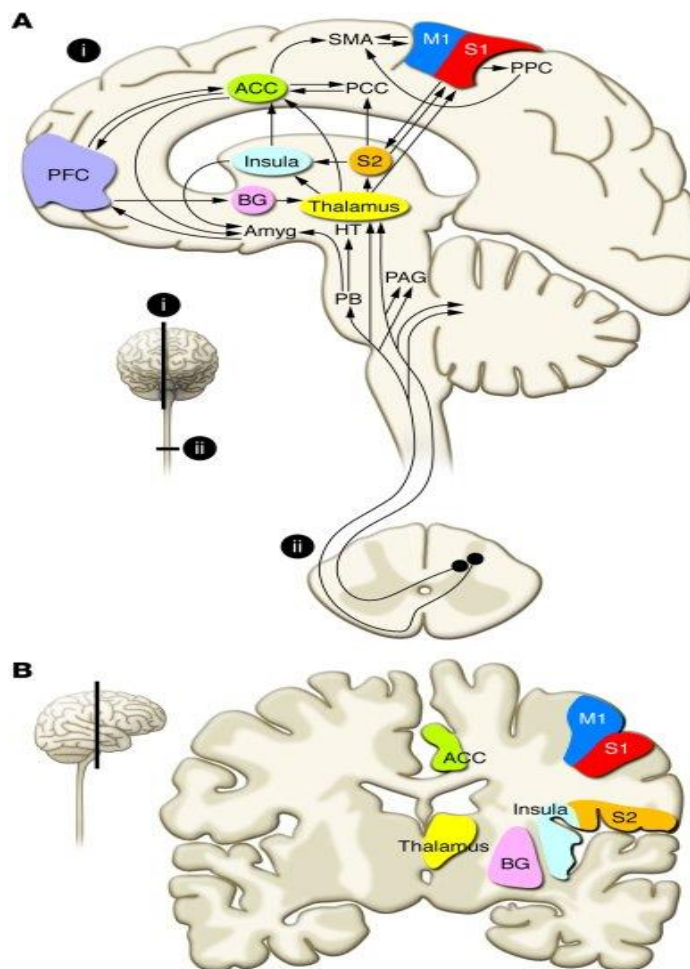
El dolor és un fenomen multidimensional que es creu sorgeix de l'activitat de nombrosos circuits sensorials, cognitius i emocionals (55,62). Molts estudis de neuroimatge funcional han mostrat l'activació de diverses estructures corticals i subcorticals que intervenen en el processament central de l'estímul nociceptiu. No obstant, en les metaanàlisi realitzades en els últims anys (55,62,63), no hi ha acord quant a les àrees o estructures implicades en el processament central del dolor (varien molt entre els diferents estudis). Aquestes discrepàncies s'han atribuït a diferències en la metodologia i en l'anàlisi estadística (55), però també a que les diverses regions cerebrals tindrien un paper més o menys actiu depenent de la interacció entre els factors que poden influir en la percepció del dolor (com són els factors cognitius, estat d'ànim, tipus de lesió...)(6).

Tot i les diferències trobades en els estudis, en el treball realitzat per Apkarian (55), on s'analitzen subjectes als que se'ls aplica un estímul nociceptiu cutani (calor) de curta durada, ha permès identificar les estructures que més freqüentment s'activen durant el processament central del dolor agut, i que habitualment s'engloben en el concepte de *pain matrix*. Aquestes estructures comprenen: l'escorça somatosensorial primària (SI) i secundària (SII), l'escorça del cíngol anterior (ACC), l'ínsula, l'escorça prefrontal (PFC), les àrees d'associació parietal i el tàlem (2,6,55,63,64). Altres àrees, com l'escorça motora primària, l'escorça temporal, cerebel,

amígdala, nucli parabraquial i substància grisa periaqüeductal, s'han activat de forma menys consistent en aquests estudis (55,63).

En la figura 8 es representen les àrees cerebrals implicades en el processament central del dolor.

Figura 8. Processament central del dolor. Àrees cerebrals (de Schweinhardt & Bushnell) (65)



- A) Esquema de les vies nociceptives ascendents i àrees cerebrals implicades en el processament central del dolor.
- B) Esquema de les àrees cerebrals en imatge de ressonància magnètica: vermell: S1; taronja :S2; Verd: ACC; blau clar: ínsula; groc: tàlem; lila: PFC; blau fosc: escorça motora primària (M1). SMA: àrea motora suplementària; PCC: escorça del cíngol posterior; BG: ganglis basals; HT: hipotàlem; Amyg: amígdala; PB: nucli parabraquial. (65).

2.3.2.1. Estructures Corticals:

2.3.2.1.1. Escorça somatosensorial primària (SI):

Es troba en el lòbul parietal, concretament a la circumvolució postcentral (figura 9), i rep projeccions dels nuclis ventral posterolateral i posteromedial del tàlem, de neurones espinals i del tronc de l'encèfal i d'altres àrees corticals. Les neurones nociceptives de l'escorça somatosensorial primària tenen una distribució somatotòpica al llarg de la circumvolució postcentral (figura 10), és a dir, hi estan representades les diverses regions del cos depenent de la importància funcional de cadascuna de les parts i de la necessitat de precisió quant a la sensibilitat de cada part del cos; no obstant, aquesta representació cortical pot variar en grandària, en funció de l'ús i de l'experiència (reorganització cortical).

Figura 9. Representació esquemàtica de l'àrea somatosensorial primària (modificat de Barrett, Barman et al.) (66)

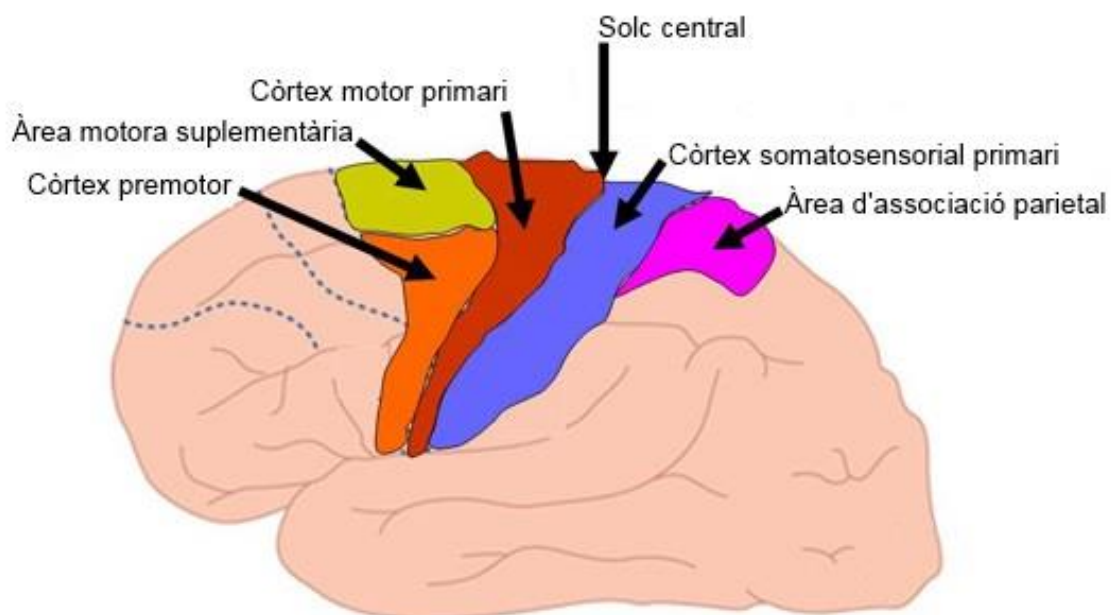
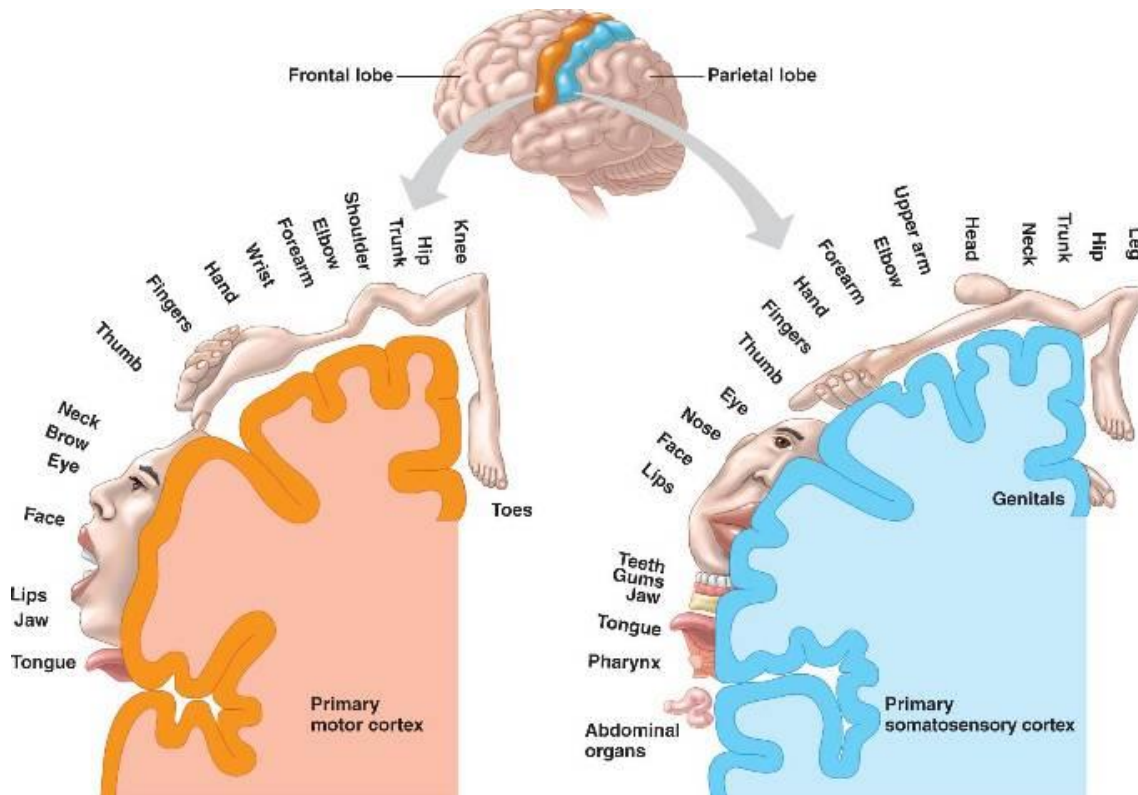


Figura 10. Representació esquemàtica de la distribució somatotòpica de l'àrea somatosensorial i motora primària.



L'escorça somatosensorial primària s'ha implicat en el processament de la localització i en la discriminació de les diferents propietats sensorials de l'estímul (entre les que s'inclou la intensitat del dolor), tant d'estímuls nociceptius com no nociceptius. Tot i que sembla ser més sensible a la detecció de l'estímul tàctil que de l'estímul nociceptiu (62,67), en general es creu que aquesta àrea intervé en el processament de l'aspecte sensorial-discriminatiu del dolor (2,62).

L'escorça somatosensorial primària només s'activa en el 75% dels estudis de neuroimatge funcional, i és menys constant que l'activació de l'escorça somatosensorial secundària, ínsula i l'escorça del cíngol anterior (55), pel que encara és motiu de discussió si l'escorça somatosensorial primària contribueix, i en quina mesura, en la resposta cortical inicial desencadenada per l'estímul nociceptiu (68). No obstant, les evidències impliquen a l'escorça somatosensorial primària com una àrea d'integració de l'estímul aferent procedent de diferents fonts, que condueix al reconeixement perceptiu de la presència, localització, intensitat,

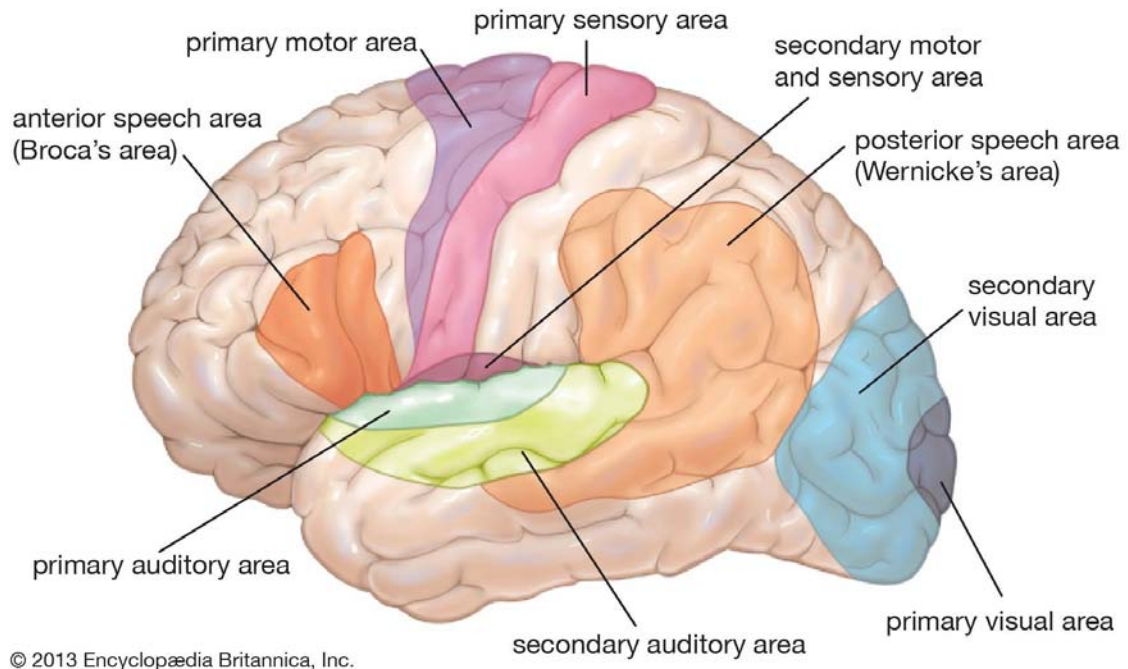
submodalitat i qualitat de l'estímul no nociceptiu i nociceptiu (dolor) (67). Els estudis suggereixen que la informació nociceptiva i no nociceptiva, així com els diferents aspectes sensorials-discriminatius del dolor (detecció, localització, intensitat, qualitat de l'estímul), es processarien en paral·lel, a través de diferents vies, en l'escorça somatosensorial primària i secundària, on el sistema nociceptiu interaccionaria amb altres modalitats somatosensorials (visuales, auditives i tàctils), doncs l'experiència del dolor és molt dependent d'altres estímuls aferents multisensorials (2,61).

Estudis electrofisiològics han mostrat que l'escorça somatosensorial primària també participa en la direcció de l'atenció cap a l'estímul dolorós (63), doncs l'atenció sobre l'estímul nociu incrementa la capacitat de detectar-lo.

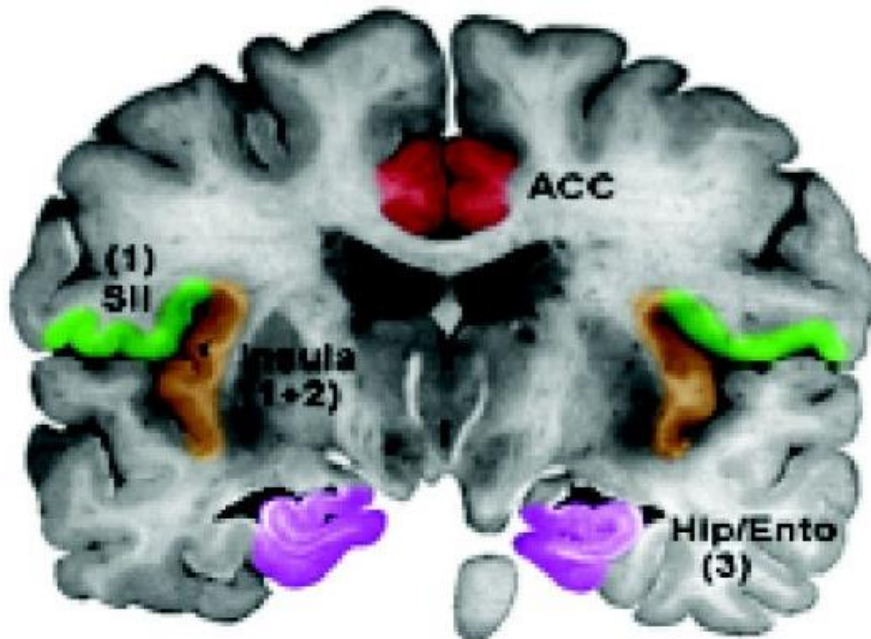
2.3.2.1.2. Escorça somatosensorial secundària (SII):

Es localitza en una part de l'opercle parietal (figura11) i rep informació tant de l'àrea somatosensorial primària com dels nuclis ventral posterolateral i posteromedial del tàlem. En general, l'escorça somatosensorial secundària no sembla tenir un paper important en el component sensorial-discriminatiu del dolor. La codificació de la intensitat de l'estímul en aquesta àrea és pobre (és més important en la SI), i sembla tenir un paper més rellevant en la integració sensorial (nociceptiu, tàctil, visual) i en l'atenció espacial dirigida cap a l'estímul nociu (2).

Figura 11. Representació esquemàtica de l'escorça somatosensorial secundària.



Functional areas of the human brain. Encyclopædia Britannica, Inc. Art. Encyclopædia Britannica Online. <http://global.britannica.com/science/human-nervous-system/images-videos/Functional-areas-of-the-human-brain/100577>



Tall axial del cervell, on es visualitza en verd l'escorça SII (en verd) (de Casey) (58)

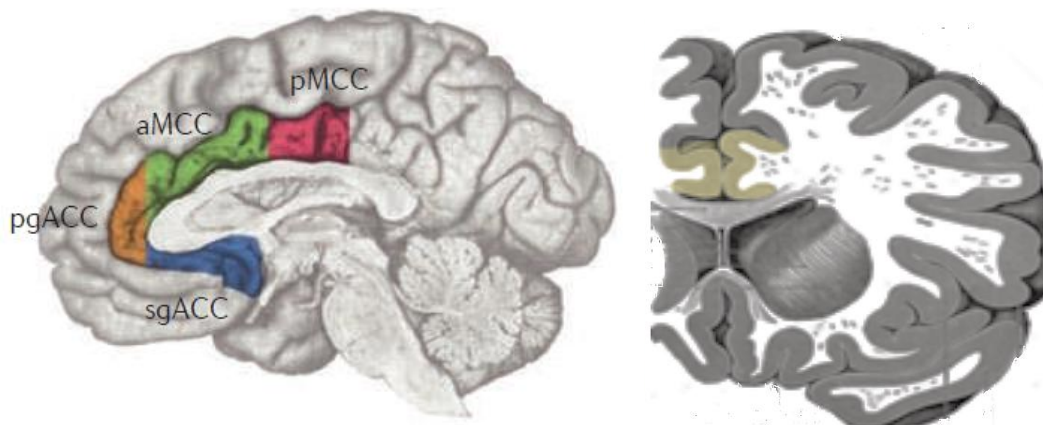
Tant l'escorça somatosensorial primària com la secundària estan anatòmicament interconnectades amb altres vies somatosensorials corticolímbiques que integren l'estímul

somatosensorial amb altres modalitats sensorials com la visió, audició i també amb l'aprenentatge i la memòria (3).

2.3.2.1.3. Escorça del cíngol:

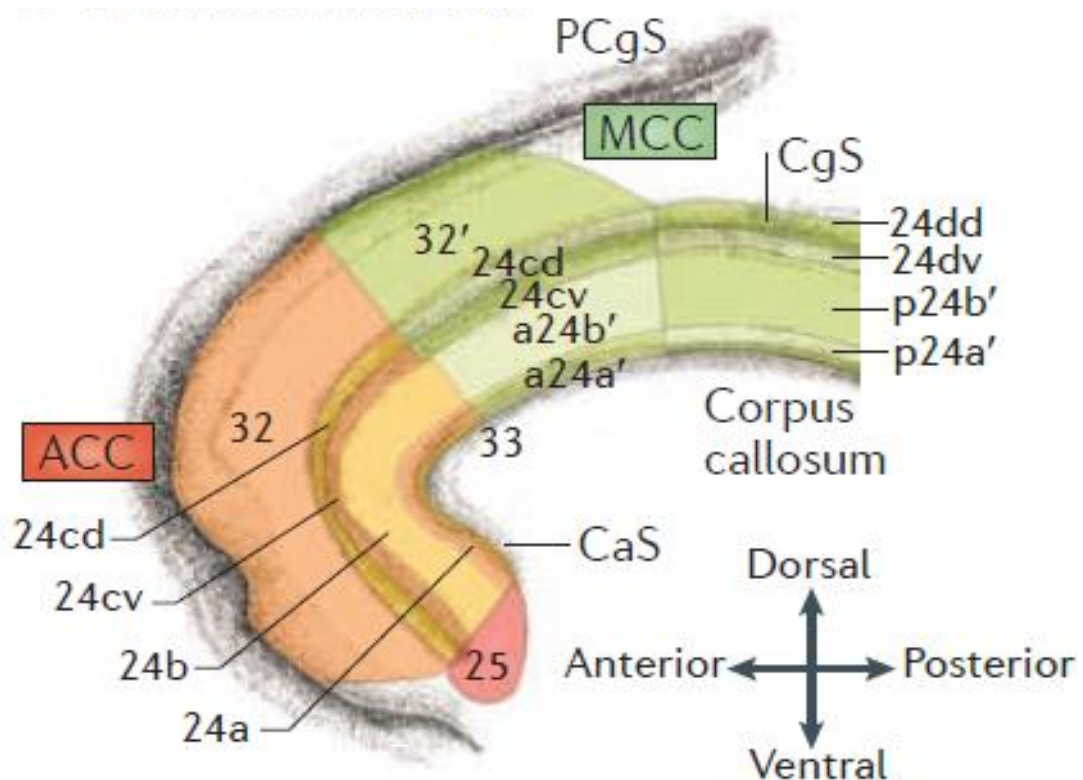
L'escorça del cíngol es localitza per sobre i al voltant del cos callós, en la superfície medial del cervell. Des del punt de vista anatòmic i funcional, es divideix en tres parts: cíngol anterior, cíngol mig (midcingulate) i cíngol posterior. La part de l'escorça del cíngol que està més anterior i ventral al cos callós es denomina escorça anterior del cíngol (ACC), i la que està a la part superior del cos callós, és el cíngulat mig (MCC). Al mateix temps, l'ACC es divideix en dues parts, la pregenual (pgACC) i al subgenual (sgACC), i el cíngulat mig es divideix amb una part anterior (aMCC) i una part posterior (pMCC) (figura 12 i 13) (69,70). El cíngol posterior es localitza a la superfície medial del lòbul parietal inferior, i forma part de l'escorça posteromedial (71).

Figura 12. Esquema de l'escorça del cíngol anterior i mig. Modificat de Shackman (69) i Wikipedia https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray743_cingulate_gyrus.png



sgACC: cíngol anterior subgenual; pgACC: cíngol anterior pregenual; aMCC. Cíngulat mig anterior; pMCC: cíngulat mig posterior

Figura 13: Esquema de les àrees del cíngol anterior i mig. Modificat de Shackman (69)



Escorça del cíngol anterior o cingulat anterior (ACC):

El cíngol anterior és una de les àrees més freqüentment activades en els estudis de neuroimatge en dolor. És la part frontal de l'escorça del cíngol i engloba les àrees de Brodmann 24, 32 i 33. Rep estímuls sensorials procedents del tàlem medial, i les neurones de l'ACC formen interconnexions amb altres neurones de l'ACC de l'hemisferi contralateral a través del cos callós, així com amb altres àrees corticals del mateix hemisferi i de l'hemisferi contralateral. Són neurones que responen tant a estímuls nocius com innocus, algunes d'elles són neurones inhibidores (cèl·lules no piramidals) i d'altres excitadores (cèl·lules piramidals) i projecten cap a estructures subcorticals com l'hipotàlem i la substància grisa periaqüeductal (72).

L'escorça del cíngol anterior és una de les principals estructures de l'escorça cerebral relacionada amb la percepció del dolor i en la regulació dels mecanismes moduladors endògens del dolor. Intervé en el processament del component afectiu-motivacional, doncs forma part del sistema límbic i té connexions eferents amb altres àrees límbiques (com

l'amígdala), motores (escorça motora) i autonòmiques del sistema nerviós central (2). És la responsable, per tant, de l'expressió d'emocions (com la por), de l'estat d'ànim (ansietat, depressió), de la generació de respostes autonòmiques (augment de la freqüència cardíaca i respiratòria, sudoració...), i codifica el component subjectiu i desagradable del dolor, intervenint en la regulació de la resposta emocional i conductual al dolor (62). També participa en la regulació del procés cognitiu per fer front al dolor, és a dir, en la preparació i/o inhibició de les reaccions motores (selecció de la resposta, aprenentatge motor i planificació motora), juntament amb altres estructures com el cerebel, ganglis basals, l'àrea motora suplementària i l'escorça motora (63,72). S'ha suggerit que la reacció afectiva-emocional associada a la sensació desagradable del dolor, i l'increment de l'atenció implicat en la resposta a un estímul podria ser integrada en la part rostral (pregenual) de l'escorça del cíngol anterior, mentre que l'activació del cíngol mig podria estar més associada amb el procés cognitiu, especialment en la selecció de la resposta, en la inhibició motora i en l'aspecte integrador sensorial del processament del dolor (62,63,73,74).

L'escorça del cíngol anterior també s'ha implicat en altres funcions com en el processament emocional de la resolució del conflicte, en la recompensa, en l'avaluació d'informació socialment rellevant (73), i en les conductes d'evitació induïdes pel dolor (72).

En definitiva, l'ACC estaria implicada en la percepció multidimensional del dolor, intervenint en una àmplia varietat de funcions cognitives, emocionals, motores, nociceptives, visuals i espacials (70,75). L'ACC s'activaria davant respostes que requereixen un control executiu, activació que resulta imprescindible per a posar en marxa amb èxit qualsevol pla d'acció; i té un paper fonamental en la canalització de la motivació de l'emoció cap a objectius apropiats al context.

L'escorça del cíngol anterior s'activaria com a part de la "xarxa atencional", que també implica l'escorça parietal posterior i la prefrontal, reflectint la dimensió cognitiva de l'experiència del dolor. La zona activada més freqüentment es localitza per sota del solc del cíngol (BA 24) (àrea més ventral) i reflectiria canvis en l'atenció dirigits cap a l'estímul dolorós, mentre que l'àrea que

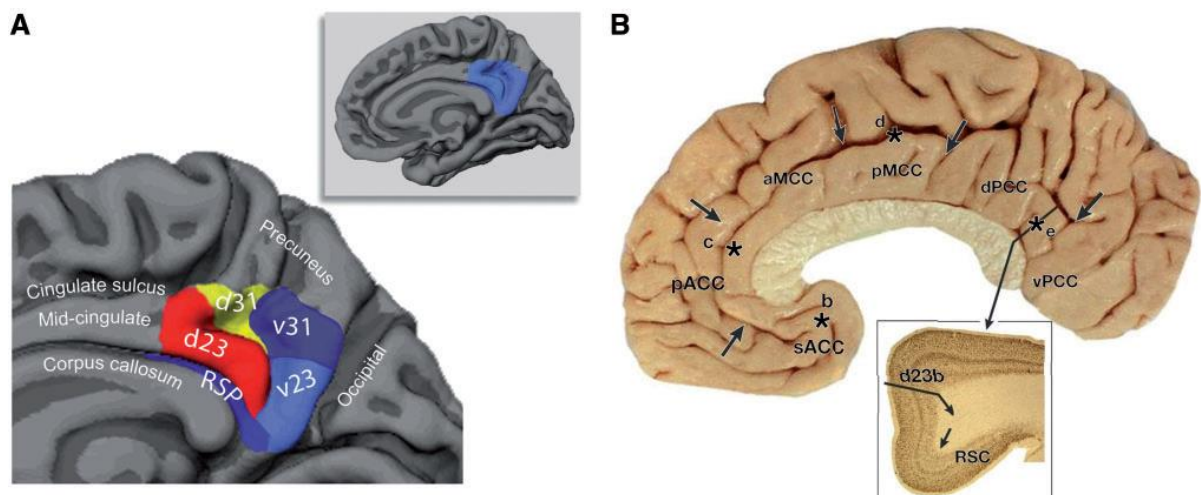
es localitza per sobre del solc del cíngol (BA 32) (àrea més dorsal), s'activaria només en el cas de dirigir l'atenció de forma voluntària i sostinguda cap a l'àrea estimulada (63).

L'ACC podria ser una àrea clau en la interacció del dolor amb altres funcions cognitives (76), i probablement es comportaria com una estructura multi-integradora, que coordinés els estímuls procedents de les àrees parietals implicades en la percepció de l'amenaça física, amb les àrees corticals frontals involucrades en la planificació i prioritat de resposta de les conductes relacionades amb el dolor (3). Una mateixa regió de l'escorça del cíngol anterior podria formar part de diverses xarxes funcionals, i la seva capacitat de processament de cadascuna d'aquestes funcions seria probablement modulada per altres processos concomitants (63).

Escorça del cíngol posterior (PCC):

Es localitza en la part posteromedial de la circumvolució del cíngol i inclou les àrees de Brodmann 23 i 31. Des del punt de vista anatòmic i funcional es divideix en una regió anterior i dorsal situada per sobre de l'espleni del cos callós (PCC dorsal) (inclou BA d23a, d23b, 23d i anterior 31) i una regió ventral, situada a la part posterior de l'espleni del cos callós (PCC ventral) (inclou BA v23a, v23b, posterior 31) (figura 14).

Figura 14: Esquema del còrtex cíngul posterior (PCC). Modificat de Leech (71)



(A) Subdivisions de la PCC i àrees de Brodmann (BA) corresponents: BA v23 i la part posterior de l'àrea 31 (v31) correspon al cíngulat posterior ventral. BA d23 i la part anterior de la BA 31 (d31) correspon al PCC dorsal. RSP = còrtex retrosplènic.

(B) Diferents regions de l'escorça del cíngol: cíngulat anterior (ACC), cíngulat mig o mid-cingulate (MCC) i PCC. Inclou secció a través del còrtex PCC dorsal (RSC=còrtex retrosplènic) (71).

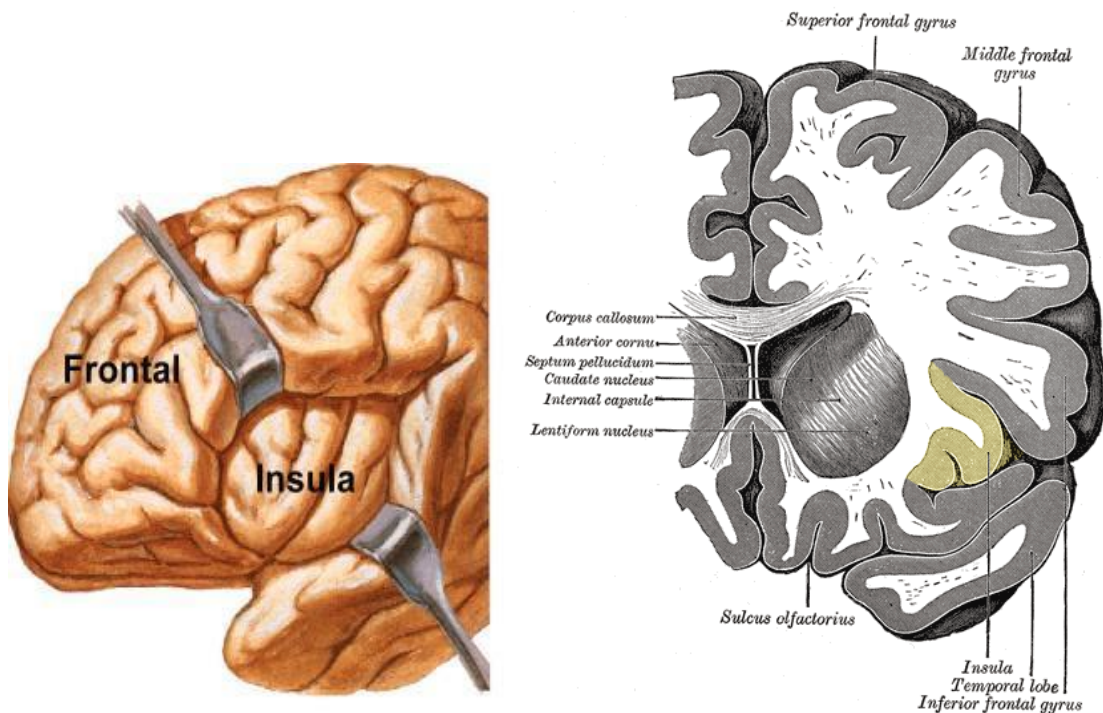
És una estructura cortical paralímbica i és un dels principals nuclis de la xarxa per defecte (*default mode network*) (veure més endavant) i, per tant, té una àmplia connectivitat estructural i funcional. S'han descrit connexions anatòmiques des del còrtex retrosplènic i el PCC ventral als lòbuls temporals medials, i des del PCC dorsal a l'escorça prefrontal ventromedial (71). Des del punt de vista funcional, el PCC està molt connectat amb altres regions cerebrals; no només està molt connectat amb les altres estructures que constitueixen la *default mode network* (DMN), com escorça prefrontal ventromedial, lòbuls parietals inferiors laterals i estructures temporals medials, sinó que també té una àmplia connectivitat amb altres xarxes de connectivitat intrínseca, que inclouen regions frontals i parietals involucrades en el control cognitiu, com la xarxa frontoparietal o xarxa atencional dorsal i la xarxa de control frontoparietal. La xarxa atencional dorsal inclou el solc intraparietal, parts del lòbul parietal superior, àrea visual temporal medial i els camps oculars frontals (en l'escorça prefrontal). La xarxa de control frontoparietal inclou parts del pol frontal, escorça prefrontal dorsolateral, escorça del cíngol anterior rostral, àrea premotora suplementària, ínsula anterior i parts del lòbul parietal inferior. Sembla ser que diferents parts del cíngul posterior mostren un complex patró d'interacció amb diferents xarxes de connectivitat intrínseca, de manera que el PCC dorsal connectaria xarxes funcionalment diferents, però que requereixen canvis coordinats en la seva activitat per permetre una funció cognitiva eficient (71).

Si bé no és ben coneguda la funció del cíngul posterior, se sap que té un paper clau en la funció cognitiva. La seva connectivitat amb àrees d'associació heteromodal i paralímbiques, suggereixen la seva participació en la integració de la informació cognitiva. La regió ventral del cíngul posterior està molt integrada en la DMN i se l'ha implicat en els processos cognitius dirigits internament (com la recuperació de la memòria episòdica i la planificació); mentre que la part dorsal del PCC té un patró de connectivitat molt més complex, amb una forta connectivitat amb els lòbuls frontals (sobretot prefrontals), pel que se l'ha involucrat en el control del focus d'atenció (71,77).

2.3.2.1.4. Ínsula:

Estructura localitzada en la profunditat de la cissura de Silvi, coberta pels opercles frontal, temporal i parietal (figura 15). Forma part de l'escorça sensitiva límbica associada amb l'activitat autònoma. Dins d'aquesta projecció es troben diferents representacions de diverses "sensacions" del cos, incloent dolor, temperatura, prurigen, sensacions musculars i viscerals i el tacte sensual. La ínsula es pot dividir en 3 subregions, anterior, mitja i posterior, en funció de les seves característiques anatòmiques, de la seva connectivitat estructural i funcional i de les diferents funcions que cadascuna d'aquestes subregions té en la percepció de les diferents dimensions del dolor (78).

Figura 15. Esquema del lòbul de l'ínsula (Wikipedia <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray743.png>)



- **Ínsula anterior:** té una gran connectivitat amb l'escorça prefrontal (ventrolateral i orbitofrontal), amb l'escorça del cíngol anterior i amb estructures autonòmiques, pel que intervindria en el processament afectiu i en la regulació emocional del dolor, en les reaccions autonòmiques i en l'associació de les emocions amb experiències doloroses anteriors, l'aprenentatge i el control interoceptiu (aspecte cognitiu de l'experiència del dolor) (49,62). Probablement l'ínsula anterior podria tenir una funció integradora

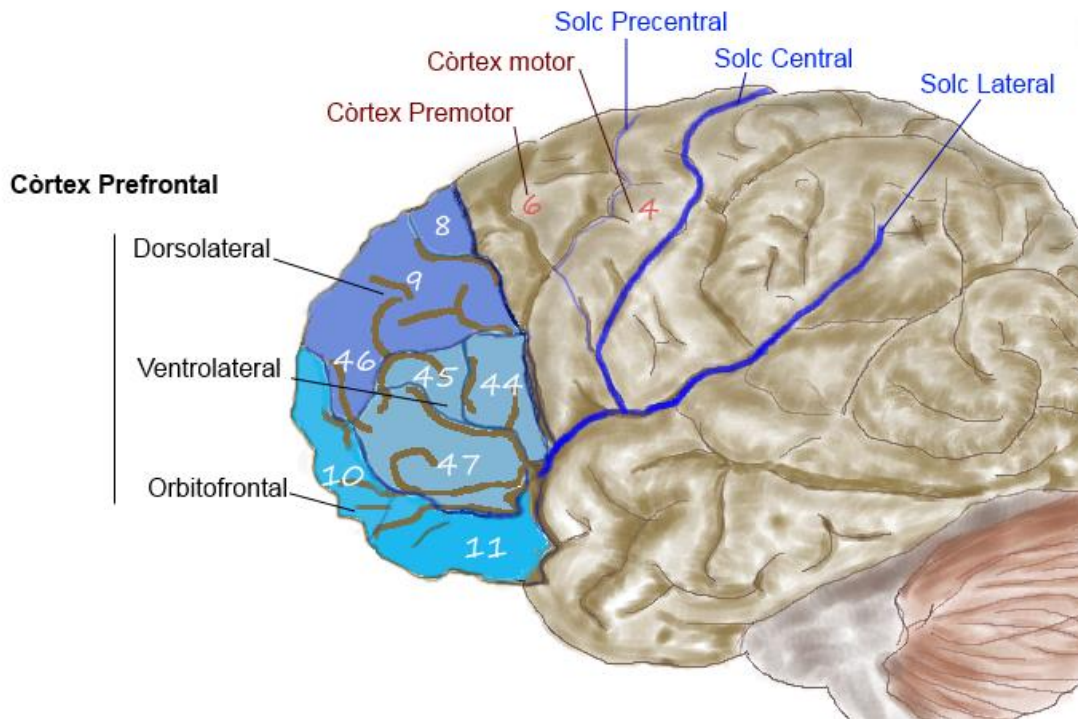
sensorial, i la seva activació reflectiria l'avaluació de l'impacte afectiu d'una situació aversiva, i en resposta a aquest esdeveniment rellevant, activaria la xarxa de control cognitiu (l'escorça prefrontal dorsolateral i l'escorça parietal posterior) per garantir una resposta apropiada (78). També s'ha demostrat una connectivitat estructural entre l'ínsula anterior i l'amígdala (2), relacionant-la amb consciència i l'atenció cap el dolor.

- **Ínsula posterior:** té una gran connectivitat amb les regions somatosensorials primària i secundària, pel que se l'ha relacionat amb la dimensió sensorial-discriminativa del dolor. Intervindria en la codificació de la intensitat, lateralitat i somatotopia d'estímuls tèrmics dolorosos i no dolorosos, però no intervindria en l'avaluació subjectiva de la intensitat de l'estímul (78).
- **Ínsula mitja:** té importants connexions amb les regions cerebrals relacionades amb l'aspecte sensorial-discriminatiu (escorça somatosensorial primària i secundària) i el cognitiu-emocional (escorça prefrontal ventrolateral) del dolor. Se l'hi ha atribuït una funció integradora de la informació sensorial i de la informació cognitiva-emocional (78)

2.3.2.1.5. Escorça prefrontal:

L'escorça prefrontal és una àrea anatòmica extensa localitzada a la part anterior dels lòbuls frontals, per davant de l'escorça motora i premotora, i inclou les circumvolucions frontals superior, mitja i inferior i les àrees de Brodmann 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46 i 47 (figura 16). Rep projeccions procedents dels nuclis medials dorsals del tàlem i té connexions amb els lòbuls parietals, temporals, regions límbiques (sobretot amb l'hipotàlem), ganglis basals, hipocamp i cerebel. Està constituïda per un grup d'àrees cerebrals interconnectades entre elles, on convergeix la informació procedent de les diferents escorces sensorials (79), i juntament amb l'escorça parietal forma part de la xarxa frontoparietal (*frontoparietal network*) (80). Es considera, per tant, una àrea d'associació interconnectada amb una àmplia xarxa de regions corticals i subcorticals, que intervé en diverses funcions.

Figura 16. Esquema de l'escorça prefrontal. Modificat de
<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Prefrontal1.png>



Es considera la responsable de les funcions executives (conjunt de processos cognitius necessaris per a la resolució d'un conflicte), que inclou tasques d'anticipació, de direcció de l'atenció, reconeixements de patrons de prioritat, formulació de la intenció, planificació i selecció de la conducta, reflexió sobre les futures implicacions del dolor, autocontrol, inhibició de respostes automàtiques, reconeixement d'haver assolit o no l'objectiu i de la necessitat d'alterar l'activitat, d'aturar-la o de generar nous plans d'acció en funció dels resultats (3,80,81).

Intervé també en les tasques de la memòria de treball, funció imprescindible per manipular la informació mentalment, i que constitueix la base de qualsevol raonament, aprenentatge o capacitat de comprensió. La memòria de treball comprèn l'habilitat per emmagatzemar i manipular informació durant un curt espai de temps, és a dir, és la que permet mantenir activada la informació necessària per guiar la conducta durant el transcurs de l'acció. També és la responsable del control de l'atenció i de la recuperació de les dades de la memòria a llarg termini.

La xarxa frontoparietal també té un paper important en la modulació endògena del dolor . S'han demostrat interaccions funcionals entre l'escorça frontal i del cíngol, i la substància grisa periaqueductal i el tàlem posterior (81).

L'escorça prefrontal té un important efecte modulador en la percepció del dolor, però no sembla tenir un paper unitari en el seu processament. En l'escorça prefrontal es distingeixen 3 circuits:

- **Escorça prefrontal dorsolateral:** es localitza en el gir frontal mig i comprèn les àrees de Brodmann 8,9 i 46 (figura 16). Exerceix un control actiu en la percepció del dolor, modulant les vies corticosubcorticals i cortico-corticals (82). Juntament amb l'escorça parietal posterior, se les ha relacionat amb l'atenció i funcions executives. Són importants en la monitorització del món exterior, participen en la localització i la codificació de l'atenció selectiva cap a l'estímul (63), en el control executiu, en la memòria de treball (83), en la formació de conceptes i flexibilitat cognitiva. Podria ser una estructura crítica per a iniciar el discerniment entre factors racionals i factors emocionals a l'hora de prendre una decisió sobre l'acció que s'ha de dur a terme. Participa en la selecció de l'estratègia més adequada per a iniciar un moviment, en funció de l'experiència, i en la presa de la decisió d'iniciar-lo, així com en el control eficient del rendiment davant la interferència d'un estímul (82). L'escorça prefrontal dorsolateral també projecta cap als sistemes motors, generant una resposta motora (79).
- **Escorça orbitofrontal:** Inclou les àrees de Brodmann 10, 11 i 47 (figura 16). Rep informació sensorial del gust, olfacte, vista, audició i del sentit somatosensorial, a més d'informació sensorial visceral. Presenta connexions recíproques amb altres estructures cerebrals com l'amígdala, hipotàlem, hipocamp, estriat, substància grisa periaqueductal, ínsula, escorça del cíngol i escorça prefrontal dorsolateral. Gràcies a tota aquesta connectivitat anatòmica, l'escorça orbitofrontal integra la informació que rep dels senyals sensorials i viscerals corporals relacionats amb una emoció, per modular la conducta i la presa de decisions, per mitjà de sistemes motors i viscerals. És una àrea que exerceix, per tant, un paper important en les xarxes neurals implicades en

el processament de la informació emocional i de la informació relacionada amb l'esforç. Intervé també en la conducta social, en l'avaluació del valor de la recompensa d'un estímul i en l'anticipació del futur resultant, pel que és important en la presa de decisions (78).

L'escorça orbitofrontal és una àrea anatòmica extensa, on diferents parts d'aquesta àrea tenen diferents funcions en el processament de la informació emocional. La regió medial-lateral de l'escorça orbitofrontal, té una funció diferent de la regió anterior-posterior.

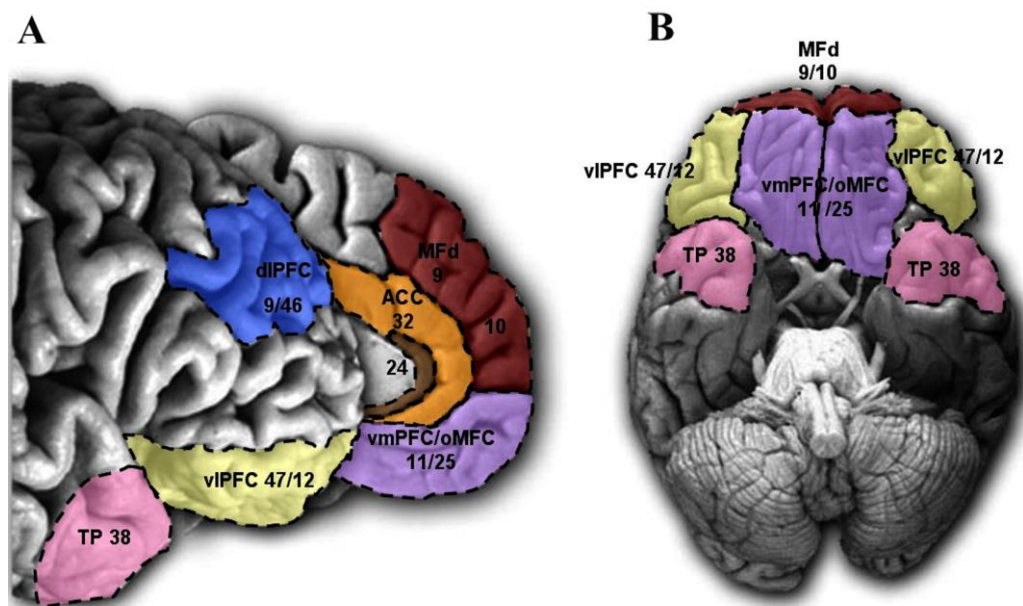
L'escorça prefrontal ventromedial (habitualment anomenada escorça orbitofrontal) (figura 17), inclou la regió medial de l'escorça orbitofrontal i l'escorça del cíngol anterior subgenual, i intervé en el processament de senyals emocionals que guien la presa de decisions cap a objectius adaptatius.

L'escorça prefrontal ventromedial envia connexions subcorticals a l'hipotàlem lateral i a l'amígdala, i connexions corticals a l'hipocamp, escorça temporal, escorça del cíngol i escorça frontal (fonamentalment escorça prefrontal dorsolateral). Al mateix temps rep informació directa de l'àrea tegmental ventral, amígdala, del sistema olfatori, del tàlem dorsomedial, de l'escorça temporal i de diferents regions de l'escorça frontal. Aquestes aferències que rep li proporcionen informació sobre allò que ocorre en el medi en el que es mou el subjecte i sobre els aspectes relacionats amb la planificació, en els quals intervenen diferents regions de l'escorça frontal.

L'escorça prefrontal medial i orbital estan estretament connectades amb estructures límbiques, com l'amígdala, així com amb l'hipocamp i les escorces ríniques, pel que també rep informació sobre variables internes de l'estat mental, com les motivacions i les emocions, i són les responsables de gran part dels aspectes cognitius de les respostes emocionals. També tenen connexions amb l'hipotàlem i altres estructures subcorticals que intervenen en les respostes autonòmiques. Els sistemes dopaminèrgic, serotoninèrgic, noradrenèrgic i colinèrgic projecten informació sobre l'estat intern a l'escorça prefrontal (79).

Les eferències de l'escorça prefrontal ventromedial permeten influir sobre certs mecanismes fisiològics, conductuals i cognitius. Un dels aspectes més importants és que és capaç d'afectar les reaccions emocionals que són regulades per l'amígdala. L'amígdala està estretament interconnectada amb la part medial i orbitofrontal de l'escorça prefrontal. La comunicació bidireccional que té lloc entre l'escorça orbitofrontal i l'amígdala, així com les connexions amb la resta de l'escorça prefrontal, segurament proporciona la base per a la integració dels processos fisiològics, emocionals i cognitius en una representació unificada de l'estat mental (79).

Figura 17: Esquema de l'escorça orbitofrontal (Modificat de Mobbs) (84)



(A) Visió medial i lateral de l'escorça prefrontal.

(B) Superfície ventral de l'escorça prefrontal.

ACC, escorça del cíngol anterior; dIPFC, escorça prefrontal dorsolateral; MFd, escorça prefrontal medial; oMFC, escorça prefrontal orbitomedial; TP, pol temporal; vIPFC, escorça prefrontal ventrolateral; vmPFC, escorça prefrontal ventromedial (84).

- **L'escorça prefrontal ventrolateral:** inclou les àrees de Brodmann 44, 45 i 47. Intervé en la modulació cognitiva de l'impacte d'un estímul dolorós o de qualsevol altre estímul emocionalment rellevant, en la conducta i l'estat emocional del subjecte. L'activació d'aquesta àrea s'ha relacionat amb l'atenuació voluntària de les emocions i en la

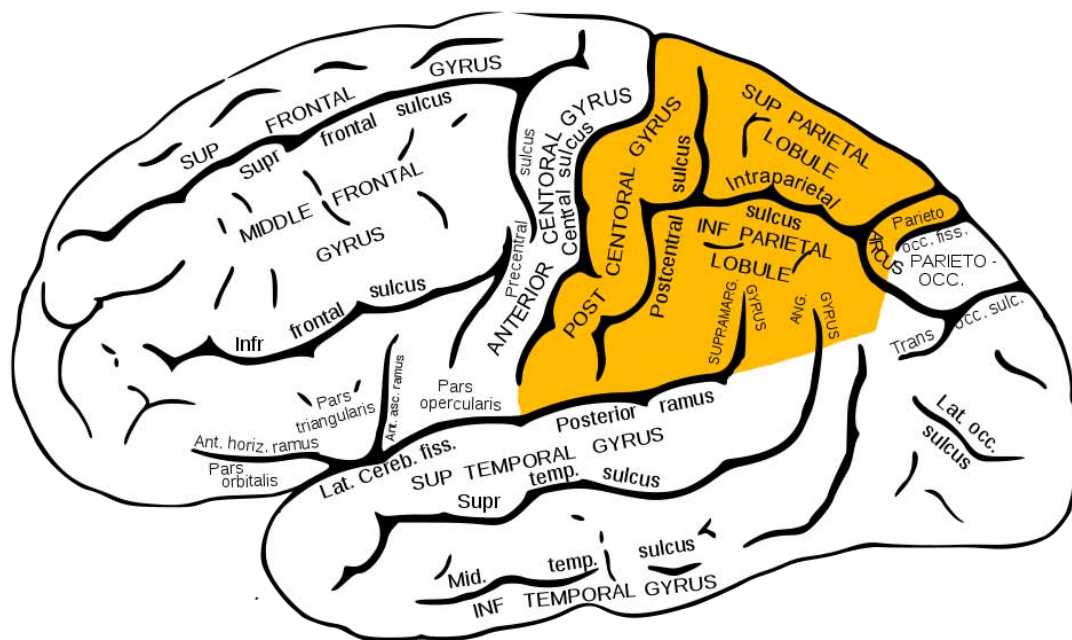
supressió d'emocions negatives. Dintre del context del dolor, l'activació de l'escorça prefrontal ventrolateral s'ha relacionat amb la percepció de control del dolor, amb l'analgèsia placebo i amb la modulació del dolor en relació a les creences (78).

2.3.2.1.6. Àrees d'associació parietal:

Les àrees d'associació parietal inclouen el lobel parietal superior i inferior (separats pel solc interparietal), localitzats posteriorment a la circumvolució postcentral (que inclou l'àrea somatosensorial). El lobel parietal inferior està format pel gir supramarginal i el gir angular, i engloba les àrees de Brodmann (BA) 40 i 39, respectivament. (figura18). El lobel parietal superior constitueix l'àrea d'associació somatosensorial i comprèn les BA 5 i 7.

Figura 18: Esquema de les àrees d'associació parietal (de

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray726_parietal_lobe.png)



Són àrees implicades en el processament de la dimensió cognitiva del dolor, associada amb la localització i la codificació de l'atenció cap a l'estímul (63), és a dir, proporciona les claus motivacionals i sensorials per dur a terme moviments dirigits a un objectiu. Quan fem un moviment, el nostre sistema nerviós necessita tenir informació sobre la posició de les diferents parts del cos i sobre la localització dels objectes amb els quals el cos establirà contacte.

L'escorça d'associació parietal posterior integra aquests dos tipus d'informació i dirigeix l'atenció cap a l'objectiu.

També intervé en el processament d'aspectes emocionals (necessaris per l'execució dels moviments), en la percepció de l'amenaça física (3) i en les funcions executives (74).

2.3.2.2. Estructures Subcorticals:

2.3.2.2.1. Tàlem:

Una de les àrees activades en els estudis de dolor és el tàlem, estructura que forma part de la xarxa neural (63). La seva àmplia connectivitat recíproca amb diverses estructures corticals i altres estructures subcorticals, l'implica en múltiples xarxes neurals funcionals, però poc es coneix sobre la seva participació en les xarxes de connectivitat intrínseca (85). El tàlem és la porta d'entrada a l'escorça cerebral de tots els estímuls somatosensorials; no obstant, no es comporta simplement com un lloc de pas del senyal nociceptiu des de la perifèria fins el còrtex, sinó que també forma part de la xarxa que modula la informació nociceptiva ascendent (5). En la majoria dels estudis l'activació del tàlem és bilateral, el que suggereix que no només reflecteix la resposta sensorial a l'estímul nociceptiu (doncs si fos així s'hauria d'activar el tàlem contralateral a l'àrea d'aplicació de l'estímul) (63), sinó que intervé en el processament dels diferents components del dolor.

Des del punt de vista anatòmic i funcional, es poden diferenciar tres parts: epitàlem, tàlem dorsal i tàlem ventral, essent el tàlem dorsal el que conté els principals nuclis somatosensorials. Els diferents nuclis del tàlem, sobretot del tàlem dorsal, tenen una extensa connectivitat recíproca amb l'escorça cerebral sensorial, límbica i motora (86). En estudis realitzats en animals, s'ha pogut estudiar aquesta connectivitat tàlamocortical i s'ha observat que en el tàlem somatosensorial, el nucli ventral posterior (VP) connecta amb l'escorça somatosensorial primària (SI) i secundària (SII) de forma recíproca i topogràfica, i intervé en el processament del component sensorial-discriminatiu del dolor. En canvi, els nuclis talàmics medials com el parafascicular (Pf) i la part ventral caudal del nucli medial dorsal (MDvc), les regions talàmiques laterals, com la cara anterior del nucli ventral posterior (VPvss) i el nucli inferior ventral posterior (VPI), connecten amb l'escorça del cingol anterior; per altra banda, la part posterior del nucli

ventral medial (VMpo) connecta amb l'escorça insular posterior (48), participant tots ells en el component afectiu-motivacional (49,86–88).

Per altra banda, les neurones corticals també projecten cap el tàlem (neurones corticotalàmiques), exercint una influència excitadora o inhibidora en les neurones de relleu del tàlem. Es creu que és aquest balanç entre l'excitació i la inhibició el que influeix en molts dels patrons d'activitat i en les propietats de la resposta sensorial de les neurones talàmiques. Aquest *feedback* corticotalàmic és el que determina els camps receptius talàmics i l'embalatge de la informació sensorial més adequat per al processament cortical (89).

El tàlem també està implicat en la modulació descendent inhibidora que té lloc a la banya dorsal de la medulla espinal (81,89).

2.3.2.2.2. Amígdala:

Estructura constituïda per un conjunt de nuclis estructural i funcionalment heterogenis, que es localitza a part anterior i medial de cada lòbul temporal. Rep informació sensorial procedent del tàlem sensorial i de l'escorça somatosensorial, visual, auditiva i olfactiva, i d'àrees cerebrals polisensorials com l'escorça perirínica i circumvolució parahipocàmpica (90). Per altra banda, de l'amígdala surten projeccions cap a diverses estructures, que inclouen l'escorça prefrontal, l'estriat, escorces sensorials, hipocamp, escorça perirínica, escorça entorínica, prosencèfal basal, i també projecta cap estructures subcorticals responsables de les respostes fisiològiques relacionades amb l'emoció, com són les respostes autonòmiques, hormonals i la por (79).

L'escorça prefrontal i l'amígdala codifiquen les propietats emocionals i cognitives claus, com l'avaluació de l'estímul, la valència i la intensitat de la reacció emocional a l'estímul, el nostre coneixement del context en que té lloc l'estímul sensorial i dels requisits necessaris en aquest context, així com els plans per interaccionar amb l'estímul en l'ambient extern. Existeix una connectivitat bidireccional entre l'amígdala i l'escorça prefrontal, que constitueix la base de la interacció entre cognició i emoció, de manera que el procés emocional podria influir en el procés cognitiu, i per altra banda, el procés cognitiu podria regular o modificar les emocions (79).

L'amígdala és essencial en l'expressió visceral i conductual de les emocions (79). Es creu està implicada en l'assignació del valor emocional a qualsevol tipus d'estímul (6) i tindria un paper important en el processament de les emocions, i en el processament de la dimensió emocional-afectiva del dolor. Actuaría com a centre integrador dels components afectius i sensorials del dolor (91) i exerciria un paper important en la direcció de l'atenció cap a l'estímul, en l'aprenentatge i en la recuperació de la memòria. Estudis de neuroimatge han mostrat una connectivitat recíproca entre els nuclis de l'amígdala i l'escorça sensorial, de manera que l'amígdala pot influir en el processament sensorial cortical a través d'aquestes projeccions directes. Quan l'amígdala detecta un estímul rellevant, les projeccions de l'amígdala cap al còrtex poden facilitar la percepció i l'atenció cap a l'estímul (73,90). L'amígdala respondria a l'estímul de la por, o a un estímul rellevant que ha adquirit propietats emocionals a través de l'aprenentatge, de forma gairebé automàtica, abans de ser conscient, i aquesta resposta ràpida de l'amígdala seria la que modularia la percepció i l'atenció subsegüent cap a l'estímul (90). L'amígdala, per tant, permetria un processament preferencial d'un estímul que és emocional i potencialment amenaçant, influint en la seva percepció i atenció, i assegurant que la informació més important per l'organisme influeixi en la conducta (90).

L'amígdala també intervé en l'adquisició i emmagatzematge en la memòria d'experiències condicionades per la por i en l'expressió de respostes de la por (90), així com en la planificació d'estratègies antinociceptives (92).

2.3.2.2.3. Ganglis Basals:

Els ganglis basals és una altra de les estructures que s'han activat en els estudis de neuroimatge realitzats en humans en condicions de dolor experimental i dolor clínic. És una regió on s'han descrit importants canvis de neuroplasticitat adaptativa en diferents condicions fisiopatològiques (trastorns psiquiàtrics i neurològics) (93).

Els ganglis basals estan constituïts per un conjunt de nuclis interconnectats entre ells, situats a l'interior dels hemisferis cerebrals formant part de la substància grisa subcortical, i es troben intercalats en un bucle de connexions entre l'escorça cerebral i el tàlem. Estan formats pel nucli estriat (que comprèn el caudat, putamen i el centre del nucli accumbens), el segment extern i intern del globus pàl·lid, el nucli subtalàmic i la substància negra. Intervenien en el control dels

comportaments motors i afectius, en les funcions cognitives i en la integració sensorial i motora (94).

Els ganglis basals reben l'estímul sensorial nociceptiu procedent de diferents regions de l'escorça cerebral (fonamentalment la somatosensorial, prefrontal i de l'escorça del cíngol) i del tàlem (dels nuclis central medial, ventral i posterior), tot i que també pot procedir de l'amígdala, àrea parabraquial, del nucli dorsal de la rafe i fins i tot pot rebre projeccions directes des de la medul·la espinal (95,96). Per altra banda, des dels ganglis basals també surten projeccions eferents cap el nucli intralaminar del tàlem i el complex talàmic ventral anterior - ventral lateral, i d'aquí cap a l'escorça motora, prefrontal i del cíngol anterior, i cap a l'amígdala (fonamentalment el nucli central). Aquestes connexions recíproques entre l'escorça del cíngol anterior, l'amígdala i l'escorça prefrontal suggereix el paper dels ganglis basals en el component afectiu del dolor. Les connexions amb els centres motors superiors, en canvi, podrien actuar com una porta d'entrada dels estímuls sensorials, inclòs el nociceptiu, i proporcionar informació per regular les reaccions davant aquests estímuls (96). En els ganglis basals, per tant, tindria lloc la integració de la informació, procedent dels diferents sistemes sensorials, entre regions corticals i talàmiques, per tal de poder portar a terme un canvi en la conducta dirigida a un objectiu. Tot i que és ben coneguda la seva participació en l'execució motora, també s'han implicat en múltiples vies neuronals que participen en funcions emocionals, motivacionals, associatives i cognitives (94–98). Tot això suggereix que els ganglis basals podrien participar en diverses funcions:

- Funció d'execució motora: actuaria com a porta d'entrada de la informació nociceptiva a les àrees motores superiors. L'estriat, principal estructura dels ganglis basals, rep aferències de diverses àrees corticals, i a través del tàlem, envia projeccions principalment a àrees del lòbul frontal implicades en la planificació motora (àrea prefrontal, àrea premotora i motora suplementària). Aquests circuits tenen una important influència reguladora en el còrtex, proporcionant informació de les respostes motores tant automàtiques com voluntàries al sistema piramidal; intervenint en la predicció d'esdeveniments futurs, reforçant les conductes adequades i suprimint les

inadequades; implicant un conjunt de canvis en l'atenció, en la iniciació del moviment i en la memòria de treball espacial (97,98).

- En la dimensió sensorial discriminativa del dolor: les neurones dels ganglis basals podrien codificar la intensitat de l'estímul, però no sembla que intervinguin en la seva localització (95,96).
- En la dimensió afectiva del dolor, a través de les seves connexions amb el sistema límbic (l'escorça del cíngol anterior, l'amígdala i l'escorça prefrontal).
- En la dimensió cognitiva del dolor, a través de les seves connexions corticals se'ls ha implicat en l'atenció i aprenentatge.
- En la modulació de la informació nociceptiva, de la conducta davant del dolor.

En definitiva, en els ganglis basals tindria lloc la integració de les respostes motores, emocionals, autonòmiques i cognitives al dolor (93).

2.3.3. XARXES NEURALS.

2.3.3.1. Connectivitat estructural i funcional. Concepte:

Com hem dit, la sensació de dolor percebuda no sorgeix de l'activació d'una o més àrees cerebrals implicades en la xarxa neural del dolor, sinó del flux i integració de la informació entre aquestes àrees (49). És a dir, l'escorça cerebral es comporta com una gran xarxa, on les diferents regions cerebrals, cadascuna amb la seva pròpia funció, comparteixen contínuament informació entre elles. De manera que totes aquestes àrees cerebrals formen una complexa xarxa d'integració de la informació que contínuament s'està transportant i processant entre les diferents regions cerebrals que estan connectades estructural i funcionalment (99). Per tant, no només és important conèixer les diferents estructures cerebrals implicades en el processament del dolor, sinó també conèixer la connectivitat anatòmica i funcional entre elles (54).

S'entén com a connectivitat anatòmica o estructural, les connexions topogràfiques i espacials entre els elements neuronals. Aquestes connexions anatòmiques poden estudiar-se a nivell microscòpic, que englobaria la xarxa de connexions entre neurones, a través dels axons

simples o les sinapsis, o bé a nivell macroscòpic, on s'estudiarien les connexions anatòmiques a través dels tractes de la substància blanca que uneixen diferents regions cerebrals. Aquestes connexions estructurals macroscòpiques són les que es poden estudiar mitjançant les tècniques de neuroimatge, concretament amb les tècniques de tensor de difusió (DTI) i la tractografia (100).

Com a mesura addicional de la connectivitat estructural, és important examinar la covariància estructural en les mesures morfològiques, com és el volum de la substància grisa, gruix cortical, i l'àrea de superfície, entre regions en els diferents subjectes (101).

La connectivitat funcional d'una neurona o regió cerebral fa referència a la dependència temporal de l'activitat neuronal entre regions cerebrals anatòmicament separades; no es refereix al conjunt de funcions psicològiques o conductuals (com per exemple l'atenció, memòria) facilitades per un determinat circuit neural (100). Tot i que aquesta dependència temporal acostuma a estar relacionada amb la connectivitat estructural (amb les connexions fasciculars directes), també pot existir connectivitat funcional entre regions cerebrals que no estan directament enllaçades per feixos axonals (102). L'estudi de la connectivitat funcional ens permet mesurar l'extensió de la informació compartida entre vòxels o regions, i es pot realitzar mitjançant diverses tècniques de neuroimatge, com la RM funcional, o neurofisiològiques, com l'electroencefalografia. La comunicació funcional entre diferents regions cerebrals és fonamental per portar a terme processos cognitius que integren la informació procedent de diferents regions cerebrals (integració funcional) (99).

Un dels principals reptes de la neurociència és el coneixement de la relació entre l'estructura i la funció dels sistemes cerebrals a gran escala; és a dir, conèixer l'estructura de la xarxa de connexions neuronals subjacent en les diferents funcions cognitives. La majoria dels estudis (103–106) suggereixen que quan existeixen connexions estructurals, és altament predictable la presència de fortes connexions funcionals. Però aquesta relació entre la connectivitat estructural i funcional no és sempre tan simple. La connectivitat estructural no es pot deduir basant-se en les connexions funcionals observades, doncs poden existir importants connexions funcionals entre regions que no estan directament connectades anatòmicament (100). Tot i que

les estudis suggereixen que els patrons de connectivitat estructural i la funcional estan correlacionats, aquesta relació no és constant, sinó que canvia durant el desenvolupament normal del cervell (amb l'edat) i també en diverses malalties, entre elles el dolor (107–110).

2.3.3.2. Estructura de les xarxes neurals:

Actualment, els nous avenços en el camp de la neurociència han mostrat que l'escorça cerebral es comporta com una complexa xarxa dinàmica d'àrees densament interconnectades, que abasten múltiples escales espacials i temporals, on s'estableix un flux d'informació recíproca i bidireccional entre múltiples grups de cèl·lules funcionalment diferents i organitzades jeràrquicament (54,99,101). Cadascuna d'aquestes àrees presenta una arquitectura, un perfil de connectivitat i unes característiques fisiològiques diferents, i les interaccions entre aquestes àrees corticals constitueixen la base de les funcions cognitives, sensorials i motores (111), de manera que totes aquestes àrees constituïrien una complexa xarxa d'integració de tota aquesta informació que contínuament s'està processant i transportant entre les diferents regions cerebrals que estan connectades estructural i funcionalment. Aquest diàleg continu d'informació té lloc en qüestió de mil·lèsimes de segons, i depèn de les connexions excitadores o inhibidores amb la resta del cervell (54).

Aquestes connexions estructurals entre diverses àrees o regions cerebrals està organitzada de manera que assegura un processament i una transferència eficient de la informació, proporciona capacitat d'adaptació i de resistència, i donen suport a complexes funcions cerebrals (112). És l'arquitectura d'aquestes connexions estructurals la que dona forma a les interaccions funcionals entre les àrees cerebrals, constituint les diferents xarxes neurals funcionals. Actualment es creu que les funcions cognitives deriven de les interaccions que tenen lloc entre i dintre d'un conjunt de regions distribuïdes pel cervell, procés que s'ha descrit com una integració funcional global d'operacions o processos neuronals locals especialitzats (112).

Aquestes xarxes cerebrals estructurals i funcionals comparteixen importants propietats topològiques, que les fan més eficients i resistents (taula 2) (101,112). Estan formades per mòduls, els quals estan constituïts per un conjunt de nodes o regions corticals anatòmicament veïnes o funcionalment relacionades, que estan altament interconnectats entre ells, però poc

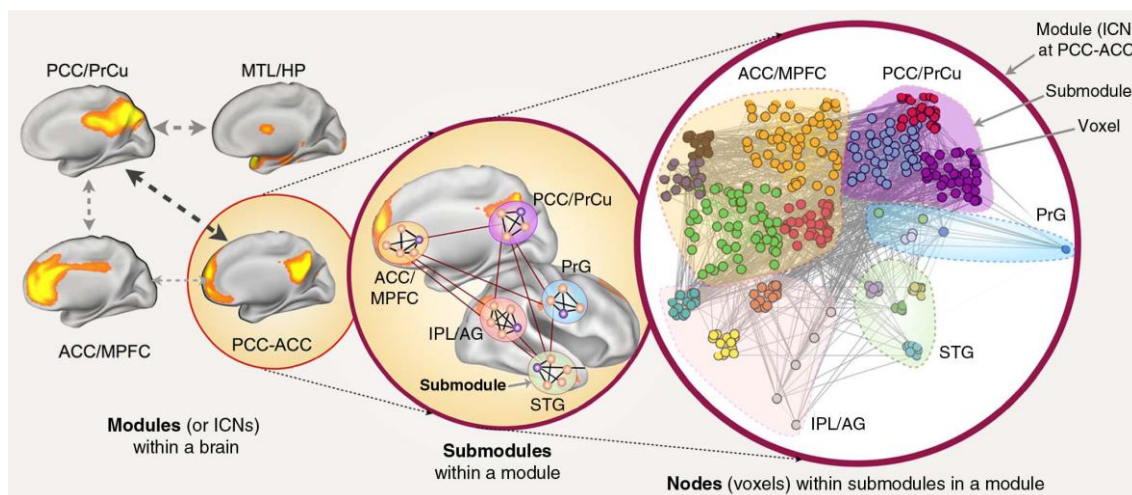
connectats amb els nodes d'altres mòduls (existeix un alta connectivitat a curta distància i poca a llarga distància) (figura19); a aquesta propietat topològica se la denomina "*small world*" i proporciona una alta eficiència i velocitat en el processament de la informació. Aquests mòduls estan organitzats jeràrquicament, de manera que cada mòdul pot estar constituït per diversos sub-mòduls i cada sub-mòdul, per diversos sub-sub-mòduls, etc. Aquesta organització modular jeràrquica proporciona robustesa, adaptabilitat i capacitat de canvi a la funció de la xarxa, en resposta als canvis de les condicions de l'entorn, i el predomini de les connexions a curta distància i l'escàs nombre de connexions a llarga distància incrementa l'eficiència i l'estabilitat de l'arquitectura de la xarxa, fent-la més resistent a possibles disruptcions (113).

Una altra característica topològica d'aquestes xarxes és la presència de regions corticals molt més densament interconnectades, denominades nuclis corticals o "*hubs*", que a la vegada estan altament connectades entre elles ("*rich-club*"), per permetre una comunicació global entre els mòduls. En el cervell humà, aquests nuclis corticals altament interconnectats ("*rich-club hubs*") inclouen el precúneus, escorça frontal superior i parietal superior, hipocamp, putamen i tàlem (112,114), que són estructures que formen part de la denominada "*Default mode network*". Aquestes estructures altament connectades i molt centrals constitueixen el nucli estructural del cervell, i estan constituïdes per àrees de l'escorça medial posterior que es mostren molt activades en situacions de repòs, quan el pacient no està realitzant cap tasca cognitiva ni d'atenció ("*resting-state*"), i semblen tenir un paper fonamental en la integració de la informació a través de les diferents regions cerebrals segregades funcionalment (115). Tot i que les propietats organitzatives d'aquestes xarxes estructurals cerebrals presenten una gran resistència a la lesió dels nodes, sembla que la xarxa es torna més vulnerable i pateix una reorganització topològica després de la lesió d'aquests nuclis corticals altament interconnectats (hubs) (114).

Taula 2: Característiques topològiques de les xarxes neurals (101):

<ul style="list-style-type: none"> - Small-World: xarxa amb un alt coeficient d'agrupació de nodes o àrees cerebrals densament interconnectats. És una estructura amb una gran connectivitat entre àrees anatòmicament veïnes i funcionalment relacionades i poca connectivitat amb regions funcionalment no relacionades. - Modularitat: els nodes o àrees densament interconnectats, s'agrupen en mòduls, existint una densa interconnectivitat dintre del mòdul (entre els nodes que constitueixen el mòdul), però les connexions entre mòduls és escassa. - Distribució jeràrquica. - Hub : node important pel seu gran nombre de connexions. - Rich-club: sistema estructural compost per hubs densament interconnectats que tenen un paper important en la generació d'un flux d'informació globalment eficient.

Figura 19: Organització estructural i funcional de la xarxa cerebral (Modificat de Park & Friston) (112)



S'esquematitza la modularitat jeràrquica de la xarxa de connectivitat intrínseca (INC) associada amb la *default mode network*: els submòduls en la INC estan constituïts per vòxels agrupats jeràrquicament. PCC: escorça del cíngol posterior. PrCu: precúneus. ACC: escorça del cíngol anterior. MPFC: escorça prefrontal medial. MTL: lòbul temporal medial. HP: formació hipocàmpica. IPL: lòbul parietal inferior. AG: circumvolució angular. PrG: circumvolució precentral. STG: circumvolució temporal superior (112)

No obstant, sembla ser que existeix una divergència entre estructura i funció, doncs mentre el patró de connectivitat estructural o anatòmic és únic i no s'altera, el patró de connectivitat funcional interneuronal i interregional no és estàtic en el temps, sinó que canvia en funció de la tasca cognitiva que s'estigui realitzant, fins i tot durant l'activitat cerebral espontània (en absència d'estímul i sense realitzar cap tipus d'activitat cognitiva ni atencional). En la xarxa neural funcional tenen lloc canvis ràpids (en desenes de mil·lèsimes de segons) i continus en la configuració de les interaccions funcionals (en una escala de temps més ràpid dels que es

poden mesurar en la RM funcional), necessaris pel control cognitiu intern i per dur a terme funcions molt diverses que inclouen acció, percepció i cognició (100). Això és possible gràcies a l'arquitectura d'aquestes xarxes funcionals, que permet organitzar i modificar les interaccions locals per afrontar-se a les diferents demandes ambientals (context), assegurant l'adaptabilitat, la robustesa, la resistència i l'eficiència en el traspàs de la informació. Són aquests canvis en la integració global dels mòduls segregats a través de les connexions a llarga distància el que facilita les diverses funcions cognitives (112). En aquest sentit, la presència de nuclis densament interconnectats (rich-club hubs), permet la diversitat funcional, al proporcionar connexions a llarga distància, altament flexibles, entre els mòduls i facilitar una integració diferent en funció de la demanda funcional.

2.3.3.3. “Resting State Networks” i “Default mode network”:

La connectivitat funcional es pot estudiar, mitjançant la RM funcional, durant la realització d'una tasca cognitiva o sensitiva motora concreta, o bé durant l'estat de repòs (en “*resting state*”), quan el subjecte no realitza cap tasca intel·lectual, sensitiva o motora. És ben conegut, que en situacions de repòs el cervell genera una activitat espontània, que no és atribuïble a l'acció de cap estímul ni a la generació de cap resposta específica, però que s'origina intrínsecament, doncs el cervell en condicions fisiològiques normals sempre es manté actiu des del punt de vista metabòlic i neuroelèctric. L'estudi de l'activitat intrínseca cerebral ens permet analitzar l'organització funcional del cervell, és a dir, ens permet entendre com múltiples regions cerebrals interactuen unes amb les altres i com això es tradueix en un fenomen conductual (116). En el moment actual es considera que l'estudi de les xarxes neurals en estat basal (“*resting-state*”) són una bona mesura de la connectivitat intrínseca cerebral (54), doncs en aquesta situació és quan la relació entre connectivitat funcional i estructural és més forta i fiable (100). L'estudi de la connectivitat funcional en “*resting-state*” ens aporta informació de l'activitat neural subjacent en el procés d'integració de la informació procedent tant de fenòmens interns com externs (116).

La RM funcional en “*resting state*” permet estudiar la connectivitat funcional intrínseca, proporcionant informació sobre l'activitat neural de regions que estan funcionalment connectades, encara que estiguin anatòmicament distants. Ho fa a través de l'anàlisi de les

fluctuacions en els patrons de freqüència dependents dels nivells d'oxigen sanguini regional (senyal BOLD), que caracteritza la relació temporal i espacial entre diverses regions cerebrals. De manera, que s'assumeix que les àrees cerebrals que mostren fluctuacions en el senyal BOLD correlacionades en el temps estan connectades funcionalment.

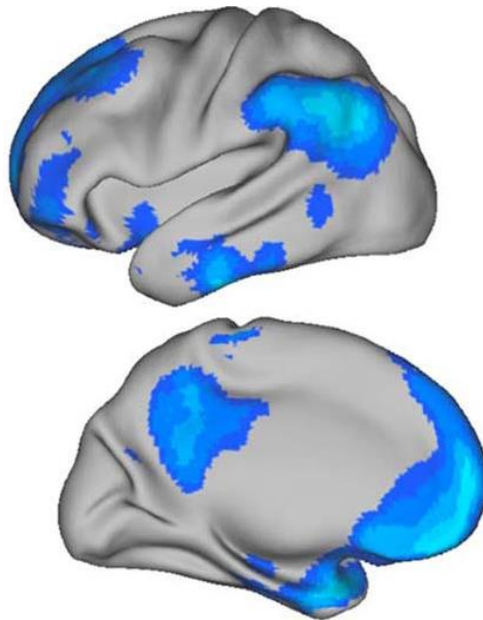
El cervell té una organització específica, depenent de la freqüència, que combina interaccions transitòries o mantingudes entre diferents regions cerebrals per tal d'optimitzar el relleu d'informació. El cervell en "*resting-state*", té un patró d'oscil·lacions en el senyal BOLD de baixa freqüència i limitat anatòmicament (117). Diversos estudis han pogut descriure diverses xarxes en *resting*, que són les denominades "**Resting State Networks**". Aquestes xarxes són regions cerebrals anatòmicament separades, però funcionalment connectades, que mostren una alta connectivitat en estat de repòs (99). Les més representatives són la xarxa per defecte o "*default mode network*", xarxa atencional ("*attention network*"), de control executiu, la xarxa de rellevància ("*salience network*"), i les dels sistemes sensitivomotor, visual i auditiu (116,118,119). Aquestes xarxes consisteixen en regions cerebrals que comparteixen, temporal i espacialment, patrons específics de fluctuacions del senyal BOLD comuns entre els subjectes sans. La connectivitat funcional de les "Resting State Networks" tendeixen a estar fortament relacionades amb les connexions estructurals de la substància blanca, suggerint l'existència d'un nucli estructural subjacent a les xarxes de connectivitat funcional (99).

Per estudiar les xarxes neurals en "*resting*" s'han utilitzat múltiples tècniques d'anàlisi, essent una de les més utilitzades l'anàlisi basada en la regió d'interès (ROI). Consisteix en l'extracció del senyal BOLD en el curs del temps a partir d'una àrea cerebral predefinida (ROI) i la identificació subsegüent de les regions que es mostrin correlacionades amb la ROI. Aquesta anàlisi permet crear mapes de connectivitat funcional, que mostren les àrees que estan connectades funcionalment amb la regió d'interès i l'extensió d'aquesta connectivitat (116).

La xarxa més estudiada ha estat la **xarxa per defecte** o "**default mode network (DMN)**" i reflecteix un conjunt coherent de regions cerebrals que estan actives quan el subjecte no realitza cap tasca, i que es posen de manifest en les tècniques de neuroimatge, mentre que l'activitat d'aquestes àrees es suspèn o es desactiva durant la realització de diverses tasques transitòries dirigides a un objectiu o demandants d'atenció (116,120). La DMN inclou l'escorça del cíngol posterior i precúneus, escorça parietal inferior i lateral i elements de l'escorça

prefrontal medial , lòbuls temporals medials i l'escorça frontal superior (100,120), essent els nuclis principals o "hubs," l'escorça prefrontal medial i la del cíngol posterior (121) (figura 20). Aquestes àrees que constitueixen la DMN es creu estan implicades en la direcció de l'atenció cap a un estímul ambiental, tant els generats internament com els estímuls externs, en la revisió dels coneixements passats per preparar-se per futures accions, en la imaginació de futurs esdeveniments, en el processament de la memòria episòdica (7) i en la integració del processament emocional i cognitiu (99). S'assumeix que l'activitat de la DMN representa la suma total d'activitat quan els individus es dediquen a la interocepció, el que implica que és una xarxa de vital importància en la consciència humana, i s'ha proposat com a substrat neural de l'estat de consciència (122). No obstant, la DMN també participa en la realització de tasques cognitives actives, com durant l'activació de la memòria de treball; pel que es creu que la DMN podria facilitar o supervisar la realització de tasques cognitives actives, més que simplement desactivar-se durant les tasques actives (116).

Figura 20: Representació de la "Default mode network" (de Buckner et al.) (121)



Les imatges mostren la superfície medial i lateral de l'hemisferi esquerre, on les regions cerebrals en color blau representen les regions més actives en estat de repòs, és a dir, durant la realització d'una tasca cognitiva passiva (generació i manipulació d'imatges mentals, record d'experiències passades basades en la memòria episòdica, planificació) (121).

L'estudi d'aquesta xarxa en humans pot ser un mètode precís per quantificar les fluctuacions espontànies i mantingudes en la connectivitat funcional intrínseca (100). Tot i que la interpretació de l'activitat d'aquesta xarxa és controvertida, sembla ser la més afectada per la presència de dolor crònic (107–110). El cervell en “*resting-state*” té un patró d'oscil·lacions en el senyal BOLD de baixa freqüència i limitat anatòmicament, que en els pacients amb dolor, canvia a altes freqüències en la xarxa per defecte que està relacionada amb la percepció del dolor. Es creu, per tant, que en el dolor crònic es produiria una disrupció d'aquesta xarxa neural (54).

Sembla que la xarxa es torna més vulnerable i pateix una reorganització topològica després de la lesió dels nuclis corticals altament interconnectats (hubs) (114). El grau en el que s'alteren les xarxes cerebrals complexes depèn de les característiques de la xarxa dels nodes lesionats i de les seves connexions. En l'estudi de Alstott i col·laboradors (123), investiguen els efectes de lesions focals (suprimint conjunts de nodes localitzats i les seves connexions) en la dinàmica endògena de la resta del cervell, i observen que lesions en diferents regions de l'escorça cerebral produeix unes alteracions específiques en el patró de connectivitat endògena funcional de la resta del cervell, que difereix tant en el patró d'extensió com en la seva distribució espacial. De manera que quan es suprimeixen nodes que ocupen la part més central del cervell (que es correspon amb els mòduls units per nuclis d'alta connectivitat (hubs)), com poden ser les lesions en la línia mitja cortical, en la unió temporoparietal i en l'escorça frontal, s'observa una alteració més extensa i més dispersa de les interaccions dinàmiques (connectivitat funcional) entre els nodes de la resta del cervell, podent-se afectar no només les àrees que estan anatòmicament interconnectades, sinó també la unió funcional de regions cerebrals llunyanes a l'àrea de la lesió, fins i tot de l'hemisferi contralateral; mentre que la supressió de nodes que ocupin una posició menys central (són nodes menys interconnectats) tenen relativament menys efectes. Així per exemple, quan s'afecten els nuclis altament connectats de la default mode network, la disrupció en la connectivitat funcional és més pronunciada, afectant de forma extensa i dispersa la connectivitat funcional del cervell (115,123–125).

2.4. SISTEMES MODULADORS DESCENDENTS.

2.4.1. CONCEPTE.

La manera com experimentem o vivim els diferents esdeveniments als que ens enfrontem, depèn del concepte que en tenim d'ells; i el dolor no n'és una excepció. Habitualment no hi ha una relació lineal entre l'estímul nociceptiu i el dolor percebut. Diversos processos cognitius poden influir en la percepció del dolor i alterar el processament de l'estímul nociceptiu. La intensitat del dolor percebuda serà modificada per les nostres expectatives, creences, el nivell d'atenció que li conferim i el context social en el que té lloc. Aquesta influència de la cognició en la percepció del dolor reflecteix l'existència d'un mecanisme supraspinal que exerceix un control modulador descendent sobre la nocicepció (126,127).

El sistema modulador descendent és una xarxa anatòmica ben caracteritzada capaç de regular el processament nociceptiu (fonamentalment en la banya dorsal de la medulla espinal) en diverses circumstàncies, facilitant o inhibint la nocicepció. Aquestes influències moduladores descendents s'originen a nivell de diferents estructures cerebrals del diencèfal i del sistema límbic, essent les més importants: hipotàlem, amígdala, l'escorça del cíngol anterior, ínsula i escorça orbitofrontal. A nivell de la substància grisa periaqueductal, les vies nociceptives ascendents s'integrarien amb aquestes influències descendents que modularien els estímuls nociceptius, per tal d'assegurar que l'experiència del dolor resultant sigui apropiada a cada circumstància en particular. Probablement en situacions de dolor crònic, aquesta integració entre la informació ascendent i la descendent estaria alterada, contribuint a la generació i manteniment de l'experiència del dolor (6).

La relació entre la intensitat del dolor percebuda i la intensitat de l'estímul perifèric que el provoca depèn de molts factors, com són el nivell d'excitació, ansietat, depressió, atenció i expectació o anticipació; de manera que canvis en el nivell d'aquestes variables, alteraria l'experiència subjectiva del dolor, així com el patró d'activació en els estudis de neuroimatge.

Segons l'estudi de Villemure (74), la modulació emocional i la de l'atenció (procés cognitiu) impliquen xarxes cerebrals separades. El context emocional modula preferentment les sensacions desagradables associades al dolor i modifica l'activitat a nivell de l'escorça del

cíngol anterior, tàlem medial i escorça somatosensorial primària i secundària, i, probablement també hi estarien implicades la substància grisa periaqüeductal i la regió frontal lateral. L'atenció, en canvi, modularia preferentment la intensitat del dolor i l'activitat a l'ínsula anterior, i, probablement també a la regió parietal superior i l'escorça entorínica.

El sistema límbic és una de les parts més primitives del cervell i està format per un conjunt d'estructures situades en la zona profunda dels hemisferis cerebrals, al voltant dels ganglis de la base i del tronc de l'encèfal. Intervé en la regulació de l'estat emocional, l'aprenentatge, la memòria i la motivació. Funcionalment està interposat entre l'escorça cerebral i la medulla espinal/tronc cerebral a través de múltiples connexions recíproques. Exerceix un paper important en la conducta emocional, en els mecanismes de recompensa, en el procés de memòria i en l'homeòstasi, al detectar, interpretar i contrarestar qualsevol perturbació que tingui lloc en l'entorn intern o extern del cos (96). El sistema límbic està constituït per diverses àrees corticals i subcorticals. Entre les estructures corticals s'inclouen l'escorça del cíngol, la circumvolució parahipocàmpica, l'escorça orbitofrontal medial i l'ínsula anterior. Les estructures subcorticals comprenen l'hipotàlem, el tàlem anterior i dorsomedial, l'amígdala, l'hipocamp i els ganglis basals.

2.4.2. ASPECTES QUE MODULEN EL DOLOR.

2.4.2.1. Atenció:

L'atenció és un aspecte del component cognitiu del dolor, fonamental pel coneixement de les característiques de l'estímul sensorial i forma part del procés discriminatiu (128). És ben conegut, que parar atenció en un estímul nociceptiu el fa més dolorós, mentre que la distracció o el focalitzar l'atenció en un altra tasca redueix la sensació de dolor (129). Una activitat cortical important molt relacionada, però no específica del dolor, és detectar i reaccionar contra un estímul que és potencialment rellevant per la integritat física del cos. Aquesta resposta cortical podria ser el resultat de l'activitat conjunta de tres processos:

- Detecció i orientació selectiva de l'atenció cap a l'esdeveniment més rellevant, per tal de prioritzar el seu processament. Aquesta atenció captada per l'estímul sensitiu és independent del control voluntari. L'habilitat d'un estímul per captar l'atenció de forma

involuntària, no depèn de si és més o menys dolorós, ni de la modalitat sensorial de l'estímul, sinó de la relació contextual entre els diferents estímuls que tenen lloc simultàniament, i de la importància relativa que cada esdeveniment sensorial representa pel subjecte (130). És a dir, l'atenció modifica el processament sensorial amb el propòsit d'assolir metes cognitives en curs o de satisfer impulsos motivacionals, definint d'aquesta manera la rellevància de l'estímul i inhibint la interferència d'altres distractors.

- Localització espacial de l'estímul. El cervell és capaç de construir representacions espacials del cos i de l'espai que l'envolta mitjançant la integració de la informació que li arriba de diferents fonts (somatosensorial, propioceptiva, vestibular, visual); i és capaç d'ubicar a l'espai l'estímul, utilitzant marcs espacials de referència que integren l'estímul en la representació global i multimodal del cos i de l'espai proper (130).
- El tercer procés reflecteix el procés cognitiu per tal d'establir ponts coherents entre la percepció de l'estímul sensorial rellevant i la selecció de la resposta motora més apropiada a l'estímul, evitant la interferència de distractors o d'estímuls irrelevantes (130).

La sensació del dolor percebuda pot ser modificada per l'atenció; fins i tot s'ha hipotetitzat que l'atenció podria estar implicada en la persistència dels símptomes dolorosos (131). Un control eficient de l'atenció sobre la nocicepció i el dolor implica la participació de funcions executives (130). En aquesta xarxa d'atenció "*top-down*" hi participa l'escorça parietal posterior i frontal superior (incloent l'escorça orbitofrontal i prefrontal dorsolateral) (128), l'escorça del cíngol anterior, i el tàlem (81).

El principal efecte de la distracció durant el dolor sembla incrementar l'activitat en el sistema medial del dolor (escorça orbitofrontal, escorça prefrontal dorsal i medial i escorça del cíngol pregenual), així com en la substància grisa periaqüeductal i tàlem posterior, i reduir l'activació en el sistema lateral del dolor (tàlem, ínsula) (48,74,81). L'escorça frontal i del cíngol exercirien influències "*top-down*" sobre la substància grisa periaqüeductal i el tàlem posterior, modulant la percepció del dolor durant la distracció (81). Estudis amb tractografia en humans, han confirmat

l'existència de connexions anatòmiques entre les regions corticals i del tronc de l'encèfal, permetent que tinguin lloc aquestes influències “*top-down*” (92).

2.4.2.2. L'expectativa i anticipació al dolor:

Si bé l'atenció és un dels processos cognitius que influeixen en la percepció del dolor més estudiat, no és l'únic. Els processos atencionals també interaccionen amb els mecanismes implicats en la formació de les expectatives sobre el dolor, en la seva avaluació o en el seu significat, mecanismes que a la vegada estan influïts per les experiències prèvies.

L'expectativa, és a dir les creences i prediccions sobre futurs esdeveniments, permeten a l'organisme ajustar els sistemes sensorials, cognitius i motors per adequar les respostes neurals i conductuals a l'esdeveniment en qüestió. Donat que el dolor és un dels estímuls biològics més rellevants, indicant un dany potencial sobre l'organisme, sembla raonable assumir que un subjecte pugui ajustar el sistema nociceptiu quan pot preveure que tindrà lloc un estímul nociu. Com i sota quines circumstàncies aquesta anticipació permet incrementar o disminuir la sensibilitat al dolor encara no són ben conegudes, però els estudis demostren un efecte modulador de l'anticipació sobre els sistemes nociceptius (132,133).

L'activitat cerebral que precedeix al dolor (activitat anticipatòria) és capaç de modular les regions cerebrals que s'activen durant la percepció del dolor en dos sentits, augmentant o disminuint la sensibilitat del sistema nociceptiu. L'aplicació d'un estímul d'una determinada intensitat precedit d'un senyal anticipatori, es pot percebre com a menys intens si el que el subjecte espera és un estímul de baixa intensitat, o bé puntuar més alt en les escales de dolor si el que s'espera és un estímul d'alta intensitat. En qualsevol procés de percepció, les expectatives es comparen amb la informació sensorial ascendent (bottom-up), i per tant, la relació entre l'anticipació i la intensitat percebuda del dolor dependrà del significat afectiu-emocional de l'estímul nociceptiu (134).

Estudis de ressonància magnètica funcional han mostrat l'activació xarxes del tronc cerebral, particularment de la substància grisa periaqüeductal (que intervé en la facilitació o inhibició de l'estímul nociceptiu ascendent), de l'àrea tegmental ventral i de l'escorça entorínica durant el període d'anticipació. Durant la recepció de l'estímul nociu, també s'activen la substància grisa

periaqueductal, l'àrea tegmental ventral, la medulla rostral ventromedial i el nucli parabraquial, estructures que formen part de les vies moduladores descendents. L'activació d'aquestes àrees durant l'anticipació i la percepció del dolor suggereix la seva implicació en l'avaluació i control de l'atenció necessària per la modulació del dolor (134). També s'hi ha implicat altres àrees com l'àrea somatosensorial primària, l'escorça del cíngol anterior, l'ínsula i el tàlem (126) i estudis recents consideren que l'escorça prefrontal exerceix un paper fonamental en la iniciació dels efectes de les expectatives en la percepció del dolor (135). Sembla que múltiples sistemes poden interactuar i intervenir en la influència de les expectatives en la modulació del dolor (136).

Les expectatives poden influir sobre la intensitat de l'estímul nociceptiu, o bé sobre els resultats dels tractaments. La influència de les expectatives sobre la intensitat de l'estímul poden provenir d'instruccions donades al subjecte, d'inferències espontànies o d'un procés d'aprenentatge associatiu per condicionament clàssic (on el subjecte aprèn a associar estímuls). La influència sobre el resultat dels tractaments inclouen l'analgèsia placebo (quan el subjecte creu que el tractament pot millorar el dolor, es produeix una reducció del dolor encara que el tractament sigui inert) i l'analgèsia nocebo (quan l'expectativa incrementa el dolor, al creure el subjecte que el tractament pot incrementar els símptomes) (136).

L'analgèsia placebo es creu és deguda a les influències del sistema modulador descendent, al alterar les expectatives davant del dolor, i en ella té lloc una disminució de l'activitat de les regions cerebrals implicades clàssicament en el processament del dolor (tàlem,ínsula i escorça del cíngol anterior), i un increment de l'activitat en l'escorça prefrontal durant l'anticipació del dolor. És més, l'analgèsia placebo incrementa l'activació de la substància grisa periaqueductal durant l'anticipació, que es correlaciona amb un increment de l'activitat en l'escorça prefrontal dorsolateral. Aquests resultats suporten la hipòtesi que els mecanismes prefrontals podrien desencadenar l'alliberació d'opioides en el tronc de l'encèfal durant l'expectació, influint en el sistema modulador descendent i modulant la percepció del dolor (6,137).

2.4.2.3. Avaluació de l'estímul:

El dolor habitualment és percebut com una amenaça, doncs suposa un senyal d'alarma d'un dany potencial sobre la integritat de l'organisme. El grau d'amenaça dependrà de la capacitat

d'afrontament dels individus, de manera que si el subjecte creu que té suficient capacitat per afrontar-se al dolor, percebrà el dolor com a controlable. Estudis de neuroimatge cerebral han demostrat que la percepció de control sobre un estímul nociceptiu pot canviar l'experiència del dolor, i s'ha observat una disminució de les respostes relacionades amb el dolor a l'escorça del cíngol anterior, ínsula i àrea somatosensorial secundària, i un increment de l'activitat de l'escorça prefrontal ventrolateral, estructura implicada en la regulació descendent del dolor, i que sembla tenir un paper important en la modulació de l'estímul nociu en funció de l'avaluació. No obstant, la implicació de les àrees prefrontals en l'avaluació del dolor, no només depèn del context en que té lloc, sinó que també depèn de la personalitat del individu (126).

2.4.2.4. Context:

S'entén per context, el conjunt de factors culturals, socials, interpersonals i ambientals d'acord amb els quals s'interpretarà l'experiència sensorial del dolor. Cada cop hi ha més evidència que el context social modula l'avaluació, interpretació i l'experiència del dolor.

El grau en que el dolor és experimentat com aversiu depèn de com d'amenaçant es percebi. El reconeixement de l'amenaça és de vital importància per la supervivència de l'espècie, facilitant una ràpida atenció i avaluació del significat de l'estímul amenaçant. Un context que amenaci la supervivència prepara a l'individu i facilita l'aprenentatge de la por de cara a promoure una fugida adequada i evitar el dany que pugui ocasionar (138). Aquest valor de l'amenaça del dolor pot estar influenciat pel context social en el que té lloc (com un ambient social aversiu), de manera que el context actuaria com a senyal indicador de seguretat o d'amenaça (139).

Diferents estudis han demostrat que un ambient social amenaçador, ja sigui per la integritat física o psicosocial de l'individu (com la por a l'estigmatització i exclusió social), s'associa a una major intensitat del dolor agut i crònic, probablement perquè aquest context aversiu incrementa l'ansietat, que a la vegada incrementa la intensitat del dolor (138,139).

El context social també pot influir, no només en la intensitat del dolor, sinó en l'expressió o comunicació del dolor, doncs l'objectiu de l'expressió del dolor és sol·licitar el suport social d'altres persones. En un context amenaçador, l'expressió del dolor es pot inhibir si el subjecte

considera que la seva manifestació el fa més vulnerable, o considera que les conseqüències poden ser pitjors que si no el manifesta (139).

Els factors interpersonals, com és la presència, conducta o proximitat d'un observador, també poden influir en la percepció del dolor. La modulació social del dolor depèn de diferents factors, que poden influir en les expectatives del dolor (140):

- De la percepció que el subjecte amb dolor té de les possibilitats que l'entorn social en el que es troba puguin actuar o ajudar.
- De la percepció del subjecte amb dolor de les intencions de la gent que l'envolta.
- De la relació preexistent entre el subjecte amb dolor i l'entorn social.
- De les diferències individuals amb el altres i de l'estil d'afrontament de cadascú.

Les interaccions interpersonals durant el dolor poden actuar com a senyals predictius d'un context social segur o amenaçador i influiran en la rellevància de l'estímul nociu. La percepció d'aquestes interaccions interpersonals depèn de vivències anteriors en la relació entre les persones, i de la certesa o precisió que aquesta interacció interpersonal és capaç de predir un entorn segur o insegur (140).

2.4.2.5. Emocions i estat d'ànim:

Les emocions són canvis episòdics i sincronitzats en l'organisme que reflecteixen la ràpida identificació d'un estímul rellevant en l'ambient, i la producció de respostes fisiològiques i de conductes adaptatives (141). Encara que són transitòries, les emocions exerceixen una influència persistent en els processos cognitius com la percepció, atenció, memòria i la presa de decisions.

Els factors emocionals se'ls ha de diferenciar dels factors cognitius. Els factors emocionals comprenen estats d'ànim tant a curt termini, com l'ansietat o la ira en un context determinat, com a llarg termini, com són les diferents formes clíniques d'ansietat i depressió. En canvi, processos mentals com l'atenció, l'expectació o el catastrofisme, són moduladors cognitius del dolor. No obstant, els dos components estan molt interrelacionats i, en ocasions, és difícil

separar-los. Així doncs, en una depressió el tret més important és un estat d'ànim negatiu, però inevitablement s'acompanya de pensaments automàtics, de distorsions cognitives i d'un processament alterat de la informació. Per altra banda, un procés cognitiu també té un fort component emocional (per exemple, si creiem que un tractament no serà efectiu, no canviaran les expectatives i es desencadenarà ansietat anticipatòria). Per tant, la modulació cognitiva del dolor comprèn, inevitablement, una resposta emocional, i la influència de les emocions en el dolor també inclou processos cognitius (73).

Tant les emocions com l'estat d'ànim (ansietat, depressió, catastrofisme..) tenen un gran impacte en el resultat del dolor percebut i en la capacitat d'enfrontar-s'hi, tant en els pacients amb dolor agut com crònic. Les estructures cerebrals implicades en la percepció, resposta i regulació emocional, inclouen estructures corticals límbiques, com l'àrea entorínica, l'escorça prefrontal medial i lateral, escorça del cingol anterior i l'ínsula anterior; i estructures subcorticals com els ganglis basals, amígdala, hipocamp i substància grisa periaqüeductal (141). L'ansietat, depressió, catastrofisme, l'anticipació... són estats que s'associen amb un increment de l'activitat en aquestes àrees cerebrals (6), i aquesta activitat serà la que determinarà la magnitud percebuda del dolor. La substància grisa periaqüeductal, l'amígdala i l'ínsula, són estructures que estan governades per regions de l'escorça prefrontal (73). Si hi ha una pèrdua de la implicació (activació) de l'escorça prefrontal lateral, es produeix un increment en la intensitat del dolor. Les emocions negatives desencadenarien aquesta falta de resposta de l'escorça prefrontal (6,73). No obstant, resta per determinar si les influències emocionals i cognitives, com la hipervigilància, catastrofisme, ansietat o depressió, en la percepció del dolor en pacients amb dolor crònic tenen lloc a través de les vies moduladores descendents del dolor. Probablement els estudis de connectivitat neuroanatòmica, com el tensor de difusió i la tractografia, ens permetran entendre millor les connexions entre les diferents àrees corticals, subcorticals i el tronc de l'encèfal, i permetran identificar la connectivitat funcional d'aquestes influències "top-down" (6,92).

2.5. PSICOPATOLOGIA I DOLOR

2.5.1. MODEL BIOPSIKOSOCIAL

El concepte de dolor ha anat canviant en el transcurs dels anys. Inicialment es considerava que el dolor venia determinat únicament per les característiques de l'estímul nociu, i que les vies nociceptives es limitaven a transmetre passivament el senyal nociceptiu fins als centres superiors, de manera que s'establí una relació lineal entre el dany tissular i el dolor percebut. Aquesta teoria unidimensional del dolor era incapaç d'explicar les influències dels factors psicològics (com la depressió i l'ansietat) o dels factors socials (com l'exposició a esdeveniments estressants) en el dolor. No és fins a la dècada dels 60, amb la introducció de la teoria de la porta d'entrada de Melzack (*The Gate Control Theory*) quan es dona una visió multidimensional al concepte de dolor (37). Aquesta teoria proposa l'existència d'un sistema modulador descendent procedent del cervell capaç de bloquejar l'estímul nociceptiu a nivell de la medul·la espinal. D'aquesta manera, els centres cerebrals responsables dels processos psicològics, eren capaços d'incrementar el dolor obrint els mecanismes de la porta d'entrada a nivell de la banya dorsal de la medul·la espinal, o bé disminuir el dolor evitant l'entrada de l'estímul nociu tancant la porta d'entrada. Aquesta teoria, per tant, proposa l'existència de tres dimensions del dolor (sensorial, afectiva-motivacional i cognitiva-avaluativa), les quals, juntament amb els factors ambientals, interaccionen influint en la percepció del dolor.

Més endavant, ja en la dècada dels 90, Melzack va més enllà, i introdueix el concepte de *Neuromatrix* o xarxa neural del dolor (142,143). En aquesta xarxa neural té lloc el processament en paral·lel de les diferents dimensions del dolor: la dimensió sensorial es processa en el mòdul somatosensorial, l'afectiva en el mòdul límbic, i l'avaluativa en el mòdul tàlamocortical, i totes elles contribueixen a l'experiència unificada del dolor. Considera que aquesta xarxa neural ve determinada genèticament, però serà influenciada i modificada per les experiències afectives, cognitives i sensorials úniques de cada individu.

Sobre aquestes teories s'ha construït l'actual model biopsicosocial del dolor, que proposa que el dolor és un procés dinàmic, on no només els factors biològics, psicològics i socials interaccionen dinàmicament entre ells, sinó que el dolor també produeix canvis biològics, psicològics i socials que poden afectar futures respostes al dolor (144). En el model

biopsicosocial, l'estímul que és percebut com a dolorós pel subjecte, i el que el subjecte pensa o entén d'aquest estímul (cognició del pacient) influirà en la seva reacció emocional davant d'ell. Les conductes davant del dolor d'un subjecte seran, per tant, el producte de les seves creences i de la resposta emocional al dolor, que al mateix temps està influenciada (reforçada o modulada) per l'entorn social en el que tenen lloc aquestes conductes (145). En diferents moments de l'evolució del dolor, la importància relativa dels factors biològics, psicològics i socials pot canviar. En la fase aguda del dolor predominen els factors biològics; el dolor ens permet l'adaptació al nostre entorn i ens alerta d'un possible dany tissular i condueix a accions per limitar la lesió i iniciar el procés de recuperació. Però si el dolor persisteix en el temps perd aquesta qualitat adaptativa i causa un important distrès emocional, on els factors psicològics i socials poden arribar a tenir un paper desproporcionat en la percepció dels símptomes, en les activitats de la vida diària, en les relacions familiars i socials i en l'activitat laboral del pacient, disminuint considerablement la qualitat de vida (4,146,147). Per tant, s'ha de tenir en compte que el dolor és un procés dinàmic, que evoluciona en el temps, canviant la conducta i les manifestacions psicològiques davant d'ell i de la seva discapacitat. És important, per tant, valorar al pacient amb dolor crònic des d'aquesta vessant biopsicosocial, avaluant la interacció entre sensacions, cognicions, conductes i emocions, i esbrinar el paper de cadascun d'aquests factors en el manteniment del dolor (148). En els estudis de dolor és fonamental, per tant, realitzar una exploració del pacient des del punt de vista psicopatològic i psicosocial.

2.5.2. EXPLORACIÓ PSICOPATOLÒGICA.

Quan s'han explorat els factors psicològics (afectius, cognitius i conductuals) en pacients amb dolor crònic, s'ha evidenciat una alta incidència de psicopatologia associada, que pot influir en la intensitat del dolor percebuda i en la discapacitat resultant, així com perpetuar la disfunció relacionada amb el dolor (147). El que no queda clar, és si els trastorns psicopatològics en pacients amb dolor crònic són conseqüència del dolor persistent o bé si l'existència prèvia de trastorns psicopatològics predisposa al desenvolupament del dolor crònic (149).

En estudis realitzats per Kinney en el dolor lumbar agut i crònic (150), indiquen que la major incidència de trastorns psicopatològics es relacionen més amb la persistència del dolor (en la cronificació del dolor) que amb l'inici del dolor en sí mateix. En aquest estudi es considera

l'ansietat com una reacció habitual del dolor agut, mentre que la psicopatologia més incapacitant s'associa més amb el dolor crònic. En aquest sentit, Gatchel va desenvolupar un model conceptual de tres etapes per entendre millor la discapacitat i el distrés psicosocial associats a la transició del dolor agut al crònic (151). Segons aquest model, en una primera etapa tenen lloc reaccions emocionals normals (com por, ansietat i preocupació) com a resposta a la percepció de dolor en la fase aguda de la malaltia. Si el dolor persisteix més enllà de la durada habitual de la fase aguda (2-4 mesos), els subjectes desenvolupen un ampli ventall de reaccions psicològiques i conductuals (com angoixa, sensació d'indefensió, ràbia, somatització) com a conseqüència del patiment associat a la persistència del dolor. Segons Gatchel, aquestes reaccions psicològiques i conductuals adopten una o altra forma depenent de la personalitat i característiques psicològiques de cada subjecte, així com dels factors socioeconòmics i altres condicions ambientals que tinguin lloc en aquell moment. Si totes aquestes reaccions persisteixen en el temps, el dolor es converteix en el centre de la vida del subjecte, conduint a una major discapacitat i perpetuant el problema. Es creu que en la majoria dels casos existiria una predisposició o vulnerabilitat per a un determinat tipus de psicopatologia abans de l'inici del dolor, i l'estrès associat al dolor podria exacerbar aquesta vulnerabilitat o expressar la psicopatologia; al mateix temps, que de forma recíproca, aquesta psicopatologia intensificaria l'experiència del dolor (149).

Els factors psicològics més importants associats a una inadequada adaptació al dolor persistent són el catastrofisme, l'ansietat, la por i la impotència davant del dolor.

El catastrofisme és una resposta maladaptativa al dolor caracteritzada per la percepció d'una major intensitat del dolor, un increment de la discapacitat i per la dificultat de desconnectar del dolor. En el catastrofisme i en els pensaments pessimistes, el dolor està situat en el centre d'atenció i s'avalua de forma negativa la capacitat de ser tractat. És un dels predictors més importants en els resultats de dolor, i representa entre un 7-31% de la variació en els índexs de dolor (152). El catastrofisme no només es relaciona amb la intensitat del dolor, sinó també amb importants conductes davant d'ell (més grau d'incapacitat, més visites mèdiques, hospitalitzacions més perllongades, major consum d'analgèsics, més conductes motores relacionades amb el dolor) i amb altres resultats negatius, com és un nivell més alt de

depressió i nerviosisme, pitjor estat de salut general, més limitació en les activitats socials, i menor nivell d'energia (152). Probablement una excessiva atenció en el dolor podria constituir la base del catastrofisme (153). En estudis de neuroimatge cerebral s'ha pogut demostrar com el catastrofisme influeix en la percepció del dolor. Aquests estudis han mostrat que pacients amb alts nivell de catastrofisme presenten una major activació de la xarxa cortical implicada en les respostes motores, afectives i atencionals, i menys activació de les àrees corticals implicades en la modulació "*top-down*", indicant una falta de control del dolor (153).

L'ansietat i la por relacionades amb el dolor també són un important predictor de com el pacient s'adapta al dolor persistent. L'ansietat és una emoció que comporta l'avaluació de l'amenaça com incerta o incontrolable i s'associa amb la sensació subjectiva d'aprehensió per impedir o anticipar-se al dany, amb conductes d'evitació i amb una resposta autonòmica (com increment de la freqüència cardíaca)(154). En estudis clínics s'ha demostrat que els pacients amb dolor crònic també presenten més ansietat en relació al dolor, desenvolupen conductes d'evitació per por, paren més atenció a les sensacions del dolor, puntuen més alt en el grau d'incapacitat i de depressió en les conductes davant del dolor i en la recerca d'ajuda, puntuen baix en l'afrontament davant del dolor, i realitzen les tasques físiques més lentament (152). Spielberger i Krasner (155) suggereixen que l'ansietat es pot dividir en dos aspectes: ansietat estat i ansietat tret. L'ansietat estat és un estat emocional transitori que es caracteritza per la percepció conscient i subjectiva de sensacions de tensió i d'aprehensió i una major activitat del sistema nerviós autonòmic, que té lloc en un moment donat i pot variar en la intensitat i en el temps. L'ansietat tret, en canvi, és un factor de personalitat, que comprèn diferències entre els individus relativament estables, per respondre davant situacions que es perceben com amenaçadores amb un increment en l'ansietat; senyala, per tant, una propensió ansiosa (155,156). Els nivells d'ansietat tret s'han relacionat amb una desviació de l'atenció cap a l'estímul amenaçador (157), i s'associen a l'ansietat estat, doncs els individus amb ansietat tret alta tendeixen a percebre més situacions com a amenaçadores i experimenten més ansietat estat. Tant un nivell d'ansietat estat alt, com una ansietat tret alta incrementen la sensibilitat de l'individu al dolor, fins i tot sembla que l'associació entre ansietat estat i la percepció del dolor podria ser modulada per l'ansietat tret (154).

La impotència davant del dolor també s'ha relacionat amb nivells més alts de dolor, depressió i incapacitat, i amb un pitjor resultat als tractaments. En canvi, aquells pacients amb dolor que desenvolupen estratègies d'afrontament i de control del dolor, i adopten un actitud activa en aprendre a manejar el dolor, tenen nivells més baixos de dolor, menys distrès psicològic i millors resultats als tractaments (152). La percepció de control sobre el dolor influeix en la seva tolerància, en l'aprenentatge i motivació i en la capacitat d'afrontament. Estudis de neuroimatge cerebral funcional han demostrat que quan el dolor es percep com controlable pel subjecte, hi ha una disminució de l'activació de les àrees més relacionades amb el processament del dolor: escorça del cíngol anterior, ínsula posterior, escorça somatosensorial secundària i substància grisa periaqüeductal (158), el que suggereix que l'activació d'aquestes àrees és modulada per variables cognitives. En un estudi posterior de Salomons (159) es suggereix que la modulació del dolor per la sensació de control sobre ell depèn de la influència "top-down" de l'escorça prefrontal sobre l'escorça del cíngol anterior i l'ínsula.

En la pràctica clínica, una de les principals complicacions del dolor crònic és la depressió o la combinació d'ansietat i depressió. La reacció inicial davant d'un estímul dolorós és habitualment en forma d'ansietat, xoc i por, més que depressió. Amb el pas del temps, amb els fracassos dels tractaments i quan s'exhaureixen les estratègies d'afrontament al dolor, és quan pot desencadenar-se la depressió (145). En la depressió es produeixen canvis en el procés afectiu (increment de la tristesa, pèrdua d'interès per les activitats quotidianes) i cognitiu (pensaments irracionals i maladaptatius, avaluacions negatives de la capacitat d'afrontament) que poden afectar al processament i a la percepció de l'estímul nociu (160).

La ràbia i la frustració també són emocions freqüents en els pacients amb dolor crònic. La intensitat o persistència del dolor, i el seu efecte en les activitats de la vida diària, en la qualitat del son, en la funció sexual, en la capacitat de treballar i la seva repercussió socioeconòmica, poden generar ràbia, impotència i frustració davant del dolor. Tots aquests canvis emocionals ocasionats pel dolor també contribueixen a exacerbar el dolor físic.

En els últims anys, el servei mundial de salut mental ha mostrat una major incidència de depressió i trastorns d'ansietat en els pacients amb dolor respecte a subjectes sense clínica de

dolor, essent aquesta associació encara més important en les persones amb dolor en diverses localitzacions, respecte a pacients amb dolor d'una única localització (161), i en el dolor crònic d'alta intensitat i que ocasiona gran incapacitat, més que amb la durada del dolor en sí (162). Per altra banda, els pacients amb depressió sovint presenten símptomes físics; aproximadament el 50% de pacients amb depressió refereixen dolor físic (163,164). La coexistència de dolor i depressió té un major impacte en la qualitat de vida que aquestes entitats per separat, i s'associa a un increment en la intensitat i en la durada dels símptomes depressius i dels físics, així com a una pobra resposta al tractament (165).

Des de la perspectiva biopsicosocial, diverses mecanismes podrien explicar la relació entre dolor i ansietat/depressió, fins i tot s'ha suggerit mecanismes fisiopatològics comuns (122,165):

- En la fisiopatologia del dolor i la depressió s'hi ha implicat la interacció de diverses monoamines: noradrenalina, serotonina i dopamina (165). Diversos estudis han descrit una reducció en els nivells de noradrenalina (166), serotonina (167) i dopamina (168,169) en el sistema nerviós central dels pacients amb depressió. Aquests mateixos neurotransmissors també estan implicats en el sistema modulador descendent del dolor (52).
- La substància P és un neuropèptid que es localitza en estructures implicades en el sistema modulador del dolor (substància grisa periaqueductal, nuclis de la rafe, ganglis basals) i actua com a modulador dels efectes dels neurotransmissors. Diversos estudis han determinat concentracions elevades de substància P en pacients amb dolor crònic (170) i en pacients amb depressió (171,172).
- Les citocines (com la interleucina-6, interleucina-1-beta, proteïna C reactiva) estan implicades en la modulació de la percepció del dolor, a través de la seva acció sobre el sistema modulador descendent adrenèrgic i serotoninèrgic (173) i en la sensibilització de les neurones nociceptives aferents (174). També intervenen en la fisiopatologia de la depressió, a través de l'estimulació de l'eix hipotàlamohipofisoadrenal (122), i en la resposta al tractament amb antidepressius (175).

- El sistema corticolímbic (eix hipotalamohipofisoadrenal) codifica la resposta emocional al dolor i també intervé en la simptomatologia de la depressió. Tant la depressió com el dolor s'han associat a una disfunció d'aquest eix (176,177).
- En la fisiopatologia del dolor i la depressió s'hi han implicat estructures anatòmiques cerebrals relacionades amb l'emoció (165). Recents estudis en neuroimatge cerebral han demostrat una estreta relació entre les àrees cerebrals implicades en la integració del component emocional i sensorial del dolor (escorça somatosensorial, insular, del cíngol anterior i prefrontal, i el tàlem) i les àrees modulades per la depressió (178,179). En els pacients amb depressió s'han descrit alteracions estructurals, fonamentalment reducció en el volum de les regions implicades en el processament de l'emoció: amígdala i estriat ventral (importants en la identificació del significat emocional de l'estímul), en la circumvolució del cíngol subgenual (estructura implicada en la producció d'estats afectius i conductes afectives) i en l'escorça prefrontal i a l'hipocamp (implicats en la regulació de la conducta afectiva). En els estudis de neuroimatge funcional també s'ha descrit un augment en l'activitat de les regions implicades en la identificació de l'estímul emocional i en la generació de la conducta emocional (cíngol subgenual, escorça prefrontal ventrolateral, amígdala, ínsula anterior, estriat ventral i tàlem), i disminució de l'activitat de les estructures implicades en la regulació de la conducta emocional (escorça prefrontal dorsolateral i dorsomedial) (178). En la depressió s'ha descrit disfunció del circuit escorça prefrontal-hipocamp-amígdala (180).

És fonamental, per tant, reconèixer l'existència de trastorns afectius en els pacients amb dolor, doncs les emocions exerceixen una influència persistent en els processos cognitius, i tant les emocions com l'estat d'ànim (ansietat, depressió, catastrofisme..) tenen un gran impacte en el resultat del dolor percebut i en la capacitat d'enfrontar-s'hi, tant en els pacients amb dolor agut com crònic. És important, per tant, l'anàlisi dels factors emocionals en els estudis de dolor.

2.5.3. EXPLORACIÓ PSICOSOCIAL.

També és important l'exploració psicosocial, és a dir, l'exploració de totes les àrees de relació del pacient, com són els factors sociodemogràfics, l'àrea familiar, escolaritat, professió i situació laboral, amistats i relacions socials. El conjunt d'aquestes dades proporciona informació sobre la relació del subjecte amb el seu entorn pròxim i social, i permet avaluar la possibilitat de recolzament familiar i social, les capacitats intel·lectuals i de comprensió, les creences, valors i l'expressió cultural del dolor. Aquesta informació és important, doncs aquests factors psicosocials i conductuals influiran en la intensitat i en les exacerbacions del dolor, en la seva perpetuació, en el grau d'incapacitat i en la resposta al tractament (148,181).

2.6. APLICACIÓ DE LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA CEREBRAL EN L'ESTUDI DEL DOLOR.

2.6.1. GENERALITATS

La introducció de les modernes tècniques no invasives d'estudi de l'activitat funcional cerebral (com la electroencefalografia, la tomografia per emissió de positrons-PET, la ressonància magnètica funcional i la magnetoencefalografia-MEG) ha permès estudiar el circuit cerebral subjacent en diverses conductes, com la felicitat, tristesa, memòria, humor, por, addicció, llenguatge, empatia i també en el dolor. Cadascuna d'aquestes tècniques mesura diferents respostes fisiològiques. L'electroencefalograma registra l'activitat elèctrica de les neurones (els potencials d'acció i els camps elèctrics que generen). Aquesta activitat elèctrica genera un corrent magnètic que pot ser enregistrat per la MEG, i permet investigar la relació entre les estructures cerebrals i les seves funcions. L'activitat elèctrica neuronal condueix a una resposta hemodinàmica (increment del flux sanguini, volum sanguini i oxigenació sanguínia) que pot ser enregistrada en la ressonància magnètica funcional; i a una resposta metabòlica (increment de l'extracció d'oxigen i del metabolisme de la glucosa) que s'enregistra en la PET. Aquestes respostes hemodinàmiques i metabòliques representen mesures indirectes de l'activitat neuronal (182).

Davant un estímul dolorós es desencadenen una gran varietat de processos a nivell del sistema nerviós. Es posen en marxa patrons conductuals dirigits a disminuir l'experiència del dolor, limitar el dany i facilitar la recuperació/reparació (reflexes de retirada, conductes

inhibidores...), es dirigeix el focus d'atenció sobre l'àrea del cos lesionada, i es produeix una avaluació cognitiva de la situació, que juntament amb el record d'experiències passades (memòria del dolor), permet seleccionar l'estratègia d'afrontament al dolor més adequada. Al mateix temps també es desencadenen sensacions desagradables, verbalització del dolor i respostes autonòmiques (com increment de la freqüència cardíaca i respiratòria), així com l'activació del sistema modulador descendent. Totes aquestes diferents respostes que es desencadenen amb el dolor, ho fan en paral·lel i estan molt interrelacionades entre elles. Les tècniques de neuroimatge no invasives, tant estructurals com funcionals, han permès estudiar el substrat anatòmic i funcional subjacent en totes aquestes conductes relacionades amb el dolor. Han permès identificar al conjunt d'estructures corticals i subcorticals implicades en el processament del dolor, la denominada "*pain matrix*". Aquestes tècniques no només han permès identificar les estructures implicades en el processament de l'estímul nociu, sinó també ens han permès estudiar els circuits cerebrals involucrats en la seva modulació psicològica (183). Ens proporcionen informació de les àrees implicades i de les característiques de les respostes cerebrals al dolor agut i dels canvis neuroplàstics associats al dolor crònic (184).

Actualment, la ressonància magnètica es considera el "gold standard" per a l'estudi dels canvis cerebrals en el dolor, doncs tant la RM estructural com la funcional proporcionen informació sobre la relació entre estructura i funció associades a la percepció del dolor i l'antinocicepció (184), no necessiten la injecció de cap mitjà de contrast i tenen una millor resolució temporal i espacial que les altres tècniques de neuroimatge (182).

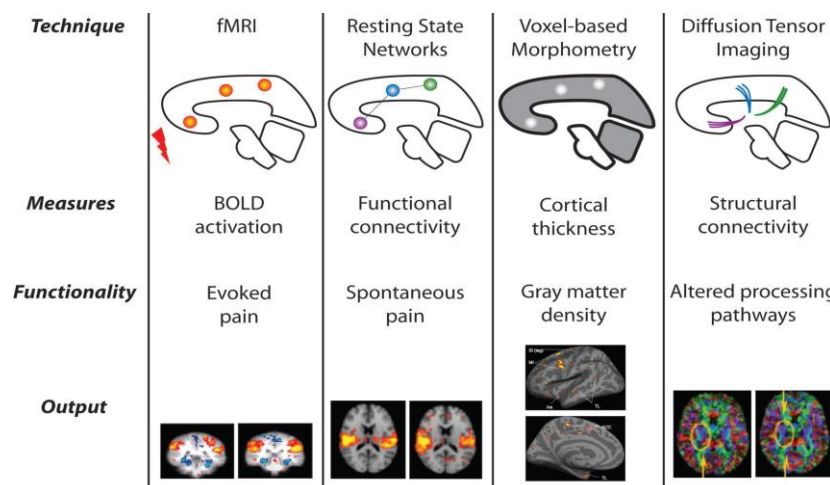
La RM es basa en l'emissió i absorció d'ones electromagnètiques pels nuclis d'hidrogen dels diferents compartiments de l'organisme. És una tècnica que genera imatges de talls ("*slices*") bidimensionals de l'organisme, on cada tall es compon d'elements de volum o vòxels (d'uns 3 mm³), i cada vòxel es correspon a un píxel (puntet) en la imatge de RM. Per a la reconstrucció de les imatges, la imatge del pacient es divideix en quadrícules, utilitzant un sistema d'ordenades i abscisses. El conjunt d'aquestes quadrícules rep el nom de matriu. Cadascun d'aquests quadradets o elements s'anomena píxel ("*picture element*") i correspon a una part del pacient a la que s'han realitzat la imatge topogràfica. Però el subjecte té un volum, i el píxel tal

i com el veiem a les imatges té només dues dimensions. En realitat, aquest píxel dintre de l'organisme té tres dimensions i s'expressa en un sistema d'eixos tridimensional, on cada element serà un tetraedre i al que es denomina vòxel (*"volumen element"*). És a dir, el píxel és la representació bidimensional del vòxel. El grau de resolució de les imatges de RM depèn de la mida i nombre de píxels i del gruix del tall que es selecciona per l'estudi.

La introducció de les diferents tècniques de ressonància magnètica (RM), estructural i funcional, ha permès realitzar estudis longitudinals en humans vius, i analitzar els canvis dinàmics, en l'estructura i en la funció, que tenen lloc en el cervell com a conseqüència del dolor, sobretot del dolor crònic. Aquests estudis han mostrat que en el cervell dels pacients amb dolor crònic, no només es processa molta informació nociceptiva, sinó que les xarxes neuronals que intervenen en la transmissió del dolor pateixen canvis neuroplàstics que comporten a llarg termini una reorganització estructural i funcional, que influirà en la percepció sensorial, afectiva i cognitiva del dolor (6).

La tècnica que hem utilitzat en aquest estudi és la RM estructural o morfològica. L'estudi de la substància grisa i del tàlem s'ha realitzat mitjançant la tècnica de morfometria basada en el vòxel o *"voxel-based morphometry"*-VBM), i l'estudi dels tractes de la substància blanca, mitjançant el Tensor de difusió o *"diffusion tensor imaging"*- DTI) (figura 21).

Figura 21. Mètodes d'imatge cerebral utilitzats en l'estudi del dolor. Modificat de Sava et al. (185)



2.6.2. RM ESTRUCTURAL O ANATÒMICA

Les diferents tècniques de RM estructural proporcionen informació detallada de l'estructura anatòmica del cervell i permeten realitzar mesures morfològiques, com és el volum (densitat) de la substància grisa i el gruix cortical, i avaluar la integritat dels tractes de la substància blanca cerebral.

- **Voxel-Based Morphometry (VBM)**: mesura la concentració local de substància grisa en diferents vòxels cerebrals i permet localitzar àrees corticals i subcorticals amb diferències estadísticament significatives en la densitat de la substància grisa entre dos grups de subjectes (186,187).
- **Segmentació automàtica** (“*automated labeling System*”): Quantifica el gruix cortical subdividint el còrtex en regions d'interès (ROI). Proporciona informació sobre la geometria dels solcs i circumvolucions i sobre la localització de les estructures cerebrals (188). El gruix cortical es determina mesurant la distància entre la substància blanca i les meninges, i reflecteix la mida, densitat i disposició de les neurones, cèl·lules glials i fibres nervioses. Però diversos estudis suggereixen que la mesura del gruix cortical, no només proporciona informació anatòmica o estructural, sinó també sobre la connectivitat anatòmica de diferents regions cerebrals com per exemple entre el tàlem i les regions corticals (189,190).

El volum de la substància grisa (VBM) i el gruix cortical són dos mètodes d'anàlisi que es complementen. Mentre el VBM proporciona mapes estadístics de les diferències en la densitat de la substància grisa en el còrtex i àrees subcorticals, l'estudi del gruix cortical proporciona una mesura quantitativa del gruix de l'escorça cerebral (en mm).

- **Tensor de Difusió (DTI)**: permet estudiar la integritat dels tractes de la substància blanca, mesurant canvis microestructurals en la direcció de la difusió de l'aigua en el cervell. La substància blanca consisteix en una complicada xarxa tridimensional que connecta diferents àrees corticals i subcorticals. Es distingeixen les fibres d'associació, que connecten diferents regions de l'escorça cerebral del mateix hemisferi (cíngol, fascicle longitudinal superior o arquejat, longitudinal inferior o occipitotemporal,

occipitofrontal inferior, occipitofrontal superior i unciforme); les fibres de projecció, que connecten l'escorça cerebral amb estructures subcorticals, com la medulla i tronc cerebral (fibres corticospinals, corticopontines, corticobulbars), tàlem, nuclis basals i cerebel (formen la càpsula interna, la corona radiada, la radiació òptica, lemnisc medial, fascicles espinocerebel·losos inferior i superior i tractes pontocerebel·losos); i les fibres comissurals que són fibres d'associació que connecten ambdós hemisferis entre sí (formen el cos callós, comissura blanca anterior, comissura posterior, comissura grisa intertalàmica i el fòrnix) (191,192).

El DTI, per tant, permet estudiar la connectivitat estructural; entenent com a tal, les connexions anatòmiques de les diferents regions cerebrals que s'estableixen a través d'aquests tractes de la substància blanca (100).

L'estructura fibril·lar de la substància blanca determina que en condicions normals, l'orientació preferencial de la difusió de les molècules d'aigua en el cervell, sigui paral·lela en el sentit de l'orientació de les fibres (difusió anisotròpica). És a dir, les beines de mielina, la densitat i el diàmetre dels axons i la integritat de la membrana axonal, actuen com a barrera en la difusió de les molècules d'aigua. La tècnica del tensor de difusió ens proporciona informació sobre la integritat física d'aquestes estructures i sobre la connectivitat cerebral estructural (193), però no diferencia entre connexions excitadores i inhibidores (112), ni ens permet determinar si aquests tractes són directes o indirectes, ni la seva direccionalitat, és a dir, si per exemple, el tracte corticobulbar va de l'escorça al bulb raquidi o a l'inrevés (92).

S'utilitzen diferents mesures per quantificar les propietats de la connectivitat estructural (191,194–197):

- Anisotropia fraccional (AF): és la mesura més utilitzada per reflectir la integritat de la substància blanca, i la que hem utilitzat en aquest estudi. Proporciona informació sobre l'esfericitat de la difusió, però no sobre la seva direcció. Oscil·la entre 0 i 1, on 0 correspon a una esfera perfecta (direccionalitat lliure de l'aigua), i 1 correspondria a una difusió lineal ideal

(unidireccionalitat). En condicions normals, l'estructura fibril·lar de la substància blanca determina que la difusió de les molècules d'aigua sigui paral·lela a les fibres, condicionant una difusió anisotròpica. Els tractes ben definits solen tenir una $AF > 0.2$, i poques regions tenen una $AF > 0.9$. Aporta informació sobre la microestructura tissular de la substància blanca, doncs una alteració en els feixos de substància blanca comportarà una disminució d'aquesta difusió anisotròpica (anisotropia fraccional) (191). Els factors macroestructurals que poden reduir l'AF són: un augment de les ramificacions, encreuament de fibres o tractes més llargs (més axons) i/o canvis microestructurals com edema cel·lular, canvis en els filaments de proteïnes (fosforilació dels neurofilaments), disrupció de les membranes cel·lulars o disminució de la mielina. No obstant, la mesura d'AF és una mesura sumatòria i no és específica de cap característica microestructural dels tractes de la substància blanca (191,198).

- Difusivitat mitja (DM): representa la mitja del moviment molecular, independentment de la direccionalitat. Proporciona una mesura general de la integritat de l'estructura tissular i cel·lular.
- Difusivitat radial (DR): mesura la difusivitat transversa, perpendicular a la fibra axonal. Proporciona informació sobre la integritat de la beina de mielina, augmentant en situacions de desmielinització.
- Difusivitat axial (DA): mesura la difusivitat paral·lela a la fibra axonal. Es correlaciona amb la densitat i integritat axonal, augmentant en cas de destrucció o disminució de les fibres.

A continuació fem un petit resum dels principals tractes de substància blanca que s'han vist alterats en aquest estudi, doncs ens proporciona informació de la connectivitat estructural:

- Cos callós: és el tracte de substància blanca més important, format per una agrupació massiva de fibres que connecten les corresponents àrees corticals dels dos hemisferis

cerebrals, al mateix temps que s'entrecreuen amb les fibres de projecció i associació. Integra la informació procedent dels dos hemisferis cerebrals per facilitar les funcions sensorials, motores, cognitives i afectives (199). En el cos callós es pot diferenciar una part anterior (o genoll del cos callós) que connecta la regió prefrontal i orbitofrontal dels dos hemisferis; la regió central (o cos del cos callós) que connecta la regió precentral i regió postcentral (part mitja del lòbul parietal) dels dos hemisferis; i una regió posterior que connecta els lòbuls parietals i occipitals (l'espleni del cos callós) i la part que connecta els lòbuls temporals (*tapetum* del cos callós) (200).

- El fascicle frontooccipital inferior són fibres d'associació que connecten els lòbuls frontal i occipital, discorrent pel marge inferolateral del claustre sota l'ínsula, ocupant l'àrea ventral de la càpsula externa. Connecta l'escorça frontal inferolateral (orbitofrontal) i dorsolateral amb l'escorça temporal posterior (concretament el gir temporal mig i inferior i fusiforme) i amb el gir lingual i l'escorça occipital inferior. Intervé en el processament visual i en l'atenció (192,201,202).
- El fascicle longitudinal inferior (o temporooccipital) travessa la longitud del lòbul temporal i connecta regions anteriors dels lòbul temporal i el lòbul occipital. Concretament connecta l'escorça occipital dorsolateral (les àrees d'associació visual), gir lingual, fusiforme i cúneus, l'escorça temporal anterolateral (que conté fibres que passen pel gir temporal superior, mig i inferior) i el gir parahipocàmpic (fins a l'amígdala i l'hipocamp). Aquesta estructura permetria una ràpida transferència de la informació visual a les estructures temporals anteriors i d'aquí, al lòbul occipital, és a dir, a àrees emocionals i de memòria, i facilitaria la consolidació de les memòries visuals (203). A més de la percepció visual i de la memòria visual, també se l'ha implicat en el reconeixement de cares, en la lectura i amb altres funcions relacionades amb el llenguatge (200).
- La corona radiada és un conjunt de fibres ascendents i descendents que connecten la capsula interna amb l'escorça cerebral, i està situada lateral al cos callós. La càpsula interna està localitzada entre el putamen i la regió tàlem-nucli caudat, i és on convergeixen totes les radiacions talàmiques, les projeccions motores i els tractes corticobulbars i corticospinals. La càpsula interna i la corona radiada contenen les fibres ascendents

procedents del tàlem que es dirigeixen cap a l'escorça cerebral, i les fibres descendents des de l'escorça frontoparietal cap dels nuclis subcorticals (ganglis basals i nuclis del tronc de l'encèfal) i medul·la espinal. La part anterior de la càpsula interna projecta cap el lòbul frontal, la part superior cap el còrtex parietal, la part posterior cap el lòbul occipital, la inferolateral cap a l'escorça temporal, i la part mitja cap el tàlem. Les projeccions motores connecten àrees frontoparietals amb els nuclis subcorticals (ganglis basals, pontins i bulbars) i la medul·la espinal (201,202). La radiació talàmica anterior s'associa amb els nuclis dorsomedials del tàlem, la radiació talàmica superior amb els nuclis ventrolaterals i les radiacions talàmiques posteriors amb els nuclis posteriors (pulvinar); és a dir, la regió dorsomedial del tàlem rep projeccions del lòbul frontal, la ventrolateral de les àrees superiors del lòbul frontal i parietal, i la regió posterior del tàlem (pulvinar) rep projeccions del lòbul occipital (201).

La corona radiada conté fibres de projecció, d'associació i fibres del cos callós, i és un sistema de projecció complex que intervé en funcions motores, perceptuals i altres funcions cognitives superiors (200).

- El cingulum és un feix de fibres d'associació medials que discorren pel gir cingulat, al voltant del cos callós. Conté fibres llargues que connecten el lòbul frontal (escorça orbitofrontal) i el temporal (gir temporal anterior, gir parahipocàmpic) (200), i fibres curtes que connecten diverses parts del cingulat amb el gir mig del lòbul frontal, parietal, temporal i occipital; concretament, les fibres curtes connecten el cingulat amb el gir frontal mig, lòbul parietal posterior, cuneat, lingual i fusiforme (202). El cingulum forma part del sistema límbic i està implicat en l'atenció, la memòria i les emocions (200).

Com a mesura addicional de la connectivitat estructural, aquestes tècniques també ens permeten examinar la covariància estructural en les mesures morfològiques, com és el volum de la substància grisa, el gruix cortical i l'àrea de superfície, entre regions en els diferents subjectes (101).

HIPÒTESI I OBJECTIUS

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

3

3. HIPÒTESI I OBJECTIUS

La **hipòtesi** del nostre estudi és que el dolor neuropàtic secundari a la infecció per herpes zòster, pot desencadenar alteracions anatòmiques a nivell cerebral; i el seu patró d'afectació difereix entre els pacients que pateixen dolor agut i els pacients amb dolor crònic.

Objectiu principal: Determinar si es produeixen canvis entre els grups d'estudi a nivell de :

- La substància grisa cerebral, mitjançant la mesura de la densitat de la substància grisa a través de la tècnica de Voxel-Based Morphometry (VBM) i la mesura del gruix cortical a través del software FreeSurfer.

- El volum dels tàlems: mesurat amb FreeSurfer.

- La substància blanca cerebral, analitzada mitjançant la tècnica de tensor de difusió (DTI).

Objectius secundaris:

- Determinar quines variables relacionades amb el dolor (intensitat, característiques, durada) s'associen amb aquestes alteracions cerebrals objectivades en les diferents tècniques de ressonància magnètica cerebral.
- Analitzar si l'estat emocional dels pacients (ansietat, depressió) es relaciona amb aquestes alteracions cerebrals.

MATERIAL I MÈTODES

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

4

4. MATERIAL I MÈTODES

4.1 POBLACIÓ D' ESTUDI.

Es tracta d'un estudi prospectiu, de disseny transversal de casos controls, realitzat en humans.

S'ha inclòs un total de 60 pacients, dividits en 3 grups:

- Grup dolor crònic: 20 pacients amb clínica de dolor per neuràlgia postherpètica (dolor neuropàtic crònic) (NPH).
- Grup dolor agut: 20 pacients amb dolor per Herpes Zòster de recent aparició (dolor neuropàtic agut) (HZ).
- Grup control: Subjectes sense clínica de dolor.

Per a la classificació entre dolor agut i crònic es van seguir els criteris de definició de la IASP, on es considera com dolor crònic aquell de més de tres mesos d'evolució, i dolor agut el de durada igual o inferior a tres mesos (7).

Es va escollir el dolor neuropàtic com a model de dolor a estudi, doncs és el tipus de dolor on més canvis de neuroplasticitat cerebral s'han descrit, i, per altra banda, la lesió neurològica secundària a la infecció pel virus varicel·la-zòster ha estat molt estudiada i ben identificada.

Es va decidir estudiar els dos grups de dolor (agut i crònic) dintre del mateix context etiològic (infecció pel virus varicel·la-zòster), per poder analitzar i comparar millor les alteracions cerebrals secundàries al dolor, doncs diversos estudis suggereixen que el processament central del dolor pot variar, no només entre el dolor agut i crònic, sinó també depenent del tipus de dolor (tipus de lesió, neuropàtica, inflamatòria o ambdues) (7,204,205). Per altra banda, el fet d'estudiar el mateix tipus de dolor en la seva fase aguda i crònica, ens pot proporcionar informació addicional sobre el procés de cronificació del dolor i dels efectes o conseqüències del dolor persistent.

Tots els pacients amb dolor que es van incloure en l'estudi eren pacients que havien estat derivats a una Unitat del dolor d'un hospital de tercer nivell, per la severitat de la clínica i la

dificultat en el maneig analgèsic. Tots els participants van ser seleccionats per el mateix especialista en dolor, seguint els següents criteris d'inclusió i exclusió:

Criteris d'Inclusió:

- Pacients de qualsevol sexe amb edats compreses entre 65-85 anys.
- Pacients amb dolor neuropàtic, agut o crònic, secundari a la infecció pel virus varicel·la-zòster, de qualsevol localització i amb una intensitat de dolor, mesurada mitjançant l'escala visual analògica (EVA) ≥ 4 . O bé subjectes que no pateixin dolor neuropàtic ni de cap altra etiologia, per al grup control.
- No historia d'al·lèrgia al contrast radiològic.
- Consentiment informat per escrit per participar en l'estudi.

Criteris d'Exclusió:

- Pacients que pateixen dolor de comportament inusual (episodis de dolor separats per llargs períodes de temps sense dolor).
- Pacients amb dolor crònic tractats amb tècniques d'implant (estimulació medul·lar o cerebral, implants intratecals).
- Pacients amb dolor d'intensitat EVA ≥ 4 en altres tipus de dolor (musculoesquelètic...).
- Presència de malaltia neurològica o psiquiàtrica greu diagnosticada o antecedents d'accident vascular cerebral.
- Qualsevol contraindicació per a la realització d'una ressonància magnètica (marcapàs, claustrofòbia...).

En els participants de l'estudi es va establir un rang d'edat entre 65-85 anys, per intentar aconseguir una mostra més homogènia, donats els canvis cerebrals que tenen lloc en relació amb l'edat (206–208). Es descartaren aquells pacients amb patologia neurològica o psiquiàtrica greu diagnosticada, doncs són patologies que cursen amb alteracions a nivell de la substància

grisa, de la substància blanca i en les xarxes de connectivitat (209–213), paràmetres que també s'alteren en el dolor i que són objecte d'estudi.

Un cop seleccionats, els participants entraren en un protocol d'actuació que incloïa una valoració clínica i psicològica, així com la realització d'una ressonància magnètica cerebral.

4.2. DADES RECOLLIDES EN L'ESTUDI.

4.2.1. DADES CLÍNiques I DEMOGRÀFIQUES:

A tots els participants es realitzà una historia clínica completa i una exploració física on es recollien les següents dades clíniques:

- Dades sociodemogràfiques: edat, sexe, raça, dominància dreta o esquerra, nivell d'escolarització i situació familiar i laboral.
- Antecedents patològics: es recollia l'existència de patologia cardiovascular, respiratòria, endocrina-metabòlica, gastrointestinal-hepàtica, urogenital, dels sistema musculoesquelètic, immunològic, del sistema nerviós (central o perifèric) i la presència o no de patologia psiquiàtrica.
- Historia del dolor: es recollia informació sobre les característiques de la variable dolor:
 - Característiques o qualitat del dolor: dolor urent, lancinant, disestèsic, punxant, opressiu, coïssor...
 - Intensitat: mesurada mitjançant l'escala visual analògica (EVA), representada per una línia horitzontal de 10 cm on en un extrem indica l'absència de dolor i en l'altre el dolor màxim. S'expressa en centímetres.
 - Localització: a quina part del cos es localitzava l'àrea dolorosa (cara, tronc, extremitats), fent especial èmfasi en la lateralitat del dolor (si afectava a la banda dreta o esquerra del cos).
 - Temps d'evolució del dolor des del seu inici fins el moment de la inclusió en l'estudi, mesurat en mesos.

- Temporalitat del dolor: si es tractava d'un dolor espontani, evocat a un estímul o continu.
- Tractament del dolor: es recollien tots els tractaments realitzats fins el moment de la valoració (analgèsics menors, opiacis, antidepressius, antiepilèptics, tècniques d'infiltració, de radiofreqüència o d'estimulació elèctrica transcutània,...), així com la medicació analgèsica habitual. Durant l'estudi, no es va suspendre la medicació analgèsica que podien estar prenent els pacients dels dos grups de dolor, de manera que podien seguir tractament amb antidepressius, anticonvulsivants, analgèsics menors/antiinflamatoris i/o opioides.
- Exploració física: a tots els pacients se'ls va realitzar un examen físic, sobretot del sistema musculoesquelètic i neurològic, explorant fonamentalment la força muscular i la sensibilitat i específicament, la presència o no d'al·lòdinia, hiperalgèsia, hipoestèsia, disestèsies i de trastorns autonòmics (canvis en la coloració, sudoració, edema..).

4.2.2. DADES PSICOPATOLÒGIQUES:

Tots els pacients van ser visitats per la psicòloga de la Unitat del Dolor, realitzant una avaluació clínica i mitjançant qüestionaris psicopatològics i de qualitat de vida, tots ells validats al castellà, per poder mesurar el grau d'afectació de la funció física i psicològica dels pacients afectes de dolor respecte al grup control i determinar si aquestes alteracions tenen relació amb els canvis cerebrals observats en les tècniques de neuroimatge.

4.2.2.1. Qüestionari d'ansietat Estat-Tret (STAI- "State-Trait Anxiety Inventory").

Avalua dos conceptes independents de l'ansietat: l'ansietat estat i l'ansietat tret. L'ansietat estat és un estat emocional transitori que es caracteritza per la percepció conscient i subjectiva de sensacions de tensió i d'aprehensió i s'acompanya una major activitat del sistema nerviós autonòmic, que té lloc en un moment donat i pot variar en la intensitat i en el temps. L'ansietat tret, en canvi, és un factor de personalitat, que comprèn diferències entre els individus

relativament estables, per respondre davant situacions que es perceben com amenaçadores amb un increment en l'ansietat; senyala, per tant, una propensió ansiosa (156).

L'escala d'ansietat estat consta de 20 ítems que indiquen com els subjectes se senten en un moment particular en el temps. L'escala d'ansietat tret també consta de 20 ítems que indiquen al subjecte que descrigui com se sent ell habitualment. El rang de puntuació del STAI varia entre un mínim de 20 i un màxim de 80 en les dues subescales (estat i tret). Cada ítem de cada escala es puntua en una escala de 4 punts, de 0 a 3. Les puntuacions altes es corresponen a un major nivell d'ansietat. Es consideren normals valors entre 50-60, ansietat moderada entre 60-70 i ansietat alta en puntuacions superiors a 70 (214).

4.2.2.2. Qüestionari de depressió de Beck (BDI- “Beck Depression Inventory”).

Avalua el grau de depressió. Es tracta d'un qüestionari que analitza un ampli espectre de símptomes depressius, emfatitzant en el component cognitiu de la depressió.

Beck classifica els símptomes de la depressió en sis categories: afectius (tristesa, pèrdua del plaer, indecisió, plor...), motivacionals (pessimisme, pensaments suïcides...), cognitius (pèrdua d'interès, dificultats de concentració...), conductuals (agitació, pèrdua d'energia, irritabilitat, cansament...) fisiològics o vegetatius (trastorns en el son, en la gana, pèrdua d'interès pel sexe...) i distorsions cognitives (sentiment de culpa, de càstig, fracassos del passat, aversió per un mateix, autocrítica, sentiment d'inutilitat...); i són aquests símptomes de la depressió els que s'analitzen en aquest qüestionari (215,216).

Consta de 21 preguntes de resposta múltiple, sobre com el subjecte s'ha sentit en la última setmana. Cada pregunta té 4 possibles respostes, a les que se les assigna un valor de 0 a 3, en funció de la intensitat. La puntuació total de la suma dels valors de cada pregunta ens determinarà el grau de depressió: com és alta és la puntuació, més important és la depressió. Puntuacions per sota de 20 indiquen depressió lleu, entre 21-30, depressió moderada i per sobre de 30, depressió greu (217–219).

4.2.2.3. Qüestionari de dolor de McGill (MPQ- “McGill Pain Questionnaire”).

És un dels qüestionaris més utilitzats en els estudis de dolor, creat per Melzack el 1975 (220), per l'avaluació de les diferents dimensions del dolor. Es tracta d'un qüestionari autoadministrat que permet al subjecte descriure la qualitat i intensitat del dolor que experimenta a través d'un conjunt de descriptors verbals agrupats en 3 categories: sensorial, afectiva i avaluativa. Consta d'un total de 82 descriptors reunits en 21 subgrups, cada un dels quals conté de 2 a 6 termes, disposats i puntuats en ordre d'intensitat creixent. També conté siluetes per poder indicar la localització del dolor.

La dimensió sensorial es divideix en 10 subgrups que representen diferents qualitats sensorials del dolor (temporal, espacial, pressió puntual, pressió d'incisió, pressió constrictiva, pressió de tracció, termal, sensibilitat cutània, dolor sord i miscel·lània sensorial). La dimensió afectiva comprèn 4 subgrups relacionats amb les emocions: tensió psíquica, símptomes vegetatius, por i càstig. En la dimensió avaluativa es presenten descriptors de la intensitat del dolor. El qüestionari també conté 4 subgrups de descriptors de difícil adscripció en les tres categories anteriors, però que es consideren d'interès clínic, i es denominen miscel·lànies. Cadascun dels 82 descriptors està ubicat en un dels subgrups anteriors, i té assignat un índex d'intensitat i una puntuació de rang en comparació amb altres descriptors inclosos en el mateix subgrup. De la suma dels valors d'intensitat i dels rangs dels descriptors seleccionats en les diferents dimensions, s'obté un índex quantitatiu de la sensació de dolor del pacient, de l'afecta que comporta i del dolor en tota la seva dimensió (221). La puntuació més alta es correspon a més dolor.

4.2.2.4. Versió reduïda de l'enquesta de qualitat de vida de 36 ítems (SF-36).

Qüestionari utilitzat per avaluar la pèrdua de qualitat de vida ocasionada per la presència d'una malaltia, en aquest cas el dolor. Aquesta nova perspectiva intenta situar la malaltia des del punt de vista del pacient. Aquest qüestionari es va desenvolupar a Estats Units a principis dels anys noranta (222) i posteriorment va ser traduït a diferents idiomes, entre ells al castellà (223).

Es tracta d'un qüestionari autoadministrat que mesura l'estat de salut física (és a dir l'estat funcional) i de salut mental (el benestar emocional). Consta de 36 ítems que exploren 8 dimensions de l'estat de salut: vitalitat, dolor corporal, funció física, funció social, limitacions de

rol per problemes físics, limitacions de rol per problemes emocionals, la percepció de la salut en general i la salut mental:

- Vitalitat: sentiment d'energia i vitalitat, davant del sentiment de cansament i esgotament. Comprèn 4 ítems.
- Dolor corporal: intensitat del dolor i el seu efecte en les activitats habituals. Comprèn 2 ítems.
- Funció física: grau en que la salut limita les activitats físiques, con la cura d'un mateix, caminar, pujar escales, inclinar-se, carregar pesos, realitzar esforços... comprèn 10 ítems.
- Funció social: grau en que els problemes en la salut física o emocional interfereixen en les relacions socials habituals. Comprèn 2 ítems.
- Limitacions de rol per problemes físics: grau en que la salut física interfereix en el treball i altres activitats de la vida diària, incloent un menor rendiment del desitjat, limitació en el tipus d'activitats realitzades o dificultat en la realització de les activitats. Comprèn 4 ítems.
- Limitacions de rol per problemes emocionals: grau en que els problemes emocionals interfereixen en el treball i altres activitats de la vida diària. Comprèn 3 ítems.
- Percepció de la salut en general: valoració personal del grau de salut, que inclou la salut actual, les perspectives de salut en el futur i la resistència a posar-se malalt. Comprèn 5 ítems.
- Salut mental: inclou depressió, ansietat, control de la conducta o benestar general. Comprèn 5 ítems.

Fora d'aquestes categories, el qüestionari també inclou una pregunta sobre el canvi en l'estat de salut respecte a l'any anterior. Tot i que aquest ítem no s'utilitza en el càlcul de cap de les escales, proporciona informació útil sobre el canvi en estat de salut percebut pel pacient en l'últim any.

Cada dimensió es puntua en una escala de 0-100, on 0 és el pitjor estat de salut, i 100 el millor. Les puntuacions que proporcionen són directament proporcionals a l'estat de salut; de manera que a més puntuació, millor estat de salut. Detecta, per tant, estats de salut positius i negatius. Per la seva valoració és útil disposar de valors normalitzats de referència en la població general, segons els grups d'edat i sexe. El qüestionari també permet el càlcul de dues puntuacions resum, de salut física i salut mental, mitjançant la suma ponderada de les puntuacions de les 8 dimensions (222–224).

En aquest estudi es van escollir aquests qüestionaris per les seves qualitats psicomètriques, per ser els més utilitzats en els diferents estudis de dolor, per estar validats al castellà i per la seva fàcil utilització.

4.2.3. PROTOCOL D'ADQUISICIÓ D'IMATGES PER RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

A tots els participants de l'estudi es va establir un protocol específic i estandarditzat per a la realització d'una ressonància magnètica estructural 3-tesla de cervell complet.

Les imatges per ressonància magnètica es van adquirir mitjançant un escàner 3T Philips Achieva (versió software 2.1.3.2), per a l'obtenció d'una imatge 3D amb talls d'eco curts (repetition time (TR) = 6.7 ms, echo time (TE) = 3.2 ms, 170 talls, voxel size (REC): 0.89×0.89×1.2 mm, dimensions d'imatge: 288×288×170; field of view (FOV): 256×256×204 mm, gruix: 1.2 mm). Per a cada participant, es van adquirir imatges 3D d'alta resolució (cobrint tot el cervell), amb talls en orientació sagital, potenciades en T1 (flip angle: 8°), substància grisa com a teixit de referència, matriu d'adquisició M×P = 256×240 and turbo-field echo shots (TFE) = 218.

Els paràmetres d'adquisició per a les imatges de tensors de difusió (DTI) van ser els següents: imatges *sensitivity encoded* (SENSE) *single-shot echo-planar* factor 2, TR=8166ms, TE=60ms, gruix del tall=2mm, FOV=224×224×120mm, matriu de reconstrucció=128×128 en 60 talls contigus, dimensió dels vòxels=1.75×1.75×2mm. Es va aplicar un gradient de difusió en 15 direccions (b-value=800s/mm²) i un volum sense pes de difusió (b=0s/mm², b0).

Tots els procediments es van portar a terme al Port d'Informació Científica (PIC) en Scientific Linux 5 (www.scientificlinux.org/). Es van realitzar diferents post-processaments de les imatges adquirides. A continuació se'n fa un resum de cadascuna d'elles:

- **Voxel-Based Morphometry:**

És una tècnica d'anàlisi que permet investigar diferències focals de l'anatomia cerebral mitjançant un mapeig paramètric estadístic (*statistical parametric mapping*). Aquesta tècnica suposa una comparació de tots els vòxels (voxel-wise) de les concentracions locals de substància grisa entre grups de subjectes.

- **Segmentació automàtica i gruix cortical:**

El FreeSurfer (v.5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) és un software de post-processament d'imatges cerebrals per ressonància magnètica (MRI). És una eina molt potent en el mapeig estructural cerebral i facilita la visualització de les regions en els plecs de l'escorça cerebral. Optimitza l'obtenció de superfícies corticals segmentades per calcular-ne la seva densitat/volum i el seu gruix cortical.

- **Volumentotal intracranial (Total intracranial volume):**

Aquesta mesura es va calcular mitjançant dos softwares (SPM i FreeSurfer) per tal d'assegurar que les diferències entre els participants en totes les mesures de neuroimatge foren resultat de les categories de grups diagnòstics i no per diferències en les mides del cervell total.

- **Imatge per Tensor de Difusió (Diffusion Tensor Imaging):**

Tècniques específiques de la MRI que permeten mirar la difusió aparent de les molècules d'aigua en sistemes biològics tals com el cervell. Una extensió més complexa d'aquesta tècnica de difusió, la imatge per tensor de difusió (DTI), ofereix informació addicional de l'orientació espacial de la difusió de l'aigua en els diferents teixits. Les seqüències que s'utilitzen de RM observen la simetria de la difusió de l'aigua en el cervell. Els feixos dels tractes de fibres fan que l'aigua difongui

asimètricament en un tensor en que l'eix major és paral·lel a la direcció de les fibres. Aquesta asimetria es coneix com anisotropia. La mesura utilitzada per quantificar les propietats de la connectivitat estructural en aquest estudi ha estat la de l'anisotropia fraccional, doncs existeix una relació directa entre el nombre de fibres dins un feix d'axons i el grau d'anisotropia. El software utilitzat en aquest estudi va ser FSL.

4.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA.

Les variables demogràfiques i clíniques es van analitzar mitjançant el software SPSS versió 21 per Windows. En el cas de les variables categòriques, les diferències s'estudiaren mitjançant una taula de contingència i la inferència mitjançant els test de xi-quadrat. En el cas que en alguna de les caselles la freqüència esperada fos inferior a 5, es va utilitzar l'estadístic exacte de Fisher. Per les variables quantitatives s'utilitzà l'anàlisi de la variància ANOVA per fer les comparacions entre els tres grups d'estudi.

La morfometria basada en vòxels (Voxel-based morphometry) es va calcular amb l'algoritme DARTEL en SPM8 per quantificar volums estructurals cerebrals. Les diferències entre grups dels volums absoluts de substància grisa es van analitzar mitjançant ANOVA i les subseqüents anàlisis posthoc. El llindar de màscara absolut es va establir a 0.2, tal i com recomana John Ashburner en el tutorial de VBM, mentre que els altres paràmetres es van deixar en els valors per defecte. Els resultats es mostren amb una $p < 0.001$ no corregida per múltiples comparacions. Aquells clústers amb pics alts que puguin sobreviure a la correcció "family-wise error" per múltiples comparacions també es van documentar.

La segmentació cerebral semi-automàtica de FreeSurfer es va usar per obtenir els volums corresponents del total de substància grisa i dels tàlems bilaterals. Aquests valors es van correlacionar amb variables clíniques i psicopatològiques tals com durada de la malaltia (durada del dolor), intensitat del dolor, puntuacions del BDI i del STAI.

Un cop realitzades les anàlisis de primer nivell amb el protocol FreeSurfer explicat abans, les anàlisis grupals es van realitzar mitjançant el *Query, Design, Estimate, Contrast* (QDEC). QDEC és una aplicació del FreeSurfer per a quantificar el gruix cortical de cada subjecte i després poder fer comparacions de contrastos vèrtex a vèrtex. Es van incloure covariables al

model tals com edat, gènere i volum total intracranial. El nivell de significació es va establir a $p < 0.05$, corregit per múltiples comparacions amb *false discovery rate* (FDR).

Per a l'estudi de la integritat de la substància blanca es van fer servir estadístics *voxel-wise* del procediment FSL Randomise de la versió FSL 4.1.4 (225) amb 5000 permutacions. Per detectar diferències entre grups en anisotropia fraccional global es va realitzar una ANOVA amb contrast unilateral. A més també es van estudiar les diferències regionals de la microestructura de substància blanca amb la metodologia Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) implementada en FSL. Les diferències en els mapes cerebrals amb l'esquelet de tractes de substància blanca es van estudiar mitjançant una ANOVA. Es va aplicar una correcció per a múltiples comparacions amb *Familywise Error* amb un nivell de significació de $p < 0.05$, després d'aplicar el *Threshold Free Cluster Enhancement* (TFCE).

RESULTATS

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

5

5. RESULTATS.

5.1. DADES DEMOGRÀFIQUES:

En l'anàlisi de les dades demogràfiques, no s'han trobat diferències estadísticament significatives respecte l'edat entre els pacients inclosos en el grup de dolor per herpes zòster (HZ) i els de neuràlgia postherpètica (NPH), però en canvi, si s'han trobat diferències significatives entre els grups de dolor crònic i els controls ($p=0.017$). Els subjectes del grup control són més joves que els pacients amb NPH.

Quant a gènere i a nivell d'escolarització dels subjectes inclosos en els tres grups d'anàlisi, no s'han trobat diferències estadísticament significatives entre els tres grups.

Quant a la lateralitat, valorada mitjançant el test de lateralitat de Edinburgh (Edinburgh Handedness Inventory), el 85% del pacients del grup HZ, el 95% del grup NPH i el 100% dels controls eren dretans, no trobant-se diferències estadísticament significatives entre els tres grups.

En la taula 3 es resumeixen els resultats de les dades sociodemogràfiques.

Taula 3: Anàlisi de les variables sociodemogràfiques

	Grup HZ	Grup NPH	Control	Significació Estadística ($p \leq 0.05$)
Edat Mitja	73.05 anys	75.40 anys	70.30 anys	0.017 Hz vs NPH 0.401 HZ vs Control 0.288 NPH vs Control 0.017
Gènere				
Masculí	40% (8)	50% (10)	45% (9)	0.817
Femení	60% (12)	50% (10)	55% (11)	
Nivell Escolarització				
Estudis primaris	40% (8)	50% (10)	25% (5)	0.191
Estudis secundaris	40% (8)	20% (4)	35% (7)	
Titulació superior	10% (2)	25% (5)	40% (8)	
Analfabet	0% (0)	5% (1)	0% (0)	
No consta	10% (2)	-	-	
Mà Dominant				
Dreta	85% (17)	95% (19)	100% (20)	0.224

5.2. RESULTATS DE LES DADES CLÍNiques:

5.2.1. COMORBIDITAT:

Pel que respecte a la patologia associada que presentaven els subjectes de l'estudi, en podem veure el resum a la taula 4, amb la incidència en cada grup. No es trobaren diferències significatives quant a comorbiditat entre els tres grups d'estudi, excepte en el cas de la patologia respiratòria i la neurològica. Ambdues entitats eren més prevalents en els pacients del grup neuràlgia postherpètica.

Quant a patologia cardiovascular, les malalties més freqüents van ser la hipertensió arterial i les arítmies cardíques, però també hi havia patologia vascular perifèrica, insuficiència cardíaca, valvulopaties, ateromatosi carotídia i un cas de trasplantament cardíac. Dintre de la patologia respiratòria predominava la malaltia pulmonar obstructiva crònica, però també hi havia casos de síndrome d'apnea obstructiva del son. Entre els trastorns endocrinometabòlics dels participants en l'estudi destaca la dislipèmia, la diabetis i la patologia tiroïdal. Entre la patologia nefrourològica, s'inclouïen casos d'insuficiència renal, litiasi renal i síndrome prostàtica. Dins la patologia musculoesquelètica, l'artrosi era la predominant, tot i que els pacients no rebien tractament analgèsic per a la mateixa i no ocasionava un dolor significatiu. Deu subjectes de l'estudi tenien antecedents de malaltia oncològica, tots ells en remissió complerta, excepte un cas de leucèmia limfàtica crònica en el grup de NPH.

Tot i que un dels criteris d'exclusió per a l'estudi era la presència de patologia neurològica o psiquiàtrica severa en el moment de l'estudi, 10 pacients de l'estudi presentaven trastorns neurològics lleus, 4 dels quals era en forma de vertigen (de causa no clara), 2 havien presentat meningitis a la infantesa o en l'edat adulta, però havien curat sense seqüeles, 2 havien presentat un episodi d'accident vascular cerebral transitori feia anys i sense seqüeles, un cas de malaltia de Parkinson de diagnòstic recent i en la seva fase més inicial i, per últim un cas de paràlisi facial perifèrica feia anys i recuperada.

Quant a patologia psiquiàtrica, 6 participants havien estat diagnosticats o havien patit un quadre depressiu a la seva vida, però actualment no presentaven clínica i no seguien tractament farmacològic; no obstant hi havia 3 casos (2 en el grup HZ i un en el grup NPH) que estaven diagnosticats de síndrome depressiva i seguien tractament farmacològic, però es trobaven clínicament estables quant a simptomatologia.

Taula 4: Comorbiditat.

COMORBIDITAT	Grup HZ	Grup NPH	Control	Significació Estadística (p≤0.05)
Cardiovascular	70% (14)	75% (15)	70% (14)	0.921
Respiratòria	35% (7)	45% (9)	5% (1)	0.037
Endocrinometabòlica	60% (12)	55% (11)	55% (11)	0.934
Renal/urogenital	40% (8)	30% (6)	30% (6)	0.741
Gastrointestinal/hepàtica	35% (7)	20% (4)	45% (9)	0.241
Neurològica	5% (1)	20% (4)	0% (0)	0.039
Psiquiàtrica	20% (4)	20% (4)	5% (1)	0.188
Reumatològica musculoesquelètica	50% (10)	50% (10)	45% (9)	0.935
Immunològica	25% (5)	25% (5)	10% (2)	0.240
Altres	10% (2)	35% (7)	30% (6)	0.352

5.2.2. DADES CLÍNIQUES DEL DOLOR:

Els pacients dels grups HZ i NPH, podien presentar dolor a qualsevol localització (cara, regió cervical, dorsal, lumbar o a les extremitats), ja fos a la banda dreta o esquerra de cos. Quan es va analitzar la lateralitat del dolor (si afectava a hemicòs dret o esquerre) ens trobàrem que pràcticament el 50% dels pacients inclosos en la mostra presentaven dolor a l'hemicòs dret i l'altra 50% en l'esquerre, sense trobar diferències significatives quant al costat del cos afectat pel dolor entre els dos grups analitzats (p=0.532).

La intensitat del dolor es va mesurar mitjançant l'escala analògica visual (EVA), essent la puntuació mitjana en el grup HZ de 7.35 i de 6.55 en el grup NPH, no trobant-se diferències estadísticament significatives (P=0.213) entre els dos grups de dolor.

Pel que respecte a les característiques clíniques del dolor (urent, opressiu, lancinant, punxant...) i a les troballes en l'exploració neurològica (presència d'al·lodínia, hiperalgèsia, hipoestèsia, debilitat muscular), tampoc es trobaren diferències significatives entre el grup HZ i NPH.

On clarament es van trobar diferències significatives va ser en la durada del dolor, doncs era el criteri que es va utilitzar per diferenciar els dos grups de dolor: agut (menys de 3 mesos d'evolució del dolor) i crònic (més de tres mesos). La variabilitat d'aquesta dada és molt àmplia i té una distribució no normal, doncs i ha molts valors petits i pocs valors grans, el que genera un biaix a la dreta, pel que en la taula resum s'indiquen les medianes en lloc de les mitjanes.

En la taula 5 es resumeixen els resultats d'aquestes variables.

Taula 5: Dades clíniques del dolor:

	GRUP HZ	GRUP NPH	SIGNIFICACIÓ (P≤0.05)
EVA (mitja)	7.35	6.55	0.213
LOCALITZACIÓ DOLOR (hemicòs)	Dret: 55% (11) Esquerre: 45% (9)	Dret: 45% (9) Esquerre: 55% (11)	0.527
TEMPS EVOLUCIÓ DEL DOLOR (mesos)	Mediana: 1.00 (0.3 - 2,5)	Mediana: 18.00 (4 - 144)	<0.001
SÍMPTOMES			
Cremer/Prurigen	70 % (14)	80% (16)	0.716
Descàrregues elèctriques	35% (7)	50% (10)	0.337
Punxant	30% (6)	35% (7)	0.736
Opressiu	55% (11)	50% (10)	0.752
Disestèsies	70% (14)	65% (13)	0.736
EXPLORACIÓ FÍSICA			
Al·lodínia	65% (13)	65% (13)	0.99
Hiperalgèsia	80% (16)	80% (16)	0.99
Hipoestèsia	60% (12)	50% (10)	0.525
Debilitat muscular	15% (3)	10% (2)	0.99

5.3. DADES DELS QÜESTIONARIS DEL DOLOR, PSICOPATOLÒGICS I DE QUALITAT DE VIDA.

5.3.1. QÜESTIONARI D'ADJECTIUS DE DOLOR DE MC. GILL (MPQ):

En aquest qüestionari s'avalua la qualitat i la intensitat del dolor percebuda, proporcionant informació sobre la repercussió del dolor en el subjecte, tant en la seva dimensió sensitiva, afectiva com avaluativa. No es trobaren diferències estadísticament significatives entre els dos grups de dolor quant a la dimensió afectiva, sensitiva i avaluativa del dolor (taula 6).

5.3.2. TEST D'ANSIETAT ESTAT – TRET (STAI):

En aquest qüestionari s'avaluen els dos conceptes d'ansietat, l'ansietat estat i l'ansietat tret, on els valors per sota de 60 es consideren normals; puntuacions entre 60-70, ansietat mitjana; valors superiors a 70, ansietat alta. La puntuació mitjana d'ansietat, tant estat com tret, es troba dintre de la normalitat en els tres grups, no trobant-se diferències significatives entre ells (taula 6).

5.3.3. TEST DE DEPRESSIÓ DE BECK (BDI):

El qüestionari de Beck analitza la simptomatologia depressiva, considerant-se valors normals (no depressió) de 0-9, depressió lleugera entre 10-19, depressió mitja entre 20-30 i severa entre 30-63. La puntuació mitjana en els grups de dolor agut i crònic es troba en el rang de depressió lleugera, mentre que el grup control no presenta signes de depressió. Les diferències estadísticament significatives s'han trobat entre el grup de NPH i control, en canvi no s'han trobat diferències significatives entre els dos grups de dolor (HZ i NPH), ni entre el dolor agut i els controls, tot i que s'observa una tendència que no arriba a ser significativa entre el grup HZ i control ($p=0.055$), que probablement es podria explicar pel reduït nombre de la mostra analitzada (taula 6).

5.3.4. TEST DE QUALITAT DE VIDA SF-36:

Aquest qüestionari avalua l'impacte del dolor en la qualitat de vida dels subjectes, en la seva vessant física (capacitat funcional) i mental (benestar emocional), observant-se una clara repercussió en el component físic del SF-36 en els dos grups de dolor (a menys puntuació pitjor estat de salut). No es trobaren, però, diferències estadísticament significatives entre els dos grups de dolor (HZ i NPH) ni en la dimensió física ni en la mental.

On sí es trobaren diferències significatives va ser en la comparativa del component físic dels dos grups de dolor i els controls. És a dir, el grup control tenia una millor capacitat funcional que els pacients amb dolor.

L'anàlisi del component mental del SF-36 va mostrar diferències significatives entre el grup control i el grup de neuràlgia postherpètica. No en canvi, entre el grup HZ i controls. Traduint

una major repercussió en el component mental del test de qualitat de vida en els pacients amb dolor crònic.

El la taula 6 es resumeixen els resultats dels qüestionaris del dolor, psicopatològics i de qualitat de vida.

Taula 6: Anàlisi del qüestionaris de dolor, psicopatològics i de qualitat de vida:

VARIABLES	GRUP HZ	GRUP NPH	GRUP CONTROL	SIGNIFICACIÓ ESTADÍSTICA (p≤0.05)
Qüestionari de Mc Gill (MPQ)				
Dimensió sensitiva (respostes)				
Mitja	63.19	56.47	-	0.320
Interval confiança 95%	55.12-71.20	44.70-68.24		
Dimensió afectiva (respostes)				
Mitja	44.21	34.12	-	0.242
Interval confiança 95%	34.27-54.16	18.79-49.44		
Dimensió avaluativa (respostes)				
Mitja	77.89	76.47	-	0.889
Interval confiança 95%	64.30-91.49	59.72-93.22		
Qüestionari STAI				
Ansietat estat centil				
Mitja	46.47	41.32	30.47	0.232
Interval confiança 95%	30.59-62.35	26.62-56.01	19.48-41.46	
Ansietat tret centil				
Mitja	32.89	43.63	23.74	0.090
Interval confiança 95%	17.11-48.67	29.78-57.48	13.76-33.71	
Qüestionari BDI				
Puntuació				
Mitja	12.56	12.79	6.00	HZ/NPH 0.996
Interval confiança 95%	7.56-17.56	8.15-17.43	4.33-7.67	HZ/CONTROL 0.055 NPH/CONTROL 0.042
Intensitat				
Mitja	1.56	1.63	1.11	0.083 intergrups
Interval confiança 95%	1.13-1.98	1.20-2.06	0.95-1.27	
Qüestionari SF-36				
PCS				
Mitja	334.11	313.74	503.78	HZ/ NPH 0.748
Interval confiança 95%	284.31-383.91	274.70-352.77	476.00-531.55	HZ/CONTROL 0.000 NPH/CONTROL 0.000
MCS				
Mitja	503.94	471.16	554.67	HZ/NPH 0.585
Interval confiança 95%	447.98-559.91	427.33-514.99	514.05-595.28	HZ/CONTROL 0.292 NPH/CONTROL 0.037

5.4. DADES DE LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA:

5.4.1. ANÀLISI DE LA SUBSTÀNCIA GRISA CEREBRAL:

5.4.1.1. Voxel-Based Morphometry (VBM) de la Substància Grisa:

A) Comparativa dels tres grups: aguts, crònics, controls.

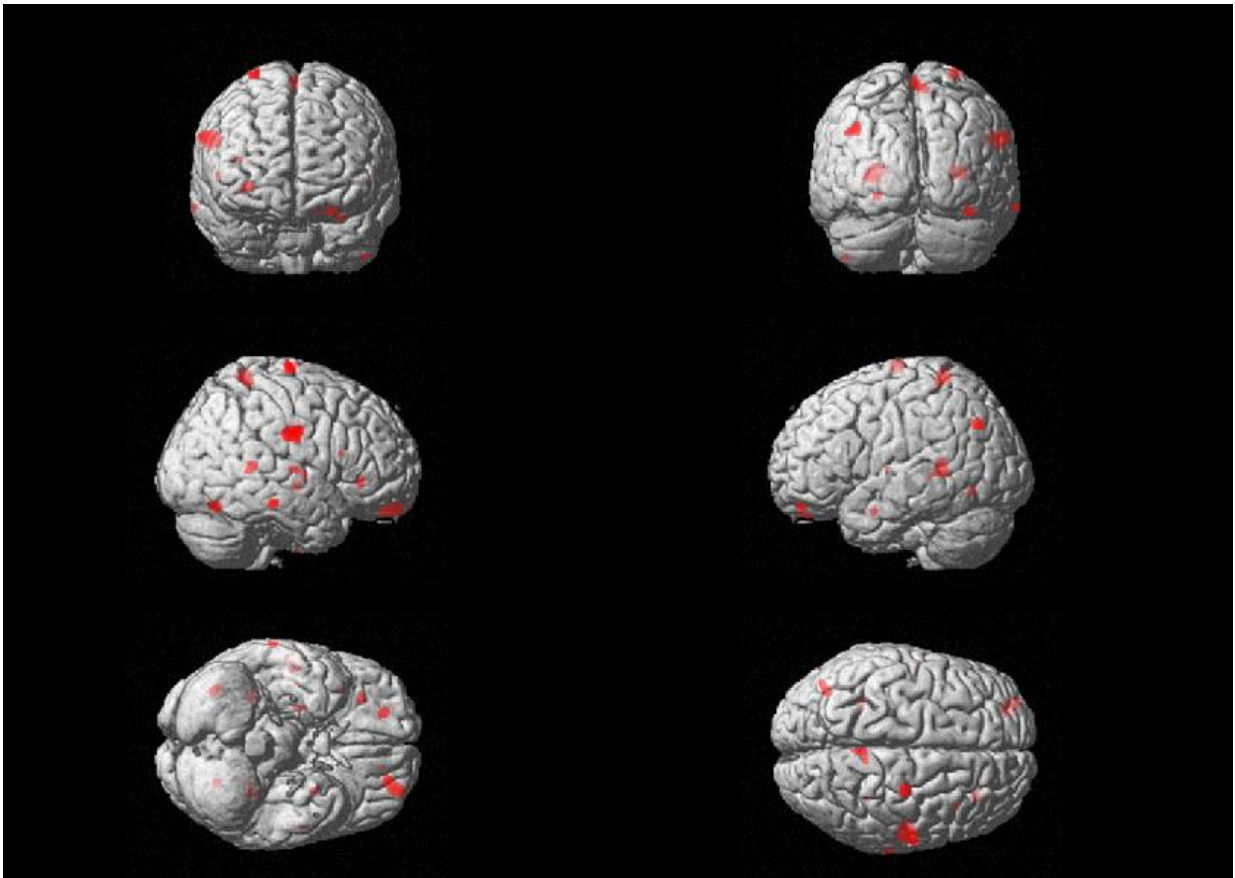
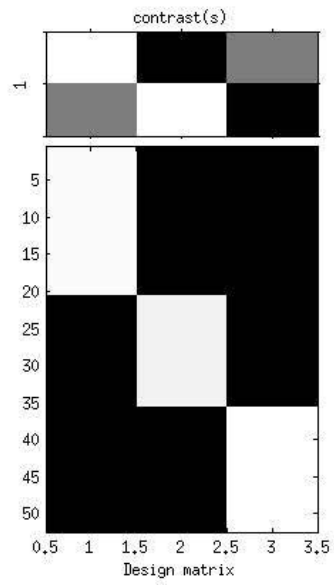
L'ANOVA dels tres grups (controls, aguts i crònics) va mostrar una diferència global en el volum de la substància grisa, fonamentalment en la circumvolució frontal precentral dreta (àrea de Brodmann 4), circumvolució postcentral parietal dreta (BA5), circumvolució frontal superior esquerra, circumvolució del cíngol esquerra (BA24) ($F=7.98$; $gll=2,49$; $p_{no\ correjada}=0.001$, extant threshold $k>200$). A la Taula 7 i Figura 22 es poden veure els clústers de més de 100 vòxels que van mostrar diferències.

Taula 7. Resultats de VBM de la substància grisa. ANOVA de tres grups:

p<0.001(no corregida)				
Coordenades MNI			Mida del clúster (nombre de vòxels)	Regions cerebrals
x	y	z		
58	-11	30	723	Circumvolució Frontal Precentral Dreta
-24	53	-22	480	Circumvolució Frontal Superior Esquerra
33	-43	6	272	Circumvolució Parahipocàmpica Dreta (Lòbul Temporal).
-38	-68	36	161	Lòbul Parietal esquerre, Precúneus Esquerre, Àrea de Brodmann (BA)39
38	-66	-20	108	Lòbul Occipital Dret

MNI: Montreal Neurological Institute

Figura 22. Contrast entre els tres grups: Agut-Crònic-Control.



B) Comparacions posthoc:

En les comparatives entre els grups, no es van trobar diferències significatives al aplicar la correcció per múltiples comparacions amb el *Family wise error* (amb un nivell de significació de $p < 0.05$). Els resultats que es comenten seguidament són amb valors de p no corregits, però amb un nivell de significació de $p < 0.001$.

▪ **Contrast Crònics - Controls:**

Les comparacions posthoc van mostrar que el **contrast crònics(NPH)-controls** era significatiu a nivell de pic, però no a nivell de clúster ($t = 3.27$, $g.ll = 1,49$, $P_{no\ correjada} = 0.001$, extant threshold $k > 200$ vòxels).

Es van observar decrements de substància grisa en el grup de dolor crònic respecte a controls en el nucli lenticular i globus pàl·lid drets (únic clúster que va sortir significatiu, $p = 0.044$), i en àrees frontotemporals bilaterals, principalment en les circumvolucions precentral i temporal superior (BA 22) dretes, amb gran afectació insular, i en les circumvolucions frontal inferior i frontal medial esquerres (BA 13 i BA 47), temporal superior i lingual esquerres, àrees de Brodmann 13 esquerra i 22 d'ambdós hemisferis. L'afectació predominant és frontal i insular dretes (taula 8, contrast control > NPH. Figura 23).

També s'observaren increments en la substància grisa en àrees frontals, parietals i temporals medials bilaterals, fonamentalment en la circumvolució temporal inferior dreta (únic clúster que va sortir significatiu, $p = 0.037$), precúneus esquerra (BA 39), circumvolució frontal superior dreta (BA 11) i en les circumvolucions temporal superior dreta i BA 42. (taula 8, contrast control < NPH. Figura 24).

Taula 8: VBM de la substància grisa: Grup NPH comparat amb grup control:

p<0.001(no corregida)				
coordenades MNI			Mida del clúster (nombre de vòxels)	Regions Cerebrals
x	y	z		
NPH < Control				
26	-12	-4	1223	Nucli Lenticular Dret, Globus Pàl·lid Lateral Dret
28	-15	74	733	Circumvolució Precentral dreta (Lòbul Temporal)
53	-12	6	433	Circumvolució Temporal Superior Dreta, BA 22
-42	23	8	360	Circumvolució Frontal Inferior Esquerra, BA 13
32	33	-2	251	Circumvolució Frontal Medial Dreta
-53	-8	4	200	Circumvolució Temporal Superior Esquerra, BA 22
-27	-67	-10	142	Lòbul Occipital esquerre, Sub-Gyral (Circumvolució Lingual en el PickAtlas)
56	-11	30	100	Circumvolució Precentral Dreta (Lòbul Frontal)
Control < NPH				
60	-35	-22	1326	Circumvolució Temporal Inferior Dreta
-38	-68	36	911	Precúneus Esquerre (Lòbul Parietal), BA 39
23	47	-24	682	Circumvolució Frontal Superior Dreta, BA 11
31	-43	8	653	Circumvolució Parahipocàmica dreta (Lòbul Temporal)
68	-34	18	541	Circumvolució Temporal Superior Dreta, BA 42

Figura 23: contrast NPH<Control:

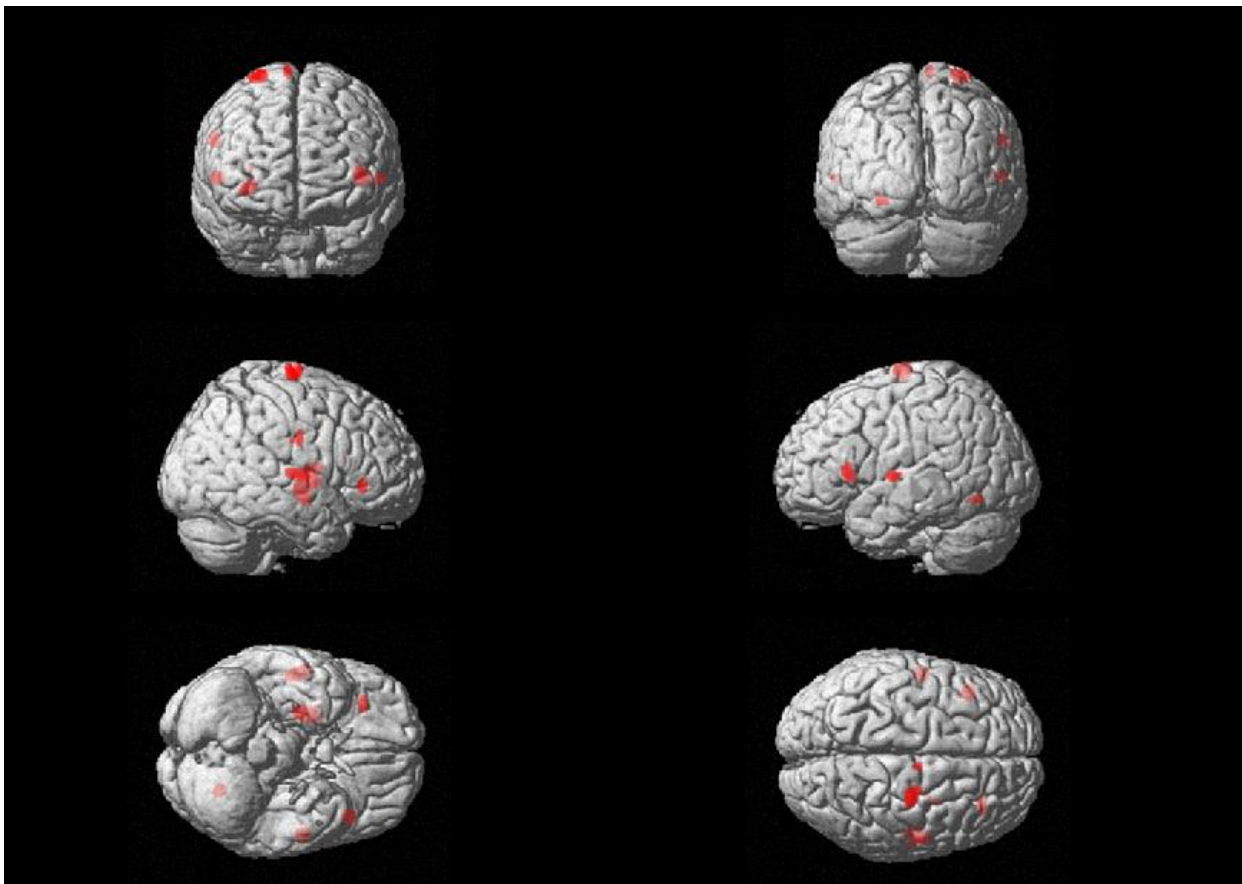
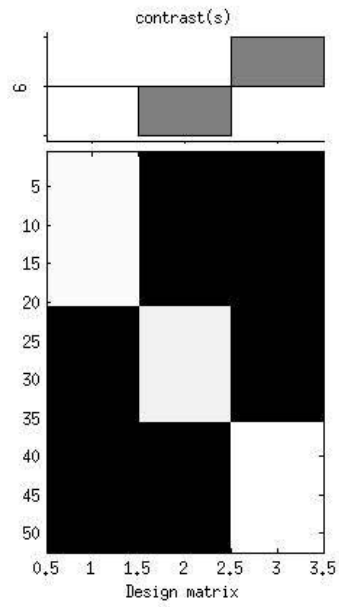
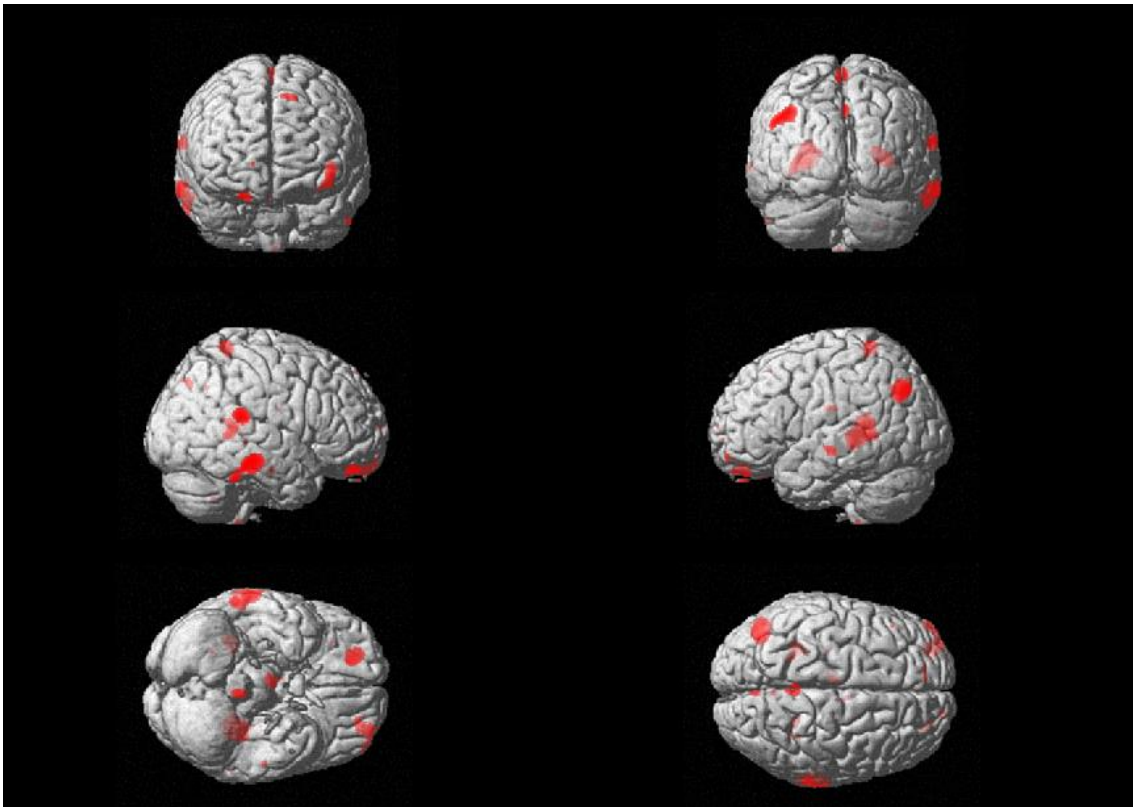
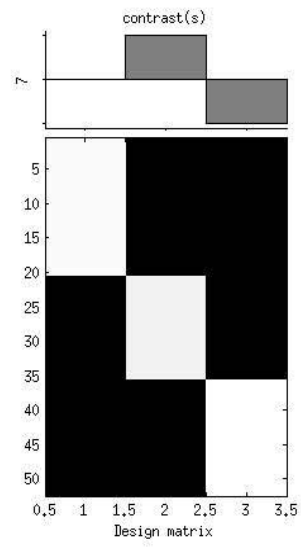


Figura 24: Contrast Control<NPH:



- **Contrast aguts-controls:**

El **contrast aguts (HZ)-controls** no va mostrar diferències estadísticament significatives a nivell de clúster, però sí a nivell de pic (*peak*). S'observaren reduccions en el volum de la substància grisa ($t = 3.27$, g.l. = 1,49, $P_{no\ correjada}=0.001$, extent threshold $k>200$ vòxels) en els pacients amb HZ, en el lòbul límbic (BA 28), circumvolució parahipocàmpica, lingual, fusiforme i en la temporal medial (BA 19) de l'hemisferi cerebral esquerra. L'afectació més important es concentra a la regió temporal medial (taula 9, figura 25).

També s'observaren increments en el volum de la substància grisa en la circumvolució frontal superior esquerra (BA 11), en la cua del nucli caudat dret en el lòbul temporal, i en les circumvolucions frontals medial i orbital dretes (BA 11). Aquestes diferències no són estadísticament significatives a nivell de clúster, només a nivell de pic, excepte el clúster 1741, que es correspon amb la circumvolució frontal superior, que sí és significatiu ($p=0.019$) (taula 9, Figura 26).

Taula 9: VBM de la substància grisa: Grup HZ comparat amb grup control:

p<0.001(no corregida)				
coordenades MNI			Mida del clúster (nombre de vòxels)	Regions Cerebrals
x	y	z		
HZ < Control				
-30	0	-22	505	Circumvolució Parahipocàmpica Esquerra (Lòbul Límbic)
-23	-66	-8	303	Circumvolució Lingual Esquerra (BA19) (Lòbul Occipital)
-48	-55	-4	215	Circumvolució Temporal Medial Esquerra
Control < HZ				
-26	52	-18	1741	Circumvolució Frontal Superior Esquerra
6	-44	64	827	Lòbul Paracentral Dret (Lòbul Frontal)
34	-43	6	454	Circumvolució Parahipocàmpica Dreta (Lòbul Temporal)
-8	36	-34	322	Circumvolució Orbital Dreta, BA11(Lòbul Frontal).
-14	41	-18	116	Circumvolució Frontal medial dreta

Figura 25. Contrast HZ < Control

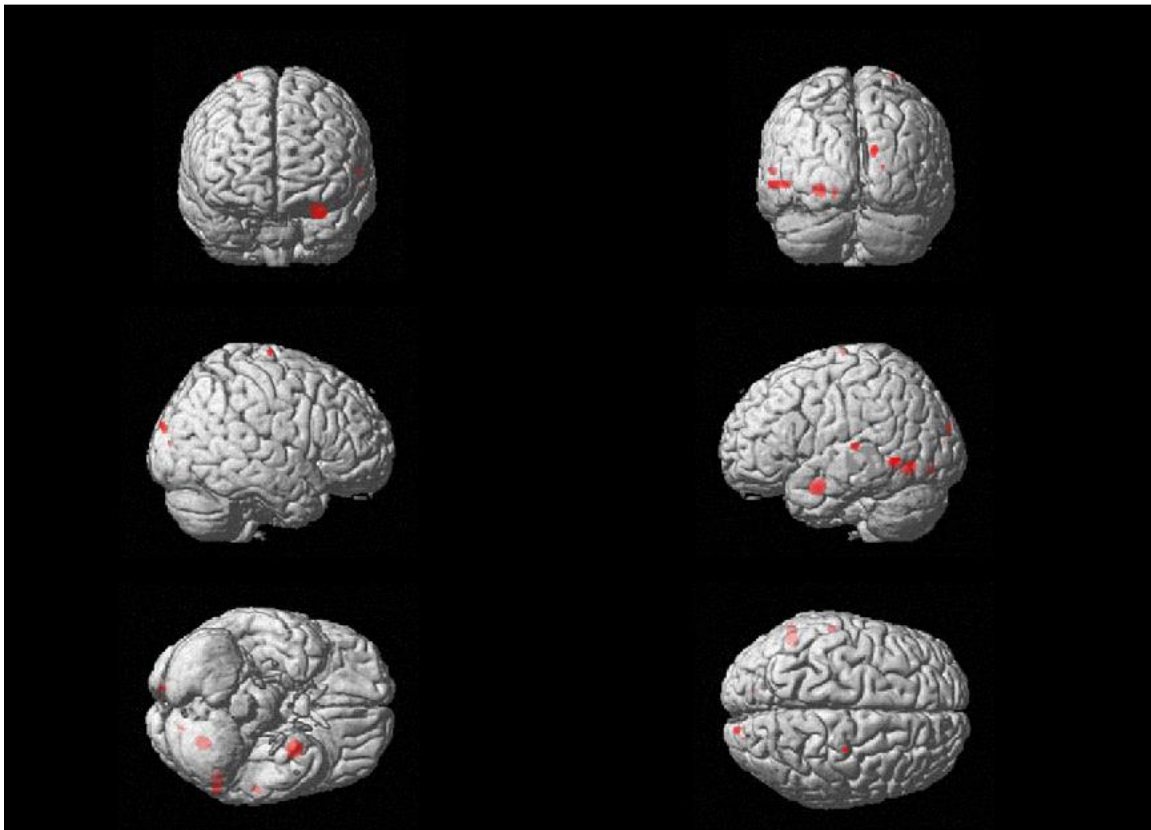
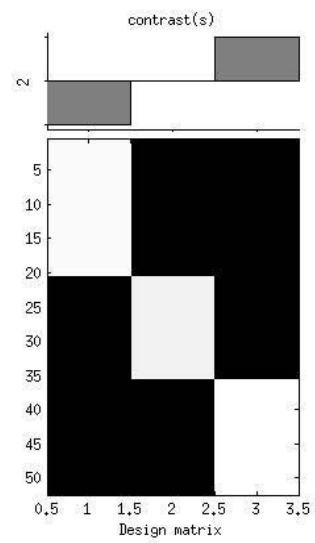
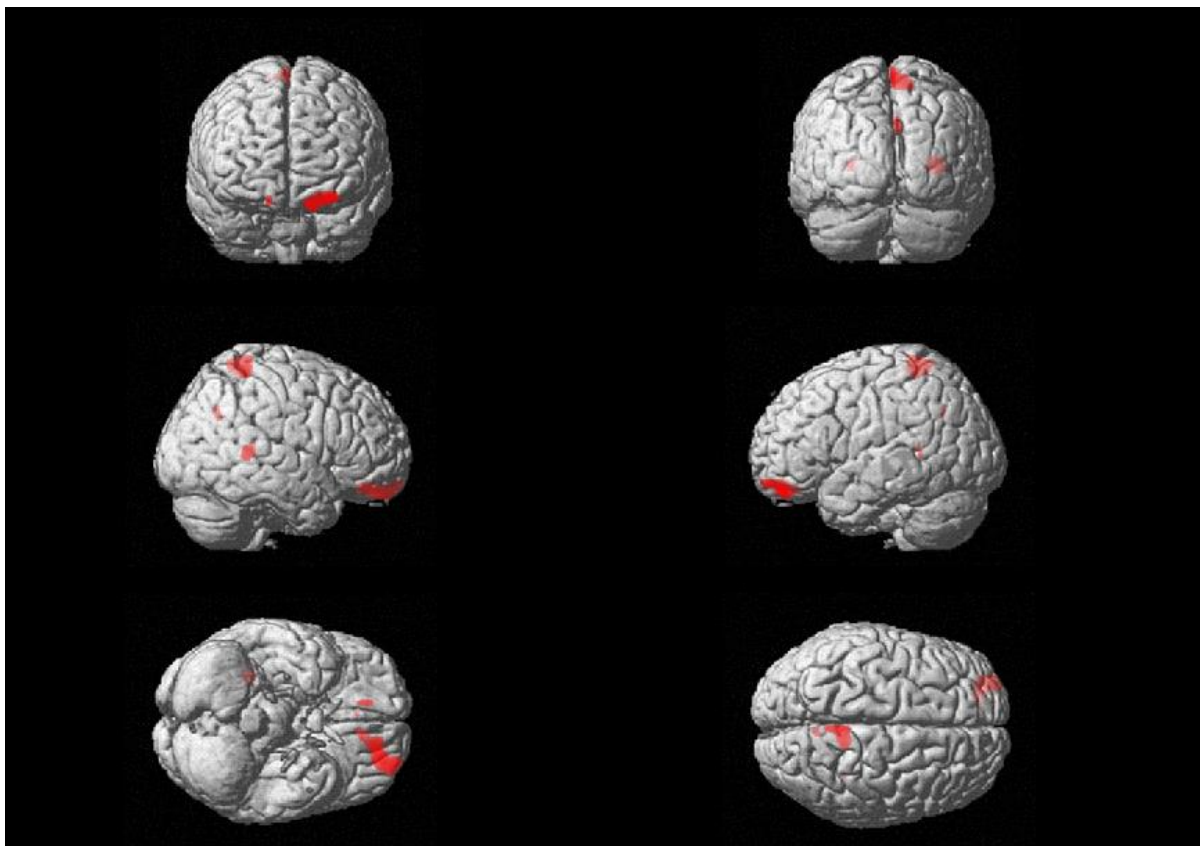
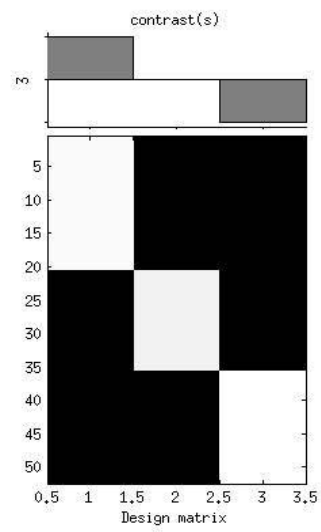


Figura 26: Contrast Control < HZ



- **Contrast Crònic-Agut:**

En el **contrast del grup NPH respecte al grup HZ** tampoc es trobaren diferències estadísticament significatives en el volum de la substància grisa a nivell de clúster. S'observaren decrements del volum de la substància grisa en el grup de NPH ($t = 3.27$, g.l. = 1,49, $P_{no\ correjada} = 0.001$, extent threshold $k > 200$ vòxels) en les circumvolucions precentral, frontal dorsolateral i inferior frontal dretes (BA 4 i BA 47) (taula 10, figura 27).

També s'observaren increments en el volum de la substància grisa en el grup de dolor crònic en la circumvolució fusiforme dreta (BA 19) i precúneus esquerra (BA 39) (taula 10, figura 28). Aquests increments no són estadísticament significatius a nivell de clúster, només a nivell de pic.

Taula 10: VBM de la substància grisa: Grup NPH comparat amb grup HZ:

p<0.001(no corregida)				
coordenades MNI			Mida del clúster (nombre de vòxels)	Regions Cerebrals
x	y	z		
NPH < HZ				
59	-11	30	1801	Circumvolució Precentral Dreta (Lòbul Frontal)
32	33	-4	1703	Circumvolució Frontal Medial Dreta
HZ < NPH				
39	-66	-20	645	Circumvolució Fusiforme Dreta, BA 19 (Lòbul Occipital)
-38	-68	34	266	Precúneus Esquerra, BA 39 (Lòbul Parietal)

Figura 27: Contrast NPH <HZ

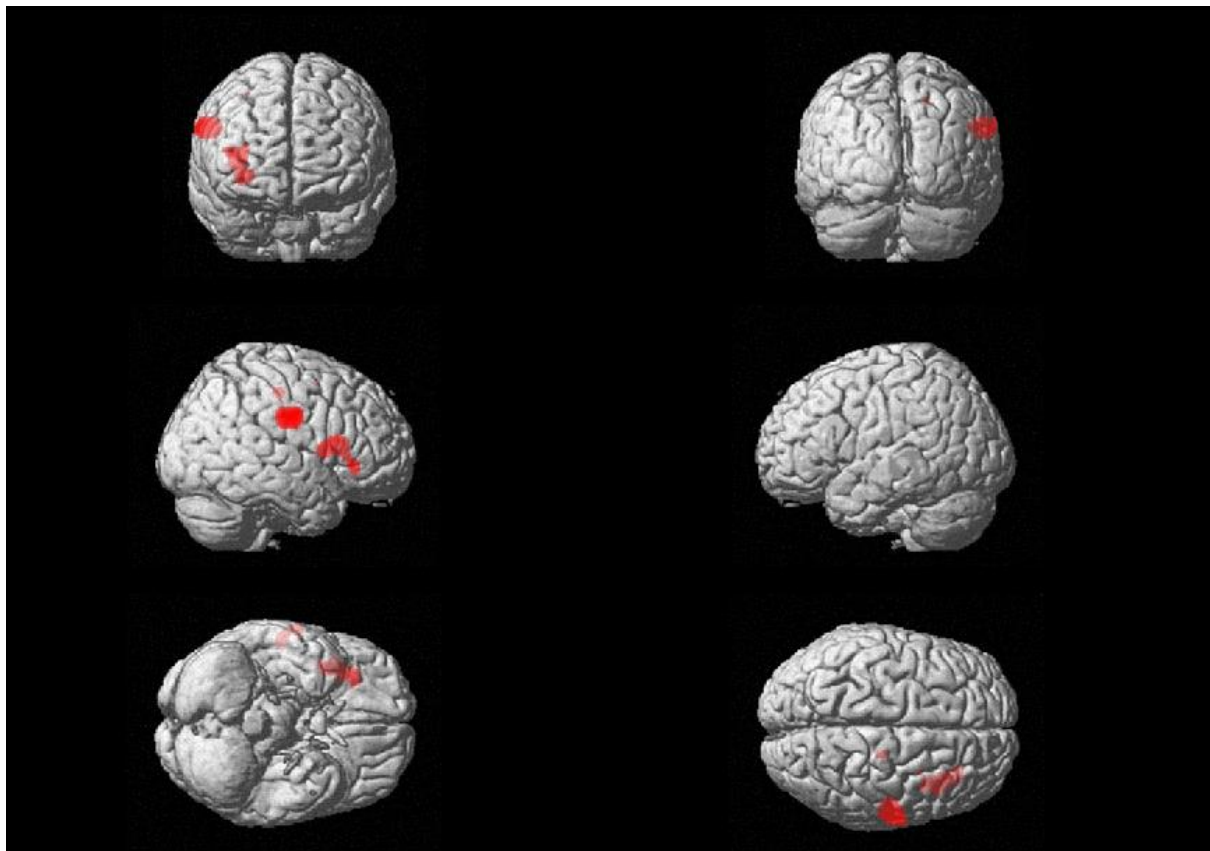
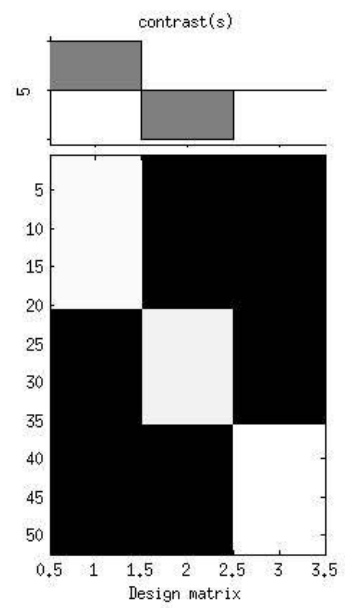
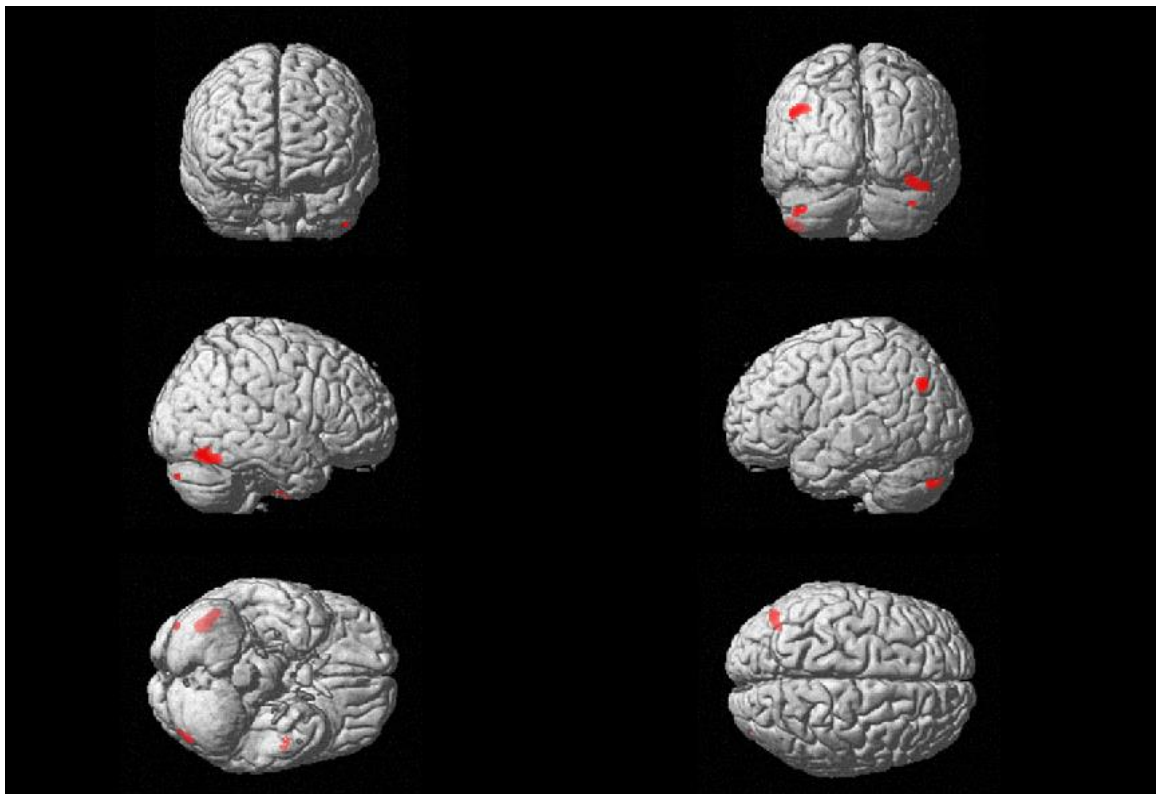
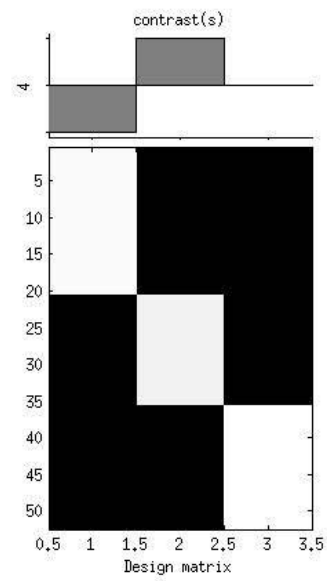


Figura 28: Contrast HZ < NPH



5.4.1.2. Gruix Cortical (Freesurfer):

Els resultats del QDEC van mostrar que només el contrast control>crònic era significatiu corregit per *False Discovery Rate* (FDR). Les diferències eren bilaterals mostrant disminucions del gruix cortical tant en hemisferi esquerre (Taula 11, figura 29 i 30) com dret (Taula 12, figura 31 i 32) en el grup de dolor crònic.

Taula 11: Gruix cortical hemisferi esquerre

Coordenades WFU PickAtlas			Valor p	Mida clúster (mm ²)	Regions cerebrals
X	Y	Z			
-30.6	32.0	-13.0	0.0000289	281.43	Orbitofrontal lateral
-54.8	-1.5	-15.62	0.0000436	280.76	Temporal superior
-60.7	-24.0	16.7	0.0000459	237.02	Supramarginal
-46.4	-61.1	-13.61	0.0000568	306.59	Fusiforme
-35.7	26.4	1.5	0.0000941	53.74	Pars Triangularis
-5.2	-66.1	26.6	0.000103	394.96	precúneus
-21.8	4.4	50.3	0.000184	94.21	Frontal superior
-29.7	-75.7	18.6	0.000200	70.57	Parietal inferior
-55.0	-52.1	23.8	0.000273	81.97	Supramarginal
-7.2	-4.2	43.9	0.000288	51.65	Frontal superior
-48.4	14.6	-22.2	0.000300	334.71	Temporal superior
-41.0	-15.6	-31.6	0.000327	171.84	Temporal inferior
-22.2	-98.8	0.2	0.000330	272.90	Occipital lateral

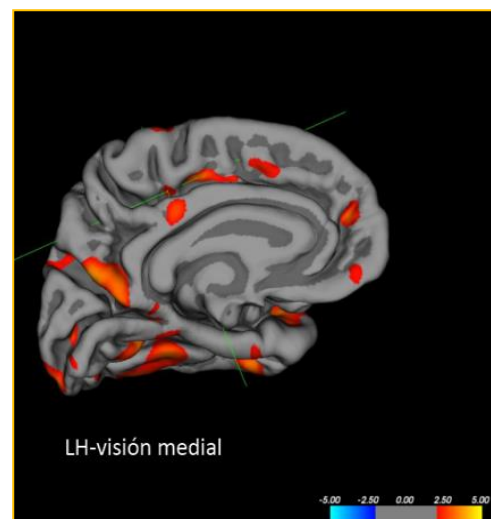
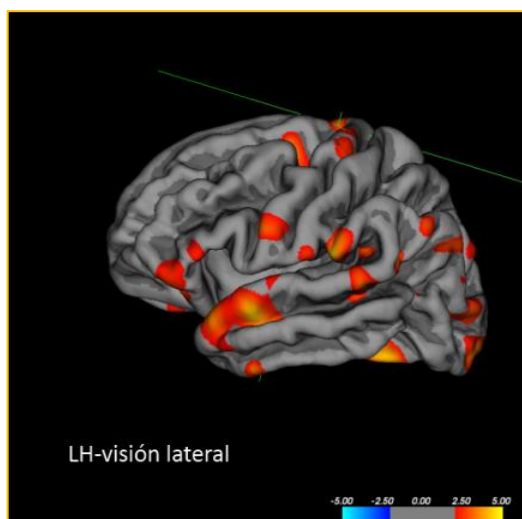


Figura 29

Figura 30

Taula 12: Gruix cortical hemisferi dret

Coordenades WFU PickAtlas			Valor p	Mida clúster (mm ²)	Regions cerebrals
X	Y	Z			
7.0	-60.7	21.4 1	0.00000112	496.51	Pecúneus
43.4	-55.5	_13,8	0.0000024	994.25	Fusiforme
40.9	-61.4	13.1 1	0.00000484	875.74	Parietal inferior
62.7	-39.4	24.9 1	0.0000102	762.70	Supramarginal
41.3	10.7	45.0	0.0000274	258.63	Caudal frontal medial
41.8	-32.7	19.7	0.0000571	87.07	Supramarginal
24.9	28.9	-12.5	0.000143	91.44	Orbitofrontal lateral
34.6	-14.6	43.6 1	0.000306	155.12	precentral
10.7	14.5	35.8	0.000311	30.64	Frontal superior
50.7	-3.7	-18.5	0.000325	128.69	Temporal superior
51.0	-18.6	36.4	0.000376	57.66	Postcentral
6.3	-6.1	46.2	0.000393	64.03	Paracentral

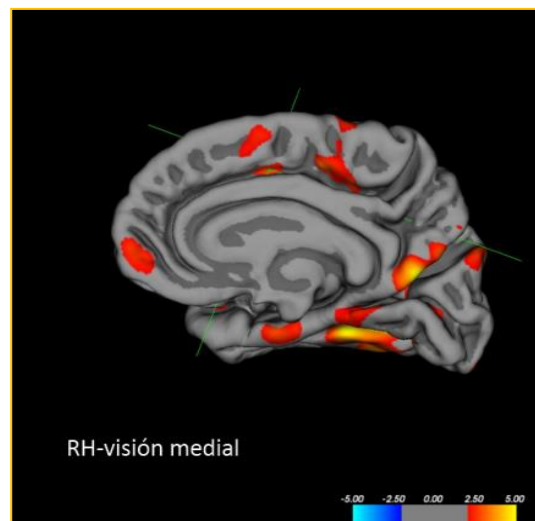
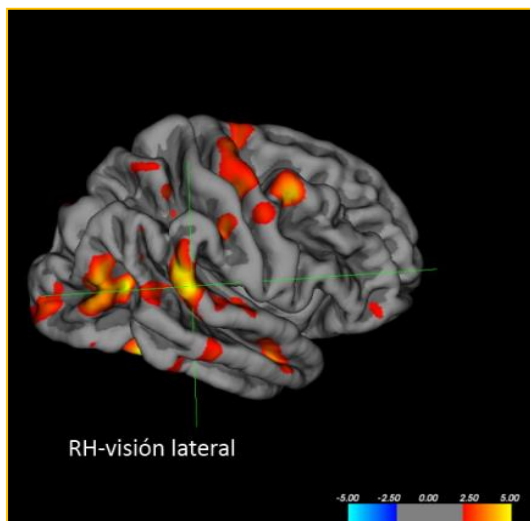


Figura 31

Figura 32

Al comparar el grup de dolor agut amb els controls i els dos grups de dolor, també s'observaren àrees amb disminució del gruix cortical, però al aplicar la correcció per múltiples comparacions amb *False Discovery Rate* no van resultar estadísticament significatives.

5.4.2. RESULTATS DEL VOLUM TALÀMIC:

5.4.2.1. Volum Del Tàlem:

El volum dels tàlems es va analitzar mitjançant Freesurfer, normalitzant-lo al volum intracranial, el qual no va mostrar diferències estadísticament significatives entre els tres grups ($p=0.762$).

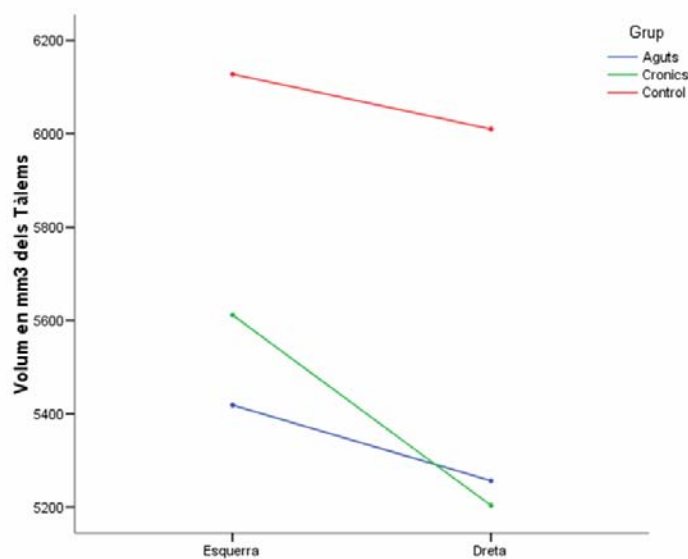
Al analitzar l'ANOVA de les diferències en els volum dels tàlems dret i esquerre, es va observar un efecte grup en els dos casos, amb un valor de $p= 0.002$ en el tàlem dret i $p=0.042$ en el tàlem esquerre.

En l'anàlisi post hoc, van mostrar que les diferències en el tàlem esquerre tenien lloc entre aguts i controls ($p=0.05$), mentre que en el tàlem dret era entre aguts i controls ($p=0.01$) i entre crònics i controls ($p=0.006$).

No es van trobar diferències estadísticament significatives en el volum dels tàlems quan es compararen els dos grups de dolor, agut i crònic, amb un valor de $p=0.793$ en el tàlem esquerre, i $p=0.976$ en el tàlem dret.

En la figura 33 es mostra la disminució del volum talàmic en els pacients amb dolor, respecte a controls.

Figura 33: Volum talàmic



5.4.3. ANÀLISI DELS RESULTATS DE LA SUBSTÀNCIA BLANCA (RM TENSOR DE DIFUSIÓ -DTI):

En l'estudi de la substància blanca s'han obtingut resultats estadísticament significatius dels mapes de anisotropia fraccional pels contrastes dels grups control vs aguts i controls vs crònics, no trobant-se diferències en la comparativa d'aguts vs crònics.

B) Resultats de la comparativa entre el grup Control i Aguts:

Els resultats de l'anisotropia fraccional van mostrar diferències significatives entre els controls i els pacients amb dolor agut (mida del clúster=26995, $p=0.01$ corregit per TFCE ("*Threshold-free cluster enhancement*"). Per tal de determinar quins fascicles eren els més afectats, es va baixar el nivell de significació i els resultats són els representats a la taula 13.

Els pacients del grup HZ, comparat amb el grup control, mostren una reducció de l'anisotropia fraccional en el cos callós bilateral (que uneix les àrees centrals bilaterals i parietooccipitals), en el cos callós parietooccipital bilateral, en el fascicle frontooccipital inferior dret i en el fascicle longitudinal inferior bilateral, però amb més significació al costat dret (figura 34).

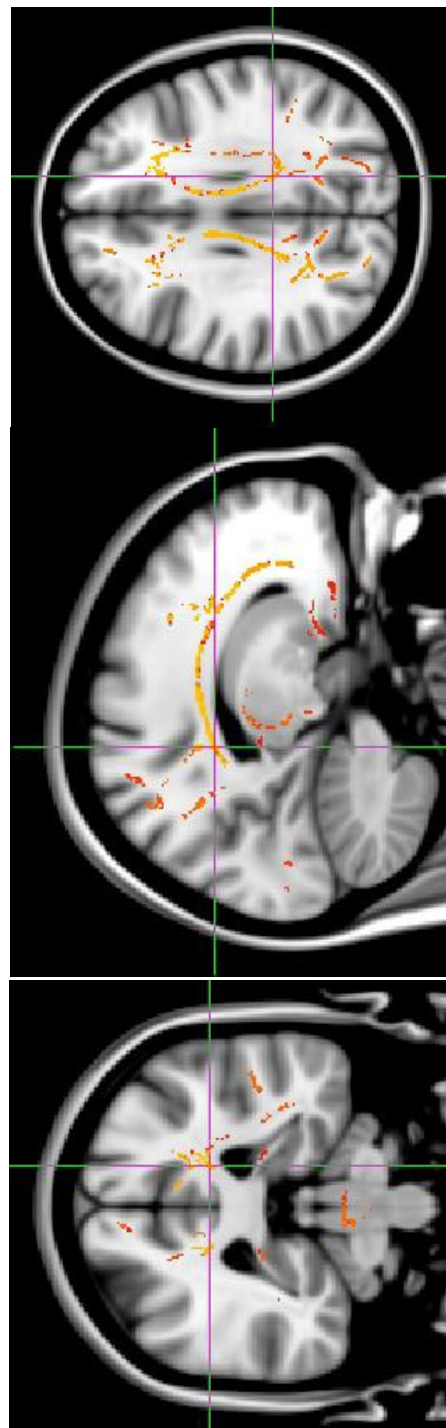
C) Resultats de la comparativa entre el grup control i crònics:

Els resultats de la substància blanca mesurada amb DTI van mostrar diferències significatives entre els controls i els pacients amb dolor crònic (mida del clúster= 23404, $p=0.01$ corregit per TFCE), tot i que s'observava una major extensió de les diferències significatives. Els pacients amb NPH, comparat amb els controls, mostren una reducció de l'anisotropia fraccional en el cos callós frontal de predomini esquerre (també denominat corona radiada) i en el cingulat posterior. Tot i que la taula 14 mostra els resultats havent baixat el nivell de significació, cal destacar que els dos clústers tenen una mida molt gran i que estan incloent altres fascicles tal i com es veu en la imatge (figura 35).

Taula 13: DTI Contrast Control-Agut: Anisotropia Fraccional.

CONTROL > AGUT								
Coordenades			Mida del clúster (mm ²)	P max del clúster	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas	JHU ICBMDTI81 White Matter Labels	JHU White Matter Tractography Atlas
X	Y	Z						
-16	-36	28	5332	0.01		96% substància blanca cervell esquerre, 3% còrtex cerebral esquerre	Espleni del Cos callós	3% Radiació Talàmica Anterior Esquerre.
20	-58	35	1086	0.016	15% Còrtex precuneus	85% substància blanca cervell dret, 15% Còrtex Cerebral dret		5% Fascicle Frontooccipital Inferior Dret
36	-45	6	242	0.018		100% substància blanca Cerebral dreta	Radiació Talàmica Posterior dreta (inclou radiació òptica)	18% Fascicle Frontooccipital Inferior Dret, 8% Fascicle Longitudinal Inferior Dret
42	-46	-3	190	0.018	1% gir Temporal Inferior, part temporooccipital	100% substància blanca Cerebral dreta, 1% Còrtex Cerebral dret		32% Fascicle Longitudinal Inferior Dret, 13% Fascicle Longitudinal Superior Dret (part temporal), 13% Fascicle Longitudinal Superior Dret, 11% Fascicle Frontooccipital Inferior Dret

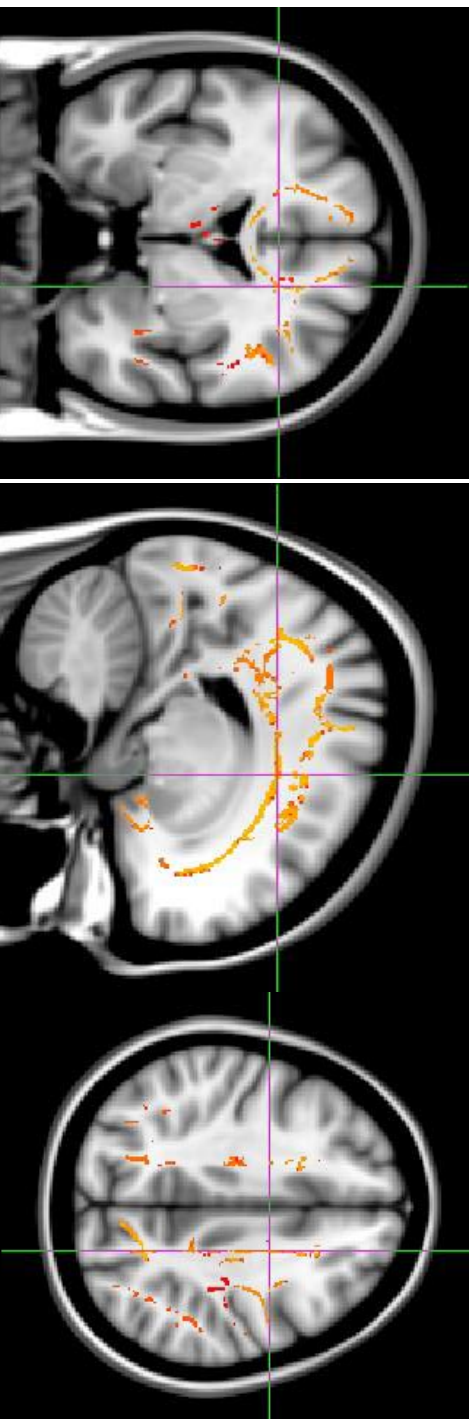
Figura 34



Taula 14: DTI Contrast Control - Crònics: Anisotropia Fraccional

CONTROL > CRÒNICS							
Anisotropia fraccional							
Coordenades	Mida del clúster (mm2)	P max del clúster	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Harvard-Oxford Subcortical Structural Atlas	JHU ICBMDT181 White Matter Labels	JHU White Matter Tractography Atlas	
X	Y	Z					
-18	-2	37	4462	0.013		95% substància blanca cerebral esquerra 6% còrtex cerebral esquerre	Corona Radiada Superior Esquerra
-14	-60	33	1953	0.014	17% Precúneus 2% Còrtex supracalcarí	72% substància blanca cerebral esquerra 16% còrtex cerebral esquerre	8% cingulat (Gir cingulat) esquerre.

Figura 35



5.5. RELACIÓ ENTRE DADES CLÍNQUES I DE NEUROIMATGE.

Quant al volum del tàlem, s'ha vist una reducció en el volum dels dos tàlems en els pacients amb dolor (tant agut com crònic) comparat amb els controls, sent aquesta reducció més important en el tàlem dret que en l'esquerre, sense trobar-se diferències estadísticament significatives entre els dos grups de dolor. S'ha analitzat si aquesta reducció en el volum dels tàlem tenia relació amb el costat de l'hemicòs afectat pel dolor, però l'anàlisi estadística no ha mostrat diferències significatives, fins i tot eliminant els tres pacients esquerrans que hi havia a la mostra.

També s'ha intentat relacionar les variables clíniques de gènere, edat, intensitat (EVA) i durada del dolor, simptomatologia i exploració neurològica i l'ansietat (puntuacions STAI) i depressió (puntuacions BDI), amb el volum del tàlem, però no es trobar relació. Donat que hi havien diferències significatives en la simptomatologia depressiva entre els grups d'estudi que podien enterbolir els resultats, es van realitzar correlacions parcials controlant la simptomatologia depressiva, trobant-se correlacions significatives entre el volum del tàlem esquerre i la durada del dolor només en els pacients amb NPH (parcial $r=-0.48$, $p=0.04$), però no en els pacients amb HZ.

També s'ha correlacionat el volum de la substància grisa, mesurada amb *voxel-based morphometry*, amb la intensitat i durada del dolor. Per aquesta anàlisi, s'han exclòs els pacients esquerrans. Només s'han trobat una correlació negativa estadísticament significativa entre la intensitat del dolor i el volum de la substància grisa en el precúneus esquerre ($r=-0.341$, $p=0.010$), gir frontal superior esquerre ($r=-0.291$, $p=0.03$), gir frontal medial esquerre ($r=-0.271$, $p=0.043$), gir parahipocàmpic dret ($r=-0.330$, $p=0.014$) i regió precentral dreta ($r=-0.434$, $p<0.001$), de manera que a més dolor hi ha una major reducció del volum d'aquestes àrees (menor volum). En canvi, no s'ha trobat relació entre el volum d'aquestes àrees i la durada del dolor.

Quan s'han correlacionat les variables psicopatològiques, qüestionari d'adjectius de McGill, STAI, BDI i component mental (MCS) del qüestionari de qualitat de vida del SF-36, i el volum de la substància grisa, només s'ha trobat una correlació positiva significativa entre el MCS i el

volum de la regió precentral esquerra ($r=0.358$, $p=0.010$) i dreta ($r=0.382$, $p=0.006$) (a més salut mental, més volum d'aquesta àrea). En canvi, s'ha trobat una correlació negativa significativa entre el volum de la regió precentral dreta amb les puntuacions dels BDI ($r=-0.306$, $p=0.029$), STAI-Estat ($r=-0.281$, $p=0.042$) i STAI-Tret ($r=-0.387$, $p=0.005$); de la regió parietal esquerra amb la puntuació del STAI-Tret ($r=-0.286$, $p=0.04$); del precúneus dret amb STAI-Tret ($r=-0.28$, $p=0.045$); i del parietal dret amb les puntuacions del BDI ($r=-0.288$, $p=0.04$). De manera que a més simptomatologia ansiosa-depressiva, menys volum de la regió precentral dreta, precúneus dret i parietal dret.

També hem analitzat la relació entre el volum de la substància grisa i les variables clíniques, en funció de la lateralització del dolor (hemicòs dret o esquerre), essent només significatiu el gir frontal superior esquerre ($t=-2,671$, $gl=34$, $p=0.012$), on els pacients amb dolor a hemicòs dret, tenen menys volum que els afectes de dolor a hemicòs esquerre.

En l'ANOVA de mesures repetides s'observa que no hi ha afecte entre la lateralització del dolor, ni entre els grups de dolor, en el volum de les diferents estructures cerebrals ($F=1.016$, $p=0.43$) ni en el volum dels tàlems ($F=0.003$, $P=0.95$).

DISCUSSIÓ

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

6

6. DISCUSSIÓ

En aquest estudi s'han pogut objectivar alteracions estructurals cerebrals, en els pacients que pateixen dolor neuropàtic secundari a la infecció pel virus de l'herpes zòster, quan es comparen amb subjectes que no presenten clínica de dolor. S'han trobat tant decrements com increments en el volum de la substància grisa i en el gruix cortical, disminució en el volum dels tàlems, i alteracions en els tractes de la substància blanca. Molts d'aquests canvis ja s'observen en la fase aguda de l'herpes zòster, però totes aquestes alteracions són més evidents i més importants en la fase crònica de la malaltia. Es confirma, per tant, la hipòtesi principal d'aquest treball:

“El dolor neuropàtic secundari a la infecció per herpes zòster, pot desencadenar alteracions estructurals a nivell cerebral; i el seu patró d'afectació difereix entre els pacients que pateixen dolor agut i els pacients amb dolor crònic”.

Amb els resultats obtinguts es podria interpretar que el dolor crònic és un dolor més disfuncional que s'associaria amb reduccions de la substància grisa en àrees relacionades amb el control endogen del dolor (estructures més corticals com el frontal, el temporal i el cingulat) mentre que el dolor agut seria més un dolor principalment sensorial afectant estructures més subcorticals i del temporal medial, on les àrees frontals estarien fins i tot incrementades respecte els controls. És interessant veure com l'afectació cerebral a nivell de gruix cortical només va ser significatiu en el contrast entre pacients amb dolor crònic i controls, i com aquesta afectació cobria l'escorça somatosensorial i frontal de manera bilateral (a excepció de la disminució del gruix cortical en l'àrea precentral/premotora que era majoritàriament dreta).

Els resultats de la integritat de la substància blanca, mesurats amb les imatges de tensors de difusió, van mostrar una major afectació en els crònics respecte els controls, on l'anisotropia fraccional estava significativament disminuïda en la corona radiada bilateral, és a dir en la connexió entre els dos hemisferis (cos callós) a nivell global i en el cingulat posterior. Els aguts també mostraven una disminució de l'anisotropia fraccional tot i que no tan generalitzada com els crònics i que afectava, a part del cos callós, altres tractes que connecten els lòbuls a través

d'estructures subcorticals (fascicle longitudinal inferior bilateral i el fascicle frontooccipital inferior dret).

Així doncs, podem afirmar que el dolor agut i crònic són dues entitats diferents, quant al seu impacte en el cervell. El dolor crònic és molt més complex que una simple prolongació en el temps del dolor agut. El dolor agut és la conseqüència immediata de l'activació dels sistemes nociceptius per una noxa i té una funció de protecció biològica, al alertar-nos que s'ha produït una lesió en el nostre organisme. El sistema nociceptiu és essencial per poder reaccionar davant de situacions que posin en perill la nostra vida, i ha de complir una sèrie de requisits: recepció i anàlisi de l'estímul sensorial nociceptiu, dirigir l'atenció cap al processament de l'estímul nociceptiu, retenir la informació relacionada amb el dolor en la memòria de treball, memoritzar l'episodi per evitar estímuls similars en el futur, i proporcionar informació en el sistema motor, sobre la localització de l'estímul, per planificar i dirigir l'actitud de defensa. És més, l'experiència del dolor està molt relacionada amb el procés emocional, que inclou por i estrès, i amb les respostes autonòmiques conseqüents (226). L'observació de les alteracions cerebrals estructurals abans esmentades atorguen una base biològica del processament del dolor agut que impacta directament en estructures subcorticals.

El dolor crònic, en canvi, perd aquesta funció de protecció i en ell es produeixen canvis anatòmics i funcionals en el sistema nerviós (en la medulla espinal i en el cervell) que perpetuen l'estímul dolorós més enllà de la durada de l'estímul perifèric. El dolor crònic ja no es considera un símptoma (com el dolor agut), sinó una malaltia en sí mateix, i s'associa a importants símptomes psicològics, en forma d'ansietat i depressió (46). Els nostres resultats donen suport a aquesta visió donat que les alteracions que s'observen a nivell estructural abasten àrees frontals, somatosensorials i temporals, és a dir estructures més aviat corticals.

Variables relacionades amb dolor.

Per desenvolupar aquest estudi s'han tingut en compte diferents variables, ja que el cervell és un òrgan complex amb capacitat d'adaptar-se contínuament a la nova informació i a les experiències que rep, mitjançant canvis en la seva estructura, en la funció i en la química cerebral, propietat que es coneix amb el nom de neuroplasticitat (227). Sabem que el cervell

canvia i evoluciona amb el pas dels anys, però aquesta capacitat plàstica del cervell no es limita només als períodes de desenvolupament (des de la infantesa a l'edat adulta), sinó que la força de la sinapsi canvia en funció de l'activitat neuronal, i per tant, la coherència de les xarxes funcionals es pot incrementar o disminuir com a resultat de l'activitat sinàptica persistent (185). S'han descrit canvis en el gruix cortical en funció del nivell d'escolarització, del quocient intel·lectual (228,229) i amb l'edat (206–208); diferències entre els sexes en el processament central de l'estímul nociceptiu (230,231) i diferències cerebrals quant a lateralitat (si són dretans o esquerrans). Per altra banda, la forma i mida dels cervells adults varia entre els diferents individus, de manera que per poder analitzar i interpretar les dades de neuroimatge, s'han de realitzar transformacions espacials del cervell de cada subjecte en estudi en un marc anatòmic comú de referència com és l'atles de Talairach o el MNI (Montreal Neurological Institute). Per tant, tant el disseny, con l'anàlisi i la interpretació dels resultats dels estudis de neuroimatge és complicada. És important, per tant, una metodologia rigorosa en l'anàlisi de les dades, així com una adequada selecció de la mostra a estudi, que interessa que sigui el més homogènia possible, quant a edat, sexe, nivell d'escolarització i lateralitat cerebral. Per les raons exposades, i per tal de minimitzar aquestes diferències, la mostra es va homogeneïtzar en edat, gènere i escolarització. Es va establir aquest rang d'edat (entre 65-85 anys) doncs la neuràlgia postherpètica és més prevalent en la població d'edat avançada i per controlar l'impacte de l'edat en la morfologia cerebral. Només vam trobar diferències estadísticament significatives en l'edat entre els pacients amb dolor crònic i els controls. Els subjectes del grup control eren més joves que els pacients amb neuràlgia postherpètica. No obstant, creiem que aquest fet no és clínicament significatiu donat que tots ells es trobaven dins l'interval d'edat establert per l'estudi.

Altres característiques del dolor entre els grups de HZ i NPH no van mostrar diferències significatives: intensitat de dolor, simptomatologia, incidència d'al·lodínia, hiperalgèsia o dolor espontani i evocat, comportant-se com dos grups molt homogenis quant a simptomatologia, mostrant com a única diferència la durada del dolor, que va ser el criteri utilitzat per a la distribució dels pacients entre els dos grups de dolor.

Els pacients amb dolor van ser tractats seguint les guies terapèutiques del dolor neuropàtic (14,19–23). Per tant, els pacients amb HZ i NPH seguien tractament analgèsic que podia incloure antidepressius, anticonvulsivants, analgèsics menors/antiinflamatoris o opioides, o una combinació d'aquests tractaments. La medicació analgèsica no es va suspendre durant la realització de l'estudi, fet que pot suposar una limitació d'aquest treball donat que aquests tractaments poden induir canvis cerebrals a nivell de la substància grisa i blanca, doncs incrementa el gruix cortical i el volum de la substància grisa, sobre tot a nivell de l'escorça frontal dorsolateral i normalitza les alteracions en els tractes de la substància blanca que s'observen en els pacients amb depressions majors (232–236). Si més no, no es trobaren diferències estadísticament significatives respecte el tractament amb antidepressius entre els dos grups de dolor.

Sabem que les emocions exerceixen una influència persistent en els processos cognitius, i tant les emocions com l'estat d'ànim (ansietat, depressió) tenen un gran impacte en el resultat del dolor percebut i en la capacitat d'afrontar-s'hi, tant en els pacients amb dolor agut com crònic. Dels pacients inclosos en la mostra, 9 d'ells havien presentat algun episodi de síndrome depressiva al llarg de la seva vida. Aquest fet podria constituir una limitació en l'estudi, tot i que creiem que la incidència de patologia psiquiàtrica en el total de la mostra analitzada representa un percentatge molt petit (5%) i no es trobaren diferències estadísticament significatives quant a la presència d'aquesta patologia entre els tres grups. Els participants en l'estudi presentaren un nivell d'ansietat dins la normalitat, no havent diferències estadísticament significatives entre els grups agut, crònic i control. En canvi, quan es va analitzar la incidència de depressió, mitjançant el BDI, es va observar que els dos grups de dolor es trobaven en el rang de depressió lleugera, però sense diferències significatives entre ells. Només es trobaren diferències estadísticament significatives entre el grup de dolor crònic respecte el grup control. Tot i que no es va trobar significació entre el grup de dolor agut respecte a controls, sí s'observà una tendència no significativa, que es podria explicar pel reduït nombre de la mostra analitzada. Aquests resultats posen de manifest l'impacte del dolor en l'estat d'ànim, tant en els pacients amb dolor de recent instauració com en els pacients amb dolor crònic; i probablement

la durada del dolor podria explicar la major incidència de depressió en els pacients amb dolor crònic.

Els resultats en el qüestionari de dolor de McGill no van mostrar diferències significatives entre els dos grups de dolor, el que indica que l'impacte del dolor, tant en la seva vessant sensitiva, com afectiva i avaluativa en el pacient era similar en el dolor agut i crònic. Aquests resultats van en consonància amb els resultats de les característiques clíniques del dolor, que tampoc diferien entre els dos grups, mostrant que tant en la fase aguda com crònica la sensació de dolor percebuda pel pacient era similar.

En l'anàlisi del qüestionari de qualitat de vida, es mostra la important repercussió del dolor neuropàtic en la vida dels pacients que el pateixen, ja sigui agut o crònic, doncs no es trobaren diferències estadísticament significatives entre els aguts i crònics, només entre els dos grups de dolor i els controls, sobretot pel que fa referència al component físic del qüestionari. En canvi, respecte al component mental, només es trobaren diferències significatives entre el grup de dolor crònic i els controls, traduint una major repercussió afectiva/emocional en els pacients amb dolor crònic.

Resultats en substància grisa: VBM i gruix cortical.

En aquest treball s'ha escollit el dolor neuropàtic com a model de dolor a estudi, per la gran repercussió clínica i social que representa i perquè té una fisiopatologia diferent a la del dolor fisiològic i inflamatori, que fa que els tractaments analgèsics habituals fracassin. S'ha escollit com a causa etiològica del dolor neuropàtic la infecció per herpes zòster, doncs la NPH és considerada el prototip de dolor neuropàtic crònic, on cada pacient presenta múltiples signes perifèrics i centrals de neuropatia. És més, ens permet estudiar la mateixa lesió neural en la fase aguda i crònica de la malaltia, el que ens ha ajudat a entendre millor la transició del dolor agut al crònic a nivell de sistema nerviós central.

El dolor neuropàtic representa una maladaptació del sistema somatosensorial, que respon amplificant el senyal nociceptiu inicial, tant a nivell perifèric com central, distorsionant el processament de la transmissió nociceptiva, al alterar-se l'equilibri entre les reaccions compensadores i descompensadores del sistema nerviós davant del dany neural (16). Tot i que

s'han descrit múltiples mecanismes implicats en el dolor neuropàtic, la mort neuronal i una connectivitat sinàptica aberrant, semblen constituir la base estructural de l'alteració persistent en el processament de l'estímul (16). No obstant, poc sabem de com i perquè tenen lloc aquests canvis plàstics maladaptatius. Si bé, els mecanismes fisiopatològics del dolor neuropàtic que tenen lloc a la perifèria són poc coneguts, encara són menys conegudes les alteracions que tenen lloc a nivell central. Es considera que en el dolor neuropàtic s'alteraria el processament central de l'estímul somatosensorial com a conseqüència d'un fenomen de reorganització de l'escorça somatosensorial primària, de l'escorça motora i d'àrees subcorticals (17).

Durant molt de temps, la majoria dels estudis en dolor s'han centrat en l'anàlisi dels canvis que tenien lloc en la perifèria, des d'on es produïa la lesió causant del dolor, fins a la medul·la espinal. Però la percepció del dolor té lloc a nivell supraspinal, és a dir, a nivell de l'escorça cerebral i d'estructures subcorticals, i per tant els resultats que hem obtingut corroborarien la implicació del cervell (tant a nivell cortical com subcortical) en la percepció del dolor. Els estudis previs ja indicaven que el cervell no és un òrgan passiu, que simplement reflecteix els canvis anatòmics i funcionals que tenen lloc en la perifèria com a conseqüència d'un estímul nociceptiu, sinó que el cervell esculpeix activament les propietats del dolor a mesura que evoluciona des de la fase aguda a una condició de dolor crònic (54). És a dir, el cervell és un òrgan plàstic, capaç de canviar la seva estructura i funció per adaptar-se o maladaptar-se a diverses condicions, com pot ser a un estímul nociceptiu perllongat en el cas del dolor crònic (184). Cada cop hi ha més articles publicats de neuroimatge cerebral i dolor, són estudis metodològicament complexos, que utilitzen tècniques diferents (electroencefalografia, tomografia per emissió de positrons, magnetoencefalografia, ressonància magnètica...), anàlisis estadístiques diverses i els resultats obtinguts també han estat dispars. La majoria estan realitzats en un petit nombre de casos i molts d'ells engloben en el mateix estudi diferents tipus de dolor, dificultant la interpretació dels resultats. El treball realitzat en aquesta tesi és el primer estudi realitzat en un nombre significatiu de participants (un total de 60 subjectes) i on es compara dolor agut i dolor crònic amb controls dins d'una mateixa etiologia de dolor, i que ens

ha permès diferenciar quines alteracions cerebrals es donen en el procés de transició del dolor agut al crònic.

Els primers estudis sobre les estructures cerebrals implicades en el processament de l'estímul nociceptiu eren estudis realitzats en dolor agut experimental/induït, i van permetre definir les àrees corticals i subcorticals que formen part de la coneguda *pain matrix*. Quan els avenços tecnològics han permès estudiar el dolor en viu i en poblacions amb dolor crònic s'ha vist que en el processament del senyal nociceptiu no només intervenien àrees cerebrals de la clàssica *pain matrix* sinó també altres estructures i àrees cerebrals. No obstant, en les metaanàlisis realitzades en els últims anys (55,62,63), no hi ha acord quant a les àrees o estructures implicades en el processament central del dolor doncs varien molt entre els diferents estudis. Aquestes discrepàncies s'han atribuït a diferències en la metodologia i en l'anàlisi estadística (55), però també, i fonamentalment, a que en l'experiència del dolor poden intervenir altres estructures cerebrals, que participen en altres funcions no relacionades pròpiament amb el processament de l'estímul nociceptiu (funcions de percepció, motores, cognitives, emocionals...), que podrien activar-se depenent del conjunt de circumstàncies particulars de cada individu (cognició, estat d'ànim, tipus de lesió, context, etc...), influïent en la percepció del dolor (6,54,59). En consonància amb la literatura, els nostres resultats apunten que efectivament en el processament del dolor clínic agut i crònic intervenen estructures fora de la clàssica "*pain matrix*". Per tant, l'alteració de certes àrees cerebrals en el dolor crònic i agut estarien reflectint no tant l'estímul nociceptiu sinó la repercussió emocional, cognitiva i física del dolor en la persona. Cada cop hi ha més evidència que aquestes regions cerebrals, que també inclourien les de la *pain matrix*, estarien implicades en diverses funcions i actuarien com una xarxa funcional que respondria davant d'estímuls rellevants, no només davant d'estímuls nociceptius (57,61,184). Donat que el dolor es comporta com un estímul rellevant per l'organisme, aquestes àrees cerebrals formarien part de xarxes atencionals més enllà de la *pain matrix* (184). Actualment, es considera que la sensació de dolor percebuda, no sorgiria de l'activació d'una o més àrees cerebrals específiques del dolor, sinó del flux i integració de la informació entre totes aquestes àrees (49), de manera que existiria un patró d'activació en les diferents estructures de la xarxa neural del dolor que constituïria, a mode de conjunt, el

substrat neural de la percepció del dolor. Per tant, els nostres resultats estarien corroborant diferents estructures cerebrals implicades en el processament del dolor, així com també la connectivitat anatòmica entre elles.

Diversos estudis han mostrat canvis en el volum de la substància grisa en pacients amb dolor, que afecten a diferents àrees cerebrals implicades en el processament nociceptiu. Aquests canvis en l'estructura cerebral s'han descrit en diferents tipus de dolor crònic, com en el dolor lumbar (237,238), fibromiàlgia (239), en la síndrome del colon irritable (240), trastorns temporomandibulars (241) i dolor pèlvic crònic (242), entre d'altres, el que fa pensar que aquestes alteracions estructurals estan més relacionades amb el dolor crònic en sí, que amb la causa del dolor (243). En la majoria dels estudis s'han descrit tant increments com decrements en el volum de la substància grisa, com hem trobat en el nostre treball. Si bé, la majoria dels estudis que fan referència a aquests canvis estructurals estan realitzats en pacients amb dolor crònic, en el nostre estudi, on s'han comparat pacients amb dolor agut i crònic amb controls, hem pogut objectivar que aquests canvis en la substància grisa ja s'inicien en la fase aguda de la malaltia i afecten tant a l'hemisferi dret com esquerre. Contràriament al que s'esperaria segons els postulats teòrics de la representació cerebral del dolor, on les vies nociceptives ascendents de camí cap a les estructures subcorticals i corticals creuen la línia mitja a nivell de la banya dorsal de la medul·la espinal i arriben a aquestes estructures per la banda contrària a l'estímul nociceptiu, els nostres resultats mostren una afectació bilateral o fins i tot ipsolateral respecte la localització del dolor en els hemicossos, troballa que també han reportat altres estudis (244,245). Aquest canvi de patró de l'impacte cerebral del dolor tant d'àrees bilaterals com ipsolaterals podria estar reflectint una reorganització i una neuroplasticitat durant els processos somatosensorials, que, com veurem, estarien íntimament lligats amb la durada del dolor.

Tot i que es desconeix la fisiopatologia d'aquestes alteracions en el dolor, si representen una simple disminució de la mida de les neurones o tenen lloc canvis en el flux sanguini o en el líquid intersticial, o bé hi ha mort neuronal o de les cèl·lules de la glia, disminució de la densitat de les dendrites o remodelació del procés neuronal (246–248), es creu que aquesta disminució en el volum de la substància grisa indica una disfunció d'aquestes àrees, i probablement

tradueix una disminució de la funcionalitat d'aquestes regions. Així doncs, en el dolor crònic estarien més disminuïdes àrees implicades en el processament del component somatosensorial (postcentral), i en la modulació cognitiva (àrees frontals) i emocional del dolor (escorça cingulada), potser per un sobreús d'aquestes àrees, mentre que en el dolor agut hi hauria més afectació del sistema límbic que intervindrien en la regulació d'emocions davant d'un estímul percebut com nociu i estressant. Tot i que diversos estudis han mostrat alteracions en el volum de la substància grisa en pacients amb dolor crònic (237,238,240,242,243,249–252), les àrees afectades per aquests canvis han estat diverses en el curs dels diferents treballs, probablement, la diferent etiologia del dolor crònic inclosa en els estudis, en pot ser la causa (246,253). Tot i la discrepància en els resultats, el que sembla clar en tots aquests estudis, és que en el dolor crònic tenen lloc canvis morfològics en el cervell, que no només afecten a les àrees relacionades amb la percepció del dolor (la denominada *pain matrix*), sinó que també s'han vist involucrades altres àrees que inicialment no es creia que intervinguessin en el processament de l'estímul nociceptiu (254).

La majoria d'estudis han estat realitzats en pacients amb dolor crònic comparats amb controls, però pocs comparen aguts, crònics i controls. El nostre estudi, ha mostrat que aquestes alteracions descrites en condicions de dolor crònic, ja tenen lloc en el dolor agut o de recent instauració, i probablement formen part dels canvis neuroplàstics que experimenta el cervell per adaptar-se o reaccionar davant del dolor. Estudis, com el de Teutsch (255), han mostrat increments en el volum de la substància grisa en les regions implicades en el processament de la informació nociceptiva, en el dolor induït experimentalment durant un període curt de temps (8 setmanes), i que desapareixen un cop cedeix l'estímul nociceptiu. Aquests canvis observats en el grup de dolor agut, que no presenten el grup control, indicarien que són canvis transitoris, el que reforçaria la hipòtesi que són canvis neuroplàstics del cervell a l'estímul nociceptiu. No obstant, alguns estudis han mostrat reversibilitat de les alteracions cerebrals en els pacients que tenien dolor crònic o de llarga evolució, quan s'ha aconseguit tractar el dolor de forma efectiva i mantinguda (244,256). Quan aquest dolor roman i no respon als tractaments podria acabar exercint lesions més perennes en aquestes estructures cerebrals.

Els nostres resultats mostren que en el dolor agut i crònic s'afecten àrees involucrades en les diferents dimensions del dolor, essent més extenses en el grup de dolor crònic que en el grup de dolor agut. A més, podem veure que les àrees afectades tenen una distribució diferent entre els dos grups de dolor. En el grup de dolor crònic la disminució del volum de substància grisa afecta més les regions frontotemporals bilaterals i l'ínsula, mentre que en els aguts està més afectada la regió temporal medial. També s'han mostrat increments en la substància grisa en els dos grups de dolor respecte als controls. En el grup de dolor crònic, afecten a la regió temporal inferior, medial i superior dreta, frontal superior dreta, parahipocàmpica dreta i precúneus esquerre. Algunes d'aquestes àrees, com la temporal medial i la parahipocàmpica, són àrees que estan disminuïdes en el grup de dolor agut, respecte a controls. Aquest fet podria indicar un major processament del component emocional del dolor en els pacients amb dolor crònic (254). El grup agut presenta augment del volum de la substància grisa, respecte als controls, en la circumvolució frontal superior esquerra, en la cua del nucli caudat dret en el lòbul temporal i en les circumvolucions frontal medial i orbital dretes. En aquest grup hi ha un increment en àrees de predomini frontals, que intervenen en el control cognitiu del dolor, el que podria indicar un major control en la planificació d'estratègies d'afrontament davant de l'estímul nociceptiu en els pacients amb dolor agut, de manera més efectiva i sense arribar a la sobresaturació observada en els pacients crònics. Això corroboraria les troballes d'alguns estudis que suggereixen que l'escorça prefrontal, sobretot la dorsolateral (àrees frontals medials i superiors) exerceixen un control inhibitor *top-down* sobre l'activitat de l'escorça orbitofrontal, que intervé en el processament de la informació emocional, limitant la magnitud del dolor percebut (82) en el cas dels pacients aguts. Les diferències observades entre els pacients amb dolor crònic i dolor agut (disminucions en la circumvolució precentral i frontal medial dretes, i increments en la circumvolució fusiforme dreta i en el precúneus) ens indiquen un menor control cognitiu sobre l'estímul nociu en els pacients amb dolor crònic, el que significaria menys habilitats cognitives per fer front al dolor i un menor control top-down, que podria conduir en un increment en la percepció del dolor i d'emocions negatives, i a una inhibició dels sistemes moduladors descendents. Aquests resultats són comparables amb els trobats a la literatura i diferents estudis de dolor crònic corroboren les nostres troballes (237,240,241,243,245). En general, sembla que en el dolor crònic hi ha increments de la

substància grisa en les regions cerebrals implicades en el component sensorial/nociceptiu, indicant un increment de la conducció nociceptiva; i una disminució en les regions cerebrals implicades en la modulació del dolor, indicant una disfunció dels sistemes moduladors del dolor (184).

Respecte al gruix cortical, el nostre estudi va mostrar un decrement del gruix cortical que era significatiu només en els crònics comparats amb els controls. De nou es va observar reducció en el gruix de la substància grisa cortical en diferents àrees d'ambdós hemisferis cerebrals, fonamentalment àrees frontals (orbitofrontal lateral bilateral, frontal superior bilateral, frontal medial caudal dreta, precentral dret, paracentral dret i la pars triangularis del gir frontal inferior esquerre), però també s'afectaren àrees parietals (precúneus bilateral, el gir parietal inferior bilateral i el supramarginal bilateral); i menys àrees temporals (fusiforme bilateral, el gir temporal superior bilateral i el temporal inferior esquerre). Si comparem els resultats del gruix cortical amb les del volum de la substància grisa, veiem que la majoria de les àrees coincideixen i amb un clar predomini d'àrees frontotemporals afectades, tot i que en l'anàlisi del gruix cortical hi ha també afectació d'àrees parietals que no s'observen en el *voxel-based morphometry*. Tots aquests resultats estan indicant la implicació d'una xarxa neural més extensa que la ja esmentada "pain matrix".

Els nostres resultats estarien d'acord amb la hipòtesi que la disminució del gruix cortical a nivell del precúneus i l'escorça parietal posterior, estructures implicades en l'atenció dirigida en relació a les característiques de l'estímul, podria indicar que el pacient és menys capaç de regular el procés atencional top-down, sent més susceptible a les demandes atencional bottom-up de l'estímul, incrementant-se així la percepció del dolor (253,257). En els pacients amb dolor crònic aquesta major connectivitat de baix a dalt (bottom-up), podria acabar saturant les estructures corticals, impactant-hi negativament i donant com a resultat la disminució de volum esmentada abans. Aquesta hipòtesi coincideix amb la d'altres autors que consideren que un dels mecanismes que podria explicar la disminució de volum de la substància grisa en un estat de percepció continu o persistent, associat a emocions negatives i estrès, podria ser l'atrofia per sobreús causada per agents inflamatoris i excitadors tòxics (237,258–260).

Resultats del volum talàmic

L'anàlisi del volum talàmic s'ha realitzat normalitzant-lo al volum intracraneal, donat que aquest paràmetre és variable entre els diferents pacients. No obstant, en l'estudi estadístic del volum intracraneal, no es trobaren diferències estadísticament significatives entre els tres grups d'estudi.

En el nostre treball hem objectivat una disminució significativa del volum talàmic en els dos grups de dolor, respecte al grup control. L'anàlisi post hoc va mostrar que les diferències de volum en el tàlem esquerre tenien lloc entre el grup agut i control, mentre que en el tàlem dret eren entre el grup agut respecte control, i crònics versus controls. No obstant, no es trobaren diferències significatives entre els dos grups de dolor. Els nostres resultats coincideixen amb els referits a la literatura, on s'ha descrit alteracions en el volum del tàlem en diferents condicions de dolor crònic (237,244,245,261,262).

Un dels aspectes més importants del tàlem és la seva connectivitat recíproca amb l'escorça cerebral, formant part de la xarxa que modula la informació nociceptiva ascendent (5,86). Les neurones corticals que projecten cap el tàlem (neurones corticotalàmiques), exerceixen una influència excitadora o inhibidora sobre les neurones del tàlem. De manera, que les respostes sensorials de les neurones talàmiques són el resultat de les interaccions dinàmiques entre les vies ascendents procedents de la medulla espinal, i les descendents procedents de les àrees corticals (89). Donada la forta implicació del tàlem en el processament nociceptiu, la disminució del seu volum que només hem observat en el tàlem dels pacients aguts i crònics (en aquests pacients només del tàlem dret) pot suggerir una disfunció o reorganització talàmica, que comportaria un desequilibri entre les influències excitadores i inhibidores en el circuit talamocortical, resultant en la percepció persistent de dolor (262).

Resultats en connectivitat estructural

L'afectació dels tractes de la substància blanca pot interrompre la transmissió d'informació entre les diverses regions cerebrals (corticals i subcorticals) connectades per aquests tractes, i

poden repercutir en diversos dominis funcionals (263). Els nostres resultats referents a l'anisotropia fraccional mostren diferències estadísticament significatives entre el grup de dolor crònic i controls, i entre aguts i controls, sense trobar-se diferències entre els dos grups de dolor. Els tractes de substància blanca afectats inclouen: cos callós, fascicle frontoccipital inferior, fascicle longitudinal inferior, corona radiada i cingulat posterior, afectant tant fibres d'associació, de projecció com comissurals.

En el cas dels pacients crònics l'afectació era més generalitzada que en els pacients aguts. La major afectació de la integritat de substància blanca del cos callós observat tant en el crònics com en els aguts podria reflectir el truncament entre els dos hemisferis tant a nivell frontal com en àrees més posteriors, i probablement podria explicar els patrons d'alteració de la substància grisa a nivell bilateral i ipsolateral. A la literatura s'han descrit activacions bilaterals de l'amígdala i hipocamp davant l'aplicació d'un estímul nociceptiu unilateral. Atès que són estructures que intervenen en el processament emocional, es considera que probablement aquesta activació bilateral és deguda al paper modulador depenent del context que aquestes àrees tenen en la percepció del dolor, on seria més important el context en que té lloc l'estímul que no pas la localització del mateix (226). Potser si hi ha un major processament emocional i cognitiu que sensorial, podria ser més rellevant el context en que té lloc i altres variables d'aquest tipus que no pas les característiques del dolor. Malauradament, no s'han descrit aquest tipus d'activació no lateralitzada en altres àrees cerebrals.

Les anormalitats microestructurals de substància blanca observades en els pacients aguts signifiquen que hi podria haver una alteració en la connectivitat anatòmica entre les regions precentrals i postcentrals bilaterals, entre els lòbuls parietals, temporals i occipitals dels dos hemisferis, entre les regions prefrontals orbitofrontal i dorsolateral i el gir temporal superior, mig i inferior, fusiforme, gir lingual i entre l'escorça occipital dorsolateral, cúneus i el gir parahipocàmpic (fins a l'amígdala i l'hipocamp). Amb l'alteració d'aquestes estructures pot alterar-se el processament somatosensorial de l'estímul nociceptiu, així com la resposta motora, emocional i cognitiva davant d'ell, podent-se alterar la percepció de l'estímul i l'atenció davant d'ell, la planificació i la funció executiva de la resposta davant d'un estímul nociu.

En el grup de dolor crònic, comparat amb controls, presenten una reducció de l'anisotropia fraccional més generalitzada, on les diferències més marcades es trobaven a nivell de la corona radiada (cos callós frontal) i del cingulat posterior. L'afectació de la corona radiada que conté les radiacions talàmiques, pot afectar la connectivitat tàlamocortical i alterar el sistema modulador descendent, podent facilitar la percepció del dolor. En el grup de dolor crònic hi ha més afectació en la connectivitat estructural de les regions frontals (àrees cognitives i executives) i del *cingulum* que és una via d'associació important que connecta l'escorça prefrontal orbitofrontal amb l'escorça temporal i parahipocàmpica, i forma part del sistema límbic, essent un dels principals centres de processament de la dimensió cognitiva i dels aspectes emocionals relacionats amb el dolor. L'afectació d'aquests tractes pot comportar una alteració en la modulació cognitiva de l'impacte de l'estímul dolorós en la conducta i estat emocional del pacient (alteració del control *top-down*) (78).

Tot i que no s'han trobat diferències estadísticament significatives en les alteracions en els tractes de la substància blanca entre aguts i crònics, sembla que en el grup de dolor agut, els tractes més afectats corresponguin a àrees més implicades en el processament discriminatiu del dolor i àrees temporals i occipitals, més implicades en l'atenció i en l'aspecte emocional i en la memòria del dolor; mentre que en el grup de dolor crònic hi ha més afectació dels tractes que impliquen estructures més involucrades en el control cognitiu del dolor i en el sistema modulador descendent, així com en el component emocional del dolor. Els resultats d'aquest estudi coincideixen amb els trobats en les fonts bibliogràfiques (264–267).

Si comparem els resultats del DTI amb els de la substància grisa, veiem que l'afectació dels tractes de la substància blanca té lloc en aquelles fibres que connecten gran part de les àrees que mostren alteracions en la substància grisa. En els pacients tant amb dolor crònic com amb dolor agut, l'afectació del fascicle longitudinal inferior, el frontoccipital inferior i del cos callós denoten un patró molt similar entre els dos grups de dolor, si bé en el cas dels crònics l'afectació seria més gran. Així doncs, en el cas dels pacients amb dolor agut, l'afectació del fascicle longitudinal inferior indicaria una alteració en la connectivitat de les àrees corticals que presenten una disminució del volum de la substància grisa, el que podria explicar una menor funció d'aquestes àrees, implicades més en processos emocionals i en l'avaluació sensorial de

l'estímul; mentre que en els crònics aquesta afectació podria estar reflectint un major desgast, com a conseqüència de la persistència de l'estímul nociceptiu. L'afectació del fascicle frontooccipital inferior indicaria una alteració de la connectivitat entre les àrees frontals –que mostren un increment de volum en els pacients aguts–, amb les regions occipitals més posteriors i inferiors. De nou en els pacients crònics aquesta la disminució de la connectivitat estaria mostrant poca eficiència de comunicació entre àrees ja més malmeses. L'afectació de la part més central i posterior del cos callós implicaria una alteració en la connectivitat de les àrees somatosensorial bilaterals i àrees d'associació parietal i occipital, i era molt més similar entre els dos grups de pacients. Amb aquest anàlisi del DTI no podem saber en quin sentit de les fibres, ni si les connexions afectades són inhibidores o excitadores, però ens permet afirmar que en el dolor agut hi ha una alteració de la connectivitat entre les àrees que presenten alteracions en el volum de la substància grisa; i que aquest patró difereix de l'observat en els pacients amb dolor crònic, on l'afectació més extensa del cos callós condueix a una alteració en la connectivitat anatòmica d'un ventall més ampli d'estructures tan corticals com subcorticals, podent afectar la connectivitat tàlamocortical i al control modulador descendent (control top-down), resultats que també podria anar en consonància amb la disminució del volum del tàlem.

Relació entre els resultats de la neuroimatge i les variables clíniques

En aquest estudi no només hem volgut veure quins canvis cerebrals tenen lloc com a conseqüència del dolor, i les diferències en el patró d'afectació en la fase aguda respecte a la fase crònica de la malaltia, sinó que també hem volgut veure si s'estableix alguna relació entre les diferents variables clíniques, com la intensitat, durada i característiques del dolor, i les variables psicopatològiques (ansietat i depressió) amb aquests canvis estructurals objectivats en les diferents tècniques de neuroimatge (objectiu secundari del treball).

Quant al volum del tàlem, s'ha vist una reducció en el volum dels dos tàlems en els pacients amb dolor (tant agut com crònic) comparat amb els controls, sent aquesta reducció més important en el tàlem dret que en l'esquerre, sense trobar-se diferències estadísticament significatives entre els dos grups de dolor. S'ha analitzat si aquesta reducció en el volum dels

tàlem tenia relació amb el costat de l'hemicòs afectat pel dolor, però l'anàlisi estadística no ha mostrat diferències significatives, fins i tot eliminant els tres pacients esquerrans que hi havia a la mostra. Aquest fet podria contradir-se amb el fet que les vies nociceptives ascendents de camí cap a les estructures subcorticals i corticals creuen la línia mitja a nivell de la banya dorsal de la medulla espinal i arriben a aquestes estructures per la banda contrària a l'estímul nociceptiu, però en estudis de RM funcional en resting-state s'ha observat activació dels dos tàlems, el que podria explicar-se per la gran connectivitat anatòmica d'aquesta estructura amb diverses àrees corticals i subcorticals, que l'involucren en diverses xarxes funcionals implicades en processos emocionals i cognitius, no purament somatosensorials (42).

En relacionar les variables clíniques de gènere, edat, intensitat (EVA), durada del dolor, simptomatologia i exploració neurològica i l'ansietat (puntuacions STAI) i depressió (puntuacions BDI), amb el volum del tàlem, no s'ha trobat cap relació. Donat que hi havien diferències significatives en la simptomatologia depressiva entre els grups d'estudi que podien entorbolir els resultats (268,269), es van realitzar correlacions parcials controlant la simptomatologia depressiva, trobant-se correlacions negatives significatives entre el volum del tàlem esquerre i la durada del dolor només en els pacients amb dolor crònic, però no en els pacients amb dolor agut. En l'estudi de Apkarian sobre dolor lumbar crònic, també troba una relació negativa entre el volum del tàlem dret i la durada del dolor (237), però en canvi altres estudis com el de Moayedi, troba una correlació positiva entre el volum del tàlem sensorial (nucli posterior esquerre, ventrolateral esquerre i el nucli medial ventroposterior bilateral) i la durada del dolor en el trastorn temporomandibular (a més durada, més volum del tàlem). El nostre estudi no tenia prou resolució per a poder analitzar els diferents nuclis dels tàlem (241).

També s'ha correlacionat el volum de la substància grisa, mesurada amb *voxel-based morphometry*, amb la intensitat i durada del dolor. Per aquesta anàlisi, s'han exclòs els pacients esquerrans. Només s'han trobat correlacions negatives entre la intensitat del dolor i el volum de la substància grisa en àrees que estan involucrades en la modulació emocional i cognitiva del dolor, una disfunció de les mateixes podria facilitar la percepció del dolor (precúneus esquerre, gir frontal superior esquerre, gir frontal medial esquerre, gir parahipocàmpic dret i regió

precentral dreta). Altres estudis corroboren aquestes troballes, sobretot a nivell del còrtex prefrontal (238,242).

Les àrees que van mostrar relacions negatives amb els símptomes ansiosos-depressius eren majoritàriament fronto-parietals. L'àrea precentral dreta és una de les àrees que disminueix en volum en pacients amb trastorns depressius, i es creu podria ser la responsable d'un menor control cognitiu de les emocions (270). La disminució de volum en les regions d'associació parietal implicades en l'avaluació de l'estímul, i en l'atenció voluntària cap a ell podria relacionar-se amb un menor control emocional i per tant, major presència de malestar psíquic.

En resum, els resultats finals d'aquesta tesi confirmen la hipòtesi de què la persistència de l'estímul nociu impacta de manera negativa sobre determinades estructures cerebrals que interfereixen en la modulació *top-down* de l'estímul i el que veiem no és només la percepció del dolor sinó la repercussió afectiva, emocional i conductual d'aquest. L'impacte és diferent si l'estímul és transitori, on les alteracions que s'observen són de caire més emocional i somatosensorial, mentre que si l'estímul perdura en el temps el que observem és una afectació més cognitiva que correspondria a la disminució de les estratègies d'afrontament i al poc control de les respostes emocionals, veient-se afectada aquesta modulació de dalt cap a baix.

LIMITACIONS

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

7

7. LIMITACIONS

1. La mida de la mostra del nostre treball és petita, donada la complexitat del cervell, tot i que és més gran que la de molts estudis publicats en aquest camp. Probablement una mostra més àmplia ens permetria mostrar de forma més significativa les diferències entre dolor agut i crònic.

2. No s'han inclòs com a covariables l'edat i el sexe en l'anàlisi de les dades de la neuroimatge. No obstant, la mostra era homogènia quant a gènere, el que no implicava necessàriament la seva inclusió.

3. Vam trobar diferències estadísticament significatives en l'edat entre els tres grups d'estudi, on els controls eren més joves que els pacients amb dolor crònic. Tanmateix, no considerem que aquesta diferència sigui rellevant, doncs tots els pacients de la mostra es trobaven dintre del rang establert en l'estudi.

4. El rang d'edat escollit per la mostra (entre 65-85 anys) pot incloure massa variabilitat, en una etapa de la vida on ja tenen lloc molts canvis cerebrals de manera fisiològica. Aquest fet és difícil de solucionar doncs la neuràlgia postherpètica és molt més prevalent i incapacitant entre la població d'edat avançada.

5. Els subjectes estudiats, inclosos els controls, presentaven altres comorbiditats. A més del dolor per HZ o NPH, podien presentar altres malalties cròniques (cardiopaties, hipertensió arterial, diabetis...), en les que també s'estan descrivint últimament alteracions cerebrals (271–273), i que també podrien influir en les respostes conductuals en front del dolor (274). Però aquest factor influeix de la mateixa manera en tots els grups.

6. No s'ha suspès les medicacions analgèsiques que poden produir alteracions cerebrals, doncs no es va considerar ètic retirar aquestes medicacions en pacients amb dolor intens, que havien estat derivats a la Unitat del Dolor per mal control del dolor.

CONCLUSIONS

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

8

8. CONCLUSIONS

Les alteracions cerebrals objectivades en aquest estudi recolzen la hipòtesi que el dolor no és un trastorn estàtic amb una fisiopatologia localitzada únicament a la perifèria, sinó que es tracta d'un quadre clínic altament plàstic, amb canvis dinàmics anatòmics en el sistema nerviós com a conseqüència d'una noxa, que afecta a múltiples àrees cerebrals corticals i subcorticals implicades en el processament del dolor, i que serien les responsables de la diferent simptomatologia acompanyant que presenten aquests pacients.

Les principals conclusions d'aquest treball són:

1. Els pacients amb dolor agut i crònic presenten alteracions cerebrals en el volum de la substància grisa, gruix cortical, volum talàmic, i en la connectivitat estructural respecte subjectes sense dolor.
2. Aquestes alteracions són més extenses i més evidents en els pacients amb dolor crònic respecte als pacients amb dolor agut.
3. Les alteracions cerebrals no només afecten a estructures corticals i subcorticals que intervenen en el processament central de l'estímul nociceptiu (la denominada *pain matrix*), sinó que impliquen altres estructures que intervenen en la modulació cognitiva i emocional del dolor.
4. En els pacients amb dolor agut hi ha una major afectació d'estructures que intervenen en l'avaluació somatosensorial de l'estímul nociceptiu, amb un major control *top-down* en el processament del dolor.
5. En els pacients amb dolor crònic, s'observa un major processament cognitiu, emocional i de la modulació endògena del dolor; el que suggeriria un major control *bottom-up*.
6. La relació dels canvis estructurals amb la durada i intensitat del dolor, així com un augment de l'ansietat i depressió explicarien les alteracions psicopatològiques que presenten els pacients amb dolor crònic.

7. Els resultats suggereixen que els pacients amb dolor agut mostren canvis neuroplàstics cerebrals adaptatius davant un estímul nociceptiu, mentre que en els pacients amb dolor crònic veuríem les conseqüències cerebrals d'un estímul nociu persistent.

FUTURES LÍNIES DE RECERCA

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

9

9. FUTURES LÍNIES DE RECERCA.

1. Avaluar, mitjançant les diferents tècniques de ressonància magnètica, l'evolució de les alteracions cerebrals objectivades en aquest estudi, en relació a la intensitat, durada i evolució del dolor:

a) Estudiar de nou els pacients amb dolor agut per herpes zòster que han curat, per objectivar si les lesions són reversibles.

b) Estudiar els pacients amb dolor agut que han cronificat, per valorar si tenen lloc canvis en les alteracions cerebrals respecte als de la fase aguda de la malaltia.

c) Avaluar els pacients amb neuràlgia postherpètica que presenten un millor control del dolor, per objectivar si hi ha canvis en les imatges cerebrals.

2. Estudiar el tàlem. L'estudi realitzat no tenia prou resolució com per analitzar els diferents nuclis talàmics. Donat que el tàlem té un paper important en el dolor, i els diferents nuclis participen en diverses funcions, seria interessant veure quins nuclis s'alteren en el dolor agut i crònic.

3. Estudi de la connectivitat funcional mitjançant la ressonància magnètica funcional en resting-state, per analitzar si tenen lloc alteracions en les xarxes de connectivitat funcional intrínseca (*default mode network*) en el procés de transició del dolor agut al dolor crònic.

3. Estudi espectroscòpic, per avaluar els canvis en el metabolisme cerebral que també s'ha descrit en pacients amb dolor i observar si es corresponen amb les alteracions cerebrals objectivades de la substància grisa, tàlem, substància blanca i de la connectivitat funcional.

4. Continuar estudiant les alteracions cerebrals en pacients amb HZ i NPH, per poder ampliar la mostra i obtenir resultats més significatius.

BIBLIOGRAFIA

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

10

10. BIBLIOGRAFIA

1. Merskey H, Bogduk (Eds) N. IASP Task Force on taxonomy: Classification of Chronic Pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. 2 ed. Merskey H, Bogduk N, editors. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Treede R-D, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain*. 1999 Feb;79(2-3):105–11.
3. Price DD. Psychological and Neural Mechanisms of the Affective Dimension of Pain. *Science* (80-). 2000 Jun 9;288(5472):1769–72.
4. Loeser JD. Pain as a disease. In: Cervero F, TS J, editors. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier; 2006. p. 11–20.
5. Ab Aziz CB, Ahmad AH. The role of the thalamus in modulating pain. *Malays J Med Sci*. 2006 Jul;13(2):11–8.
6. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):377–91.
7. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol*. 2009;87:81–97.
8. Català E, Reig E, Artés M, Aliaga L, López JS, Segú JL. Prevalence of pain in the Spanish population: Telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain*. 2002;6(2):133–40.
9. Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain*. 1998;77(3):231–9.
10. Schaible H-G, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Aug;389(4):237–43.
11. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2011 Oct;152(10):2204–5.
12. Treede R, Jensen T, JN C, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–5.
13. IASP Subcommittee. Pain terms a current list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1986 Jan;24:S215–21.
14. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2011 Mar;152(3 Suppl):S74–83.
15. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2010 Aug;9(8):807–19.
16. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009 Jan;32:1–32.

17. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2006 Nov 1;7(11):873–81.
18. Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*. Elsevier B.V. and ECNP; 2012 Feb;22(2):81–91.
19. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2013 Nov;154(11):2249–61.
20. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010 Sep;150(3):573–81.
21. Moulin D, Boulanger A, Clark A, Clark H, Dao T, Finley G, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society/La prise en charge pharmacologique de la douleur neuropathique chronique : une déclaration de consensus révisée de la Société canadienne de. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328–35.
22. Mailis A, Taenzer P. Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: Spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Res Manag*. 2012;17(3):150–8.
23. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113–e88.
24. Gilden D, Mahalingam R, Nagel M a, Pugazhenthii S, Cohrs RJ. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Aug;37(5):441–63.
25. Haanpää M. Acute herpes zoster pain. In: Cervero F, Jensen T, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2006. p. 653–9.
26. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, et al. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ*. Unite de recherche en sante des populations, Centre hospitalier affilié universitaire de Quebec, Quebec, Que.; 2010;182(16):1731–6.
27. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *NeurolClin*. 2008;26(0733-8619 (Print)):675–97, viii.
28. Pickering G, Leplege A. Herpes zoster pain, postherpetic neuralgia, and quality of life in the elderly. *Pain Pract*. 2011;11(4):397–402.
29. Petersen KL, Rowbotham MC. Natural history of sensory function after herpes zoster. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2010 Jul;150(1):83–92.
30. Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain*. 2007 Mar;128(1-2):148–56.
31. Opstelten W, Zuithoff NP a, van Essen G a, van Loon AM, van Wijck AJM, Kalkman CJ, et al. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: prospective prognostic study. *Pain*. 2007 Nov;132 Suppl :S52–9.

32. Weinke T, Edte A, Schmitt S, Lukas K. Impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on patients' quality of life: A patient-reported outcomes survey. *J Public Health (Bangkok)*. 2010;18(4):367–74.
33. Lukas K, Edte A, Bertrand I. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality of life: patient-reported outcomes in six European countries. *Z Gesundh Wiss*. 2012 Aug;20(4):441–51.
34. Conliffe TD, Dholakia M, Broyer Z. Herpes zoster radiculopathy treated with fluoroscopically-guided selective nerve root injection. *Pain Physician*. 2009;12(5):851–3.
35. Niv D, Maltsman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: the never-ending challenge. *Pain Pract*. 2005 Dec;5(4):327–40.
36. Petersen KL, Rice FL, Farhadi M, Reda H, Rowbotham MC. Natural history of cutaneous innervation following herpes zoster. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2010 Jul;150(1):75–82.
37. Melzack R, Wall P. Pain mechanisms:A new theory. *Science (80-)*. 1965;150:971–9.
38. Van Wijck AJM, Wallace M, Melkhail N, Van Kleef M. Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia. *Pain Pract*. 2011;11(1):88–97.
39. Philip A, Thakur R. Post herpetic neuralgia. *J Palliat Med*. 2011 Jun;14(6):765–73.
40. Geha PY, Baliki MN, Chialvo DR, Harden RN, Paice J a, Apkarian a V. Brain activity for spontaneous pain of postherpetic neuralgia and its modulation by lidocaine patch therapy. *Pain*. 2007 Mar;128(1-2):88–100.
41. Geha PY, Baliki MN, Wang X, Harden RN, Paice JA, Apkarian A V. Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. *Pain*. 2008;138(3):641–56.
42. Liu J, Hao Y, Du M, Wang X, Zhang J, Manor B, et al. Quantitative cerebral blood flow mapping and functional connectivity of postherpetic neuralgia pain: a perfusion fMRI study. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2013 Jan;154(1):110–8.
43. Zhang Y, Liu J, Li L, Du M, Fang W, Wang D, et al. A study on small-world brain functional networks altered by postherpetic neuralgia. *Magn Reson Imaging*. Elsevier Inc.; 2014 May;32(4):359–65.
44. Ferrante FM, VadeBoncouer TR. Postoperative pain management. Ferrante FM, VadeBoncouer TR, editors. Churchill Livingstone; 1993.
45. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*. 2007 Aug 2;55(3):353–64.
46. Otermin P. Mecanismos y vías de transmisión del dolor. *Manual de tratamiento del dolor (2ªed)* Català E (ed) Publicaciones Permanyer. 2008. p. 1–18.
47. Pozo Gavilán M. Fisiopatología del dolor neuropático. In: Gálvez mateos R, editor. *Manual práctico del dolor neuropático*. Barcelona: Elsevier España; 2010. p. 15–33.
48. Brooks J, Tracey I. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*. 2005 Jul;207(1):19–33.

49. Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol.* 2005 Aug;15(4):478–87.
50. Mason P. Descending pain modulation as a component of homeostasis. In: Cervero F, Jensen T, editors. *Handbook of clinical neurology.* Elsevier B.V.; 2006. p. 211–8.
51. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Review series Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3779–87.
52. Pertovaara A, Almeida A. Descending Inhibitory Systems. Cervero F, TS J, editors. *Clin Neurol.* Elsevier B.V.; 2006;81:179–92.
53. Uhelski ML, Davis MA, Fuchs PN. Pain affect in the absence of pain sensation: evidence of asomaesthesia after somatosensory cortex lesions in the rat. *Pain.* 2012 Apr;153(4):885–92.
54. Farmer M a, Baliki MN, Apkarian a V. A dynamic network perspective of chronic pain. *Neurosci Lett.* Elsevier Ireland Ltd; 2012 Jun 29;520(2):197–203.
55. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain.* 2005 Aug;9(4):463–84.
56. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Pract.* Blackwell Publishing Ltd.; 2005 Jun 1;5(2):85–94.
57. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol.* 2011 Jan;93(1):111–24.
58. Casey KL, Tran TD. Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. *Handbook of clinical neurology.* 2006. p. 159–77.
59. Tracey I. Imaging pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):32–9.
60. Iannetti GD, Mouraux A. From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp brain Res.* Springer-Verlag; 2010 Aug 1;205(1):1–12.
61. Haggard P, Iannetti GD, Longo MR. Spatial sensory organization and body representation in pain perception. *Curr Biol.* Elsevier Ltd; 2013 Feb 18;23(4):R164–76.
62. Friebel U, Eickhoff SB, Lotze M. Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage.* 2011 Oct 15;58(4):1070–80.
63. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin.* 2000 Oct;30(5):263–88.
64. Borsook D, Becerra LR. Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics. *Mol Pain.* BioMed Central Ltd; 2006 Jan 18;2(1):30.
65. Schweinhardt P, Bushnell MC. Pain imaging in health and disease--how far have we come? *J Clin Invest.* American Society for Clinical Investigation; 2010 Nov 1;120(11):3788–97.

66. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Ganong's Review of Medical Physiology, 23rd Edition. McGraw-Hill; 2009.
67. Vierck CJ, Whitsel BL, Favorov O V, Brown AW, Tommerdahl M. Role of primary somatosensory cortex in the coding of pain. *Pain*. 2013 Mar;154(3):334–44.
68. Valentini E, Hu L, Chakrabarti B, Hu Y, Aglioti SM, Iannetti GD. The primary somatosensory cortex largely contributes to the early part of the cortical response elicited by nociceptive stimuli. *Neuroimage*. 2012 Jan 16;59(2):1571–81.
69. Shackman AJ, Salomons T V, Slagter HA, Fox AS, Winter JJ, Davidson RJ. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2011 Mar 18;12(3):154–67.
70. Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. *Pain*. 2000;85(3):359–74.
71. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014 Jan 1;137(Pt 1):12–32.
72. Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol*. 2002 Apr;12(2):195–204.
73. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. Elsevier Inc.; 2009 Sep;47(3):987–94.
74. Villemure C, Bushnell MC. Mood influences supraspinal pain processing separately from attention. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2009 Jan 21;29(3):705–15.
75. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun;4(6):215–22.
76. Zhuo M. Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Mol Pain*. 2007 Jan;3:14.
77. Nielsen FA, Balslev D, Hansen LK. Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components. *Neuroimage*. 2005 Sep;27(3):520–32.
78. Wiech K, Jbabdi S, Lin CS, Andersson J, Tracey I. Differential structural and resting state connectivity between insular subdivisions and other pain-related brain regions. *Pain*. 2014 Jul 15;155(10):2047–55.
79. Salzman CD, Fusi S. Emotion, cognition, and mental state representation in amygdala and prefrontal cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2010 Jan;33:173–202.
80. Kong J, Jensen K, Loiotile R, Cheetham A, Wey H-Y, Tan Y, et al. Functional connectivity of the frontoparietal network predicts cognitive modulation of pain. *Pain*. 2013 Mar;154(3):459–67.
81. Valet M, Sprenger T, Boecker H, Willloch F, Rummeny E, Conrad B, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*. 2004 Jun;109(3):399–408.
82. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003 May 1;126(5):1079–91.

83. Nathaniel-James D. The Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex: Evidence from the Effects of Contextual Constraint in a Sentence Completion Task. *Neuroimage*. 2002 Aug;16(4):1094–102.
84. Mobbs D, Lau HC, Jones OD, Frith CD. Law, responsibility, and the brain. *PLoS Biol. Public Library of Science*; 2007 Apr;5(4):e103.
85. Cauda F, Sacco K, D'Agata F, Duca S, Cocito D, Geminiani G, et al. Low-Frequency BOLD Fluctuations Demonstrate Altered Thalamocortical Connectivity in Diabetic Neuropathic Pain. *BMC Neurosci*. 2009;10:138.
86. Yen C-T, Lu P-L. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan. Elsevier Taiwan LLC*; 2013 Jun;51(2):73–80.
87. Youell P, Wise R, Bentley D, Dickinson M, King T, Tracey I, et al. Lateralisation of nociceptive processing in the human brain: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2004;23(3):1068–77.
88. Shyu B-C, Lin C-Y, Sun J-J, Chen S-L, Chang C. BOLD response to direct thalamic stimulation reveals a functional connection between the medial thalamus and the anterior cingulate cortex in the rat. *Magn Reson Med. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company*; 2004 Jul 1;52(1):47–55.
89. Alitto HJ, Usrey WM. Corticothalamic feedback and sensory processing. *Curr Opin Neurobiol*. 2003 Aug;13(4):440–5.
90. Phelps E a, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 2005 Oct 20;48(2):175–87.
91. Rouwette T, Vanelderen P, Roubos EW, Kozicz T, Vissers K. The amygdala, a relay station for switching on and off pain. *Eur J Pain*. 2012 Jul;16(6):782–92.
92. Hadjipavlou G, Dunckley P, Behrens TE, Tracey I. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):169–78.
93. Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia - insights gained through human functional imaging. *Mol Pain. BioMed Central*; 2010;6:27.
94. Borsook D, Sava S, Becerra L. The pain imaging revolution: advancing pain into the 21st century. *Neuroscientist. SAGE Publications*; 2010 Apr 1;16(2):171–85.
95. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. 1995 Jan;60(1):3–38.
96. Neugebauer V. Subcortical processing of nociceptive information: basal ganglia and amygdala. In: Cervero F, Jensen T, editors. *Handbook of clinical neurology. Elsevier B.V.*; 2006. p. 141–58.
97. Herrero M-T, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*. 2002 Aug;18(8):386–404.
98. Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*. 1997;7(2):157–63.

99. Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol*. Elsevier B.V.; 2010 Aug;20(8):519–34.
100. Honey C, Thivierge J, Sporns O. Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage*. 2010;52(3):766–76.
101. Wang Z, Dai Z, Gong G, Zhou C, He Y. Understanding Structural-Functional Relationships in the Human Brain: A Large-Scale Network Perspective. *Neurosci*. SAGE Publications; 2014 Jun 24;1-16.
102. Proal E, Álvarez-segura M, Iglesia-vayá M De, Martí-bonmatí L, Castellanos FX. Actividad funcional cerebral en estado de reposo : redes en conexión. 2011;52(Supl X):1–8.
103. Stephan KE, Tittgemeyer M, Knösche TR, Moran RJ, Friston KJ. Tractography-based priors for dynamic causal models. *Neuroimage*. 2009;47(4):1628–38.
104. Hampson M, Driesen N, Skudlarski P, Gore J, Constable R. Brain connectivity related to working memory performance. *J Neurosci*. 2006;26:13338–43.
105. Van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci*. 2009;29(23):7619–24.
106. Van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *J Neurophysiol*. 2010;103(1):297–321.
107. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2008 Feb 6;28(6):1398–403.
108. Cauda F, Sacco K, Duca S, Cocito D, D'Agata F, Geminiani GC, et al. Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *PLoS One*. 2009;4(2):e4542.
109. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2010;62(8):2545–55.
110. Weissman-Fogel I, Moayed M, Tenenbaum HC, Goldberg MB, Freeman B V, Davis KD. Abnormal cortical activity in patients with temporomandibular disorder evoked by cognitive and emotional tasks. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2011 Mar;152(2):384–96.
111. Markov NT, Ercsey-Ravasz M, Van Essen DC, Knoblauch K, Toroczkai Z, Kennedy H. Cortical high-density counterstream architectures. *Science*. 2013 Nov 1;342(6158):1238406.
112. Park H-J, Friston K. Structural and Functional Brain Networks: From Connections to Cognition. *Science* (80-). 2013;342:1238411.
113. Meunier D, Lambiotte R, Bullmore ET. Modular and hierarchically modular organization of brain networks. *Front Neurosci*. Frontiers; 2010 Jan 8;4:200.
114. Van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-Club Organization of the Human Connectome. *J Neurosci*. 2011;31(44):15775–86.

115. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2009;29(6):1860–73.
116. Rosazza C, Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol Sci*. 2011;32(5):773–85.
117. Baria AT, Baliki MN, Parrish T, Apkarian AV. Anatomical and functional assemblies of brain BOLD oscillations. *J Neurosci*. Society for Neuroscience; 2011 May 25;31(21):7910–9.
118. Dutta A, McKie S, Deakin JFW. Resting state networks in major depressive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014 Dec 13;224(3):139–51.
119. Veer IM, Beckmann CF, van Tol M-J, Ferrarini L, Milles J, Veltman DJ, et al. Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front Syst Neurosci*. Frontiers; 2010 Jan 20;4:41.
120. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. National Academy of Sciences; 2001 Jan 16;98(2):676–82.
121. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. Blackwell Publishing Inc; 2008 Mar 1;1124(1):1–38.
122. Nekovarova T, Yamamotova A, Vales K, Stuchlik A, Fricova J, Rokyta R. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front Behav Neurosci*. 2014 Jan;8:99.
123. Alstott J, Breakspear M, Hagmann P. Modeling the impact of lesions in the human brain. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(6):e1000408.
124. Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 10;106(6):2035–40.
125. Hagmann P, Kurant M, Gigandet X, Meuli R, Honey C, Wedeen V, et al. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS Biol*. 2008;6(7):e159.
126. Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci*. 2008 Aug;12(8):306–13.
127. Leknes S, Berna C, Lee M, Snyder G, Biele G, Tracey I. The importance of context: When relative relief renders pain pleasant. *Pain*. 2013;154:402–10.
128. Lobanov O V, Quevedo AS, Hadsel MS, Kraft R a, Coghill RC. Frontoparietal mechanisms supporting attention to location and intensity of painful stimuli. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2013 Sep;154(9):1758–68.
129. Van Damme S, Legrain V, Vogt J, Crombez G. Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Feb;34(2):204–13.
130. Legrain V, Mancini F, Sambo CF, Torta DM, Ronga I, Valentini E. Cognitive aspects of nociception and pain: bridging neurophysiology with cognitive psychology. *Neurophysiol Clin*. 2012 Oct;42(5):325–36.

131. Crombez G, Van Damme S, Eccleston C. Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain*. 2005 Jul;116(1-2):4–7.
132. Van Damme S, Crombez G, Eccleston C. The anticipation of pain modulates spatial attention: Evidence for pain-specificity in high-pain catastrophizers. *Pain*. 2004;111(3):392–9.
133. Moseley GL, Nicholas MK, Hodges PW. Does anticipation of back pain predispose to back trouble? *Brain*. 2004;127(10):2339–47.
134. Fairhurst M, Wiech K, Dunckley P, Tracey I. Anticipatory brainstem activity predicts neural processing of pain in humans. *Pain*. 2007;128(1-2):101–10.
135. Bingel U, Tracey I, Wiech K. Neuroimaging as a tool to investigate how cognitive factors influence analgesic drug outcomes. *Neurosci Lett*. 2012 Jun 29;520(2):149–55.
136. Atlas LY, Wager TD. How expectations shape pain. *Neurosci Lett*. 2012 Jun 29;520(2):140–8.
137. Wager T, Rilling J, Smith E, Sokolik A, Casey K, Davidson R, et al. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* (80-). 2004;303:1162–7.
138. Karos K, Meulders A, Vlaeyen JWS. Threatening Social Context Facilitates Pain-Related Fear Learning. *J Pain*. 2014 Dec 13;16(3):214–25.
139. Peeters PAM, Vlaeyen JWS. Feeling more pain, yet showing less: the influence of social threat on pain. *J Pain*. 2011 Dec;12(12):1255–61.
140. Krahé C, Springer A, Weinman JA, Fotopoulou A. The social modulation of pain: others as predictive signals of salience - a systematic review. *Front Hum Neurosci*. 2013 Jan;7:386.
141. Fossati P. Neural correlates of emotion processing: from emotional to social brain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Jan;22 Suppl 3:S487–91.
142. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;Suppl 6:S121–6.
143. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ*. 2001;65:1378–82.
144. Keefe FJ, France CR. Pain: Biopsychosocial Mechanisms and Management. *Curr Dir Psychol Sci*. 1999 Oct 1;8(5):137–41.
145. Main CJ, Watson PJ. Psychological aspects of pain. *Man Ther*. 1999 Nov;4(4):203–15.
146. Asmundson GJG, Katz J. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art. *Depress Anxiety*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2009 Jan 1;26(10):888–901.
147. Wegener ST, Castillo RC, Haythornthwaite J, Mackenzie EJ, Bosse MJ. Psychological distress mediates the effect of pain on function. *Pain*. 2011 Jun;152(6):1349–57.
148. Rius C, Durán C, Wulff J. Abordaje psicosocial del dolor crónico. In: Català E, editor. *Manual de Tratamiento del Dolor*. 2th editio. Barcelona: Publicaciones Permanayer; 2008. p. 31–53.

149. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic Pain and Psychopathology: Research Findings and Theoretical Considerations. *Psychosom Med.* 2002;64(5):773–86.
150. Kinney RK, Gatchel RJ, Polatin PB, Fogarty WT, Mayer TG. Prevalence of psychopathology in acute and chronic low back pain patients. *J Occup Rehabil.* 1993;3(2):95–103.
151. Gatchel RJ. Early development of physical and mental deconditioning in painful spinal disorders. In: Mayer T, Mooney V, Gatchel R, editors. *Contemporary Conservative Care for Painful Spinal Disorders.* Lea & Febiger; 1991. p. 278–9.
152. Keefe FJ, Rumble ME, Scipio CD, Giordano LA, Perri LM. Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. *J Pain.* 2004 May;5(4):195–211.
153. Seminowicz DA, Davis KD. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain.* 2006;120(3):297–306.
154. Tang J, Gibson SJ. A psychophysical evaluation of the relationship between trait anxiety, pain perception, and induced state anxiety. *J Pain.* 2005 Sep;6(9):612–9.
155. Spielberger CD, Krasner SS. The assessment of state and trait anxiety. In: Noyes Jr. R, Roth M, Burrows GD, editors. *Handbook of anxiety.* Elsevier; 1988. p. 31–51.
156. Guillén-Riquelme A, Buéla-Casal G. Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los ítems en el state trait anxiety inventory (STAI). *Psicothema.* 2011;23(3):510–5.
157. Matthews G, Deary IJ, Whiteman MC. *Personality Traits.* Cambridge University Press; 2009.
158. Salomons T V, Johnstone T, Backonja M-M, Davidson RJ. Perceived controllability modulates the neural response to pain. *J Neurosci. Society for Neuroscience;* 2004 Aug 11;24(32):7199–203.
159. Salomons T V, Johnstone T, Backonja M-M, Shackman AJ, Davidson RJ. Individual differences in the effects of perceived controllability on pain perception: critical role of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci.* 2007;19(6):993–1003.
160. Campbell LC, Clauw DJ, Keefe FJ. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol Psychiatry.* 2003 Aug;54(3):399–409.
161. Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain.* 2008;135(1-2):82–91.
162. Gerrits MMJG, Van Oppen P, Van Marwijk HWJ, Penninx BWJH, Van Der Horst HE. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders. *Pain.* 2014;155(1):53–9.
163. Katona C, Peveler R, Dowrick C, Wessely S, Feinmann C, Gask L, et al. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. *Clin Med.* 2005;5(4):390–5.
164. Hotopf M, Mayou R, Wadsworth M, Wessely S. Temporal relationships between physical symptoms and psychiatric disorder. Results from a national birth cohort. *Br J Psychiatry.* 1998 Sep 1;173(3):255–61.

165. Chopra K, Arora V. An intricate relationship between pain and depression: clinical correlates, coactivation factors and therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets*. Informa UK, Ltd. London; 2014 Feb 13;18(2):159–76.
166. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*. 2000 Jan;61 Suppl 1:5–12.
167. Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*. 1997;41:162–71.
168. Naranjo CA, Tremblay LK, Busto UE. The role of the brain reward system in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2001 May;25(4):781–823.
169. Nestler EJ, Carlezon WA. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol Psychiatry*. 2006 Jun 15;59(12):1151–9.
170. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1593–601.
171. Bondy B, Baghai TC, Minov C, Schüle C, Schwarz MJ, Zwanzger P, et al. Substance P serum levels are increased in major depression: Preliminary results. *Biol Psychiatry*. 2003;53(6):538–42.
172. Geraciotti TD, Carpenter LL, Owens MJ, Baker DG, Ekhtor NN, Horn PS, et al. Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):637–43.
173. Summer G, Romero-Sandoval E, Bogen O, Dina O, Khasar S, Levine J. Proinflammatory cytokines mediating burn-injury pain. *Pain*. 2008;135:98–107.
174. Zhang J-M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Jan;45(2):27–37.
175. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):445–50.
176. Merali Z, Du L, Hrdina P, Palkovits M, Faludi G, Poulter MO, et al. Dysregulation in the suicide brain: mRNA expression of corticotropin-releasing hormone receptors and GABA(A) receptor subunits in frontal cortical brain region. *J Neurosci*. 2004;24(6):1478–85.
177. McBeth J, Silman AJ, Gupta A, Chiu YH, Ray D, Morriss R, et al. Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculoskeletal pain: Findings of a population-based prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(1):360–71.
178. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep;54(5):515–28.
179. Ehnvall A, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Malhi GS, Parker G. Pain during depression and relationship to rejection sensitivity. *Acta Psychiatr Scand*. Blackwell Publishing Ltd; 2009 May 1;119(5):375–82.

180. Marsden WN. Synaptic plasticity in depression: molecular, cellular and functional correlates. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jun 3;43:168–84.
181. Okifuji A, Turk D. The influence of psychosocial environment in pain comorbidities. In: Giamberardino M, Jensen T, editors. *Pain Comorbidities Understanding and treating the complex patient*. Seattle (USA): IASP Press; 2012. p. 157–74.
182. Kupers RON. Brain imaging of pain. In: Cervero F, Jensen T, editors. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier B.V.; 2006. p. 481–501.
183. Villemure C, Schweinhardt P. Supraspinal pain processing: distinct roles of emotion and attention. *Neuroscientist*. SAGE Publications; 2010 Jun 1;16(3):276–84.
184. Davis KD, Moayed M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013 Jun;8(3):518–34.
185. Sava S, Lebel AA, Leslie DS, Drosos A, Berde C, Becerra L, et al. Challenges of functional imaging research of pain in children. *Mol Pain*. BioMed Central Ltd; 2009 Jan 16;5(1):30.
186. Jovicich J, Czanner S, Han X, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, et al. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *Neuroimage*. 2009;46(1):177–92.
187. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000 Jun;11(6 Pt 1):805–21.
188. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):968–80.
189. Lerch JP, Worsley K, Shaw WP, Greenstein DK, Lenroot RK, Giedd J, et al. Mapping anatomical correlations across cerebral cortex (MACACC) using cortical thickness from MRI. *Neuroimage*. 2006;31(3):993–1003.
190. He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI. *Cereb Cortex*. 2007 Oct 1;17(10):2407–19.
191. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar 1;25(3):356–69.
192. Recio Rodríguez M, Hernández Aceituno D, Hernández González LC, Martínez de Vega Fernández V, Carrascoso J. [3T tractography imaging: anatomy and clinical applications]. *Radiología*. 2013;55(1):57–68.
193. De la Iglesia M, Molina J, MJ E, Martí L, Robles M, Meneu T, et al. Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnetica para el estudio de la conectividad cerebral | *Radiología*. *Radiología*. 2011;53(3):236–45.
194. Ellingson BM, Mayer E, Harris RJ, Ashe-McNally C, Naliboff BD, Labus JS, et al. Diffusion tensor imaging detects microstructural reorganization in the brain associated with chronic irritable bowel syndrome. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2013 Sep;154(9):1528–41.

195. Johansen-Berg H, Rushworth MFS. Using diffusion imaging to study human connectational anatomy. *Annu Rev Neurosci.* 2009 Jan;32:75–94.
196. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.* John Wiley & Sons, Inc.; 2001 Apr 1;13(4):534–46.
197. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4(3):316–29.
198. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology.* 1996 Dec 1;201(3):637–48.
199. Walterfang M, Yücel M, Barton S, Reutens DC, Wood AG, Chen J, et al. Corpus callosum size and shape in individuals with current and past depression. *J Affect Disord.* 2009 Jun;115(3):411–20.
200. Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex.* 2008 Sep;44(8):1105–32.
201. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PCM, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology.* Radiological Society of North America; 2004 Jan 1;230(1):77–87.
202. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. *Neuroimage.* 2002 Sep;17(1):77–94.
203. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain.* 2003 Sep 1;126(Pt 9):2093–107.
204. Woolf CJ. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science (80-).* 2000 Jun 9;288(5472):1765–8.
205. Apkarian a V, Hashmi J a, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain.* International Association for the Study of Pain; 2011 Mar;152(3 Suppl):S49–64.
206. Tamnes CK, Ostby Y, Fjell AM, Westlye LT, Due-Tønnessen P, Walhovd KB. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb Cortex.* 2010 Mar 1;20(3):534–48.
207. Lemaitre H, Goldman AL, Sambataro F, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging.* 2012 Mar;33(3):617.e1–9.
208. Thambisetty M, Wan J, Carass A, An Y, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. *Neuroimage.* 2010 Oct 1;52(4):1215–23.
209. Maller JJ, Thomson RHS, Lewis PM, Rose SE, Pannek K, Fitzgerald PB. Traumatic brain injury, major depression, and diffusion tensor imaging: Making connections. *Brain Research Reviews.* 2010. p. 213–40.

210. Ballmaier M, Sowell ER, Thompson PM, Kumar A, Narr KL, Lavretsky H, et al. Mapping brain size and cortical gray matter changes in elderly depression. *Biol Psychiatry*. 2004;55(4):382–9.
211. Leistedt SJ, Linkowski P. Brain, networks, depression, and more. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(1):55–62.
212. Raji CA, Lopez OL, Kuller LH, Carmichael OT, Becker JT. Age, Alzheimer disease, and brain structure. *Neurology*. 2009;73(22):1899–905.
213. Carmichael O, Schwarz C, Drucker D, Fletcher E, Harvey D, Beckett L, et al. Longitudinal changes in white matter disease and cognition in the first year of the Alzheimer disease neuroimaging initiative. *Archives of neurology*. 2010.
214. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *Manual del Cuestionario de Ansiedad Estado/Rasgo (STAI)*. Madrid, España: TEA ediciones; 1982.
215. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford press; 1979. p. 96–100.
216. Cohen A. The underlying structure of the Beck Depression Inventory II: A multidimensional scaling approach. *J Res Pers*. 2008 Jun;42(3):779–86.
217. Wang Y-P, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013 Jan;35(4):416–31.
218. Corbière M, Bonneville-Roussy A, Franche R-L, Coutu M-F, Choinière M, Durand M-J, et al. Further validation of the BDI-II among people with chronic pain originating from musculoskeletal disorders. *Clin J Pain*. 2011 Jan;27(1):62–9.
219. Harris CA, D'Eon JL. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory--second edition (BDI-II) in individuals with chronic pain. *Pain*. 2008 Jul 31;137(3):609–22.
220. Melzack R. The Mc Gill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:227–99.
221. Boyle GJ, Fernández E, Ortet G. El cuestionario de dolor de McGill (McGill Pain Questionnaire--MPQ): consideraciones lingüísticas y estadísticas. / The McGill Pain Questionnaire--MPQ : Linguistic and Statistical Considerations. *Psicopatología la Univ Chile*. 2003;XII:111–9.
222. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection». *Med Care*. 1992;30:473–83.
223. Alonso J, Prieto L, Anto J. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): Un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771–6.
224. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19(2):135–50.
225. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp*. 2002 Jan;15(1):1–25.

226. Bingel U, Quante M, Knab R, Bromm B, Weiller C, Büchel C. Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI. *Pain*. 2002 Sep;99(1-2):313–21.
227. Ji RR, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*. 2001 Feb;8(1):1–10.
228. Im K, Lee J-M, Yoon U, Shin Y-W, Hong SB, Kim IY, et al. Fractal dimension in human cortical surface: multiple regression analysis with cortical thickness, sulcal depth, and folding area. *Hum Brain Mapp*. 2006 Dec;27(12):994–1003.
229. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci*. Nature Publishing Group; 2012 Apr 18;15(4):528–36.
230. Wang Z, Guo Y, Bradesi S, Labus JS, Maarek JM, Lee K, et al. Sex differences in functional brain activation during noxious visceral stimulation in rats. *Pain*. 2009;145(1-2):120–8.
231. Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, et al. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex*. 2007 Jul;17(7):1550–60.
232. Smith R, Chen K, Baxter L, Fort C, Lane RD. Antidepressant effects of sertraline associated with volume increases in dorsolateral prefrontal cortex. *J Affect Disord*. 2013;146(3):414–9.
233. Zeng L-L, Liu L, Liu Y, Shen H, Li Y, Hu D. Antidepressant treatment normalizes white matter volume in patients with major depression. *PLoS One*. Public Library of Science; 2012 Jan;7(8):e44248.
234. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, et al. Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an FMRI study. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(7):1334–44.
235. Fu CH, Costafreda SG, Sankar A, Adams TM, Rasenick MM, Liu P, et al. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry*. 2015 Apr 14;15(1):82.
236. Younger JW, Chu LF, D'Arcy NT, Trott KE, Jastrzab LE, Mackey SC. Prescription opioid analgesics rapidly change the human brain. *Pain*. 2011;152(8):1803–10.
237. Apkarian a V, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004 Nov 17;24(46):10410–5.
238. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmeyen J, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006 Nov;125(1-2):89–97.
239. Fallon N, Alghamdi J, Chiu Y, Sluming V, Nurmikko T, Stancak A. Structural alterations in brainstem of fibromyalgia syndrome patients correlate with sensitivity to mechanical pressure. *NeuroImage Clin*. 2013;3:163–70.

240. Seminowicz D a, Labus JS, Bueller J a, Tillisch K, Naliboff BD, Bushnell MC, et al. Regional gray matter density changes in brains of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. Elsevier Inc.; 2010 Jul;139(1):48–57.e2.
241. Moayed M, Weissman-Fogel I, Crawley AP, Goldberg MB, Freeman B V, Tenenbaum HC, et al. Contribution of chronic pain and neuroticism to abnormal forebrain gray matter in patients with temporomandibular disorder. *Neuroimage*. Elsevier Inc.; 2011 Mar 1;55(1):277–86.
242. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012;153(5):1006–14.
243. May A. Structural brain imaging: a window into chronic pain. *Neuroscientist*. 2011 Apr 1;17(2):209–20.
244. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, Carr AJ, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum*. 2010 Oct;62(10):2930–40.
245. Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, Nash PG, Murray GM, Henderson L a. Different pain, different brain: thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci*. 2011 Apr 20;31(16):5956–64.
246. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*. 2008 Jul;137(1):7–15.
247. Metz AE, Yau H-J, Centeno MV, Apkarian AV, Martina M. Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 17;106(7):2423–8.
248. Lerch JP, Yiu AP, Martinez-Canabal A, Pekar T, Bohbot VD, Frankland PW, et al. Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *Neuroimage*. 2011 Feb 1;54(3):2086–95.
249. Hong J-Y, Labus JS, Jiang Z, Ashe-Mcnalley C, Dinov I, Gupta A, et al. Regional neuroplastic brain changes in patients with chronic inflammatory and non-inflammatory visceral pain. *PLoS One*. 2014 Jan;9(1):e84564.
250. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, Ruether W, May A. Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*. 2009 Nov 4;29(44):13746–50.
251. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Elsevier Ltd; 2011 Apr;25(2):141–54.
252. Luchtman M, Steinecke Y, Baecke S, Lützkendorf R, Bernarding J, Kohl J, et al. Structural brain alterations in patients with lumbar disc herniation: a preliminary study. *PLoS One*. 2014 Jan 3;9(3):e90816.
253. Emerson NM, Zeidan F, Lobanov O V, Hadsel MS, Martucci KT, Quevedo AS, et al. Pain sensitivity is inversely related to regional grey matter density in the brain. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2014 Mar;155(3):566–73.
254. Smallwood RF, Laird AR, Ramage AE, Parkinson AL, Lewis J, Clauw DJ, et al. Structural brain anomalies and chronic pain: a quantitative meta-analysis of gray matter volume. *J Pain*. 2013 Jul;14(7):663–75.

255. Teutsch S, Herken W, Bingel U, Schoell E, May A. Changes in brain gray matter due to repetitive painful stimulation. *Neuroimage*. 2008 Aug 15;42(2):845–9.
256. Seminowicz D a, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware M a, et al. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci*. 2011 May 18;31(20):7540–50.
257. Bantick SJ. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*. Oxford University Press; 2002 Feb 1;125(2):310–9.
258. Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol*. 2003 Jun;27(3):325–55.
259. Mattson MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med*. 2003 Jan;3(2):65–94.
260. Deleo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Exp Neurol*. 2001;90:1–6.
261. Draganski B, Moser T, Lummel N, Gänssbauer S, Bogdahn U, Haas F, et al. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage*. 2006 Jul 1;31(3):951–7.
262. Henderson L a, Peck CC, Petersen ET, Rae CD, Youssef AM, Reeves JM, et al. Chronic pain: lost inhibition? *J Neurosci*. 2013 Apr 24;33(17):7574–82.
263. Schmahmann JD, Pandya DN. Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebocerebellar systems. *Cortex*. 2008 Sep;44(8):1037–66.
264. Lieberman G, Shpaner M, Watts R, Andrews T, Filippi CG, Davis M, et al. White matter involvement in chronic musculoskeletal pain. *J Pain*. 2014 Nov;15(11):1110–9.
265. Buckalew N, Haut MW, Aizenstein H, Morrow L, Perera S, Kuwabara H, et al. Differences in brain structure and function in older adults with self-reported disabling and nondisabling chronic low back pain. *Pain Med*. 2010 Aug;11(8):1183–97.
266. Li XL, Fang YN, Gao QC, Lin EJ, Hu SH, Ren L, et al. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of corpus callosum from adult patients with migraine complicated with depressive/anxious disorder. *Headache*. 2011 Feb;51(2):237–45.
267. Moayedi M, Weissman-Fogel I, Salomons TV, Crawley AP, Goldberg MB, Freeman BV, et al. White matter brain and trigeminal nerve abnormalities in temporomandibular disorder. *Pain*. International Association for the Study of Pain; 2012 Jul;153(7):1467–77.
268. Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug;54(3):338–52.
269. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001 Apr;11(2):240–9.
270. Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yücel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. 2012;138:9–18.

271. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. Emerging links between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *World J Diabetes*. 2015 Jun 10;6(5):744–51.
272. Demuru M, van Duinkerken E, Fraschini M, Marrosu F, Snoek FJ, Barkhof F, et al. Changes in MEG resting-state networks are related to cognitive decline in type 1 diabetes mellitus patients. *NeuroImage Clin*. 2014 Jan;5:69–76.
273. Kumar R, Yadav SK, Palomares JA, Park B, Joshi SH, Ogren JA, et al. Reduced regional brain cortical thickness in patients with heart failure. *PLoS One*. 2015 Jan;10(5):e0126595.
274. Dominick CH, Blyth FM, Nicholas MK. Unpacking the burden: Understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. *Pain*. 2012;153(2):293–304.

ANNEXES

IMPACTE DE LES ALTERACIONS CEREBRALS EN LA PERCEPCIÓ DEL DOLOR PER HERPES ZÒSTER I NEURÀLGIA POSTHERPÈTICA

11

11. ANNEXES.

11.1. QÜESTIONARIS DEL DOLOR, PSICOPATOLÒGICS I DE QUALITAT DE VIDA

11.1.1 QÜESTIONARIS D'ANSIETAT ESTAT-TRET (STAI- "STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY").

STAI

AUTOEVALUACION A (E/R)

A / E

P D = 30 + - =

A / R

P D = 21 + - =

Apellidos y nombre Edad Sexo

V ó M

Centro Curso/Puesto Estado civil

Otros datos Fecha

A-E

INSTRUCCIONES

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo.

Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se *SIENTE* Vd. *AHORA MISMO*, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento calmado	0	1	2	3
2. Me siento seguro	0	1	2	3
3. Estoy tenso	0	1	2	3
4. Estoy contrariado	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6. Me siento alterado	0	1	2	3
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8. Me siento descansado	0	1	2	3
9. Me siento angustiado	0	1	2	3
10. Me siento cómodo	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mí mismo	0	1	2	3
12. Me siento nervioso	0	1	2	3
13. Estoy desasosegado	0	1	2	3
14. Me siento muy «atado» (como oprimido)	0	1	2	3
15. Estoy relajado	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho	0	1	2	3
17. Estoy preocupado	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19. Me siento alegre	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien	0	1	2	3

COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA

Ahora, vuelva la hoja y lea las Instrucciones antes de comenzar a contestar a las frases.

INSTRUCCIONES

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo.

Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se *SIENTE* Vd. *EN GENERAL* en la mayoría de las ocasiones. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando lo que mejor describa cómo se siente Vd. generalmente.

	Casi nunca	A veces	A menudo	Casi siempre
21. Me siento bien	0	1	2	3
22. Me canso rápidamente	0	1	2	3
23. Siento ganas de llorar	0	1	2	3
24. Me gustaría ser tan feliz como otros	0	1	2	3
25. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
26. Me siento descansado	0	1	2	3
27. Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0	1	2	3
28. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3
30. Soy feliz	0	1	2	3
31. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0	1	2	3
32. Me falta confianza en mí mismo	0	1	2	3
33. Me siento seguro	0	1	2	3
34. Evito enfrentarme a las crisis o dificultades	0	1	2	3
35. Me siento triste (melancólico)	0	1	2	3
36. Estoy satisfecho	0	1	2	3
37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
38. Me afectan tanto los desengaños, que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
39. Soy una persona estable	0	1	2	3
40. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales, me pongo tenso y agitado.	0	1	2	3

11.1.2 QÜESTIONARI DE DEPRESSIÓ DE BECK (BDI).

Cuestionario Autoaplicado de Beck-II (Beck, 1978)

1. A. No me siento triste habitualmente.
B. Me siento triste gran parte del tiempo.
C. Me siento triste continuamente.
D. Me siento tan triste o desgraciado que no puedo soportarlo.

2. A. No estoy desanimado/a sobre mi futuro.
B. Me siento más desanimado/a sobre mi futuro que antes.
C. No espero que las cosas mejoren.
D. Siento que mi futuro es desesperanzador y que las cosas sólo empeorarán.

3. A. No me siento fracasado/a.
B. He fracasado más de lo que debería.
C. Cuando miro atrás, veo fracaso tras fracaso.
D. Me siento una persona totalmente fracasada.

4. A. Disfruto de las cosas que me gustan tanto como antes.
B. No disfruto de las cosas tanto como antes.
C. Obtengo muy poco placer de las cosas con las que antes disfrutaba.
D. No obtengo ningún placer de las cosas con las que antes disfrutaba.

5. A. No me siento especialmente culpable.
B. me siento culpable de muchas cosas que he hecho o debería haber hecho.
C. me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.
D. Me siento culpable constantemente.

6. A. No siento que esté siendo castigado.
B. Siento que puedo ser castigado.
C. Espero ser castigado.
D. Siento que estoy siendo castigado.

7. A. Siento lo mismo que antes sobre mí mismo.
B. He perdido confianza en mí mismo.
C. Estoy decepcionado conmigo mismo.
D. No me gusta.

8. A. No me critico o me culpo más que antes.
B. Soy más crítico conmigo mismo de lo que solía ser.
C. Critico todos mis defectos.
D. Me culpo por todo lo mal que sucede.
9. A. No tengo ningún pensamiento de suicidio.
B. Tengo pensamientos de suicidio, pero no los llevaría a cabo.
C. Me gustaría suicidarme.
D. Me suicidaría si tuvieses la oportunidad.
10. A. No lloro más de lo que solía hacerlo.
B. Lloro más de lo que solía hacerlo.
C. Lloro por cualquier cosa.
D. Tengo ganas de llorar continuamente, pero no puedo.
11. A. No estoy más inquieto/a o agitado que de costumbre.
B. Me siento más inquieto o agitado que de costumbre.
C. Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta estar quieto.
D. Estoy tan inquieto/a o agitado/a que tengo que estar continuamente moviéndome o haciendo algo.
12. A. No he perdido el interés por otras personas o actividades.
B. Estoy menos interesado/a que antes por otras personas o actividades.
C. He perdido la mayor parte de mi interés por los demás o por las cosas.
D. Me resulta difícil interesarme en algo.
13. A. Tomo decisiones más o menos como siempre.
B. Tomar decisiones me resulta más difícil que de costumbre.
C. Tengo mucha más dificultad en tomar decisiones que de costumbre.
D. Tengo problemas para tomar cualquier decisión.
14. A. No me siento inútil.
B. No me considero tan valioso y útil como solía ser.
C. Me siento inútil en comparación con otras personas.
D. Me siento completamente inútil.
15. A. Tengo tanta energía como siempre.
B. Tengo menos energía de la que solía tener.
C. No tengo suficiente energía para hacer muchas cosas.
D. No tengo suficiente energía para hacer nada.

- 16.A. No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.
B1. Duermo algo más de lo habitual.
B2. Duermo algo menos de lo habitual.
- C1. Duermo mucho más de lo habitual.
C2. Duermo mucho menos de lo habitual.
- D1. Duermo la mayor parte del día.
D2. Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme.
- 17.A. No estoy más irritable de lo habitual
B. Estoy más irritable de lo habitual.
C. Estoy mucho más irritable de lo habitual.
D. Estoy irritable continuamente.
- 18.A. No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
B1. Mi apetito es algo menor de lo habitual.
B2. Mi apetito es algo mayor de lo habitual.
C1. Mi apetito es mucho menor que antes.
C2. Mi apetito es mucho mayor de lo habitual.
D1. He perdido completamente el apetito.
D2. Tengo ganas de comer continuamente.
- 19.A. Puedo concentrarme tan bien como siempre.
B. No puedo concentrarme tan bien como habitualmente.
C. Me cuesta mantenerme concentrado en algo durante mucho tiempo.
D. No puedo concentrarme en nada.
- 20.A. No estoy más cansado/a o fatigado/a que de costumbre.
B. Me canso o fatigo más fácilmente que de costumbre.
C. Estoy demasiado cansado/a o fatigado/a para hacer muchas cosas que antes solía hacer.
D. Estoy demasiado cansado/a o fatigado/a para hacer la mayoría de las cosas que antes solía hacer.
- 21.A. No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
B. Estoy menos interesado/a por el sexo de lo que solía estar.
C. Estoy mucho menos interesado/a por el sexo ahora.
D. He perdido completamente el interés por el sexo.

11.1.3. QÜESTIONARI DE DOLOR DE MCGILL (MPQ- “MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE”).

McGill Pain Questionnaire (MPQ)

Ronald Melzak

Nombre y apellidos:

Edad:

Fecha:

Nº Historia:

Historia clínica. Dolor.

-Tiempo transcurrido desde que apareció el dolor:

- Tiempo que hace que se visita por dolor:

- Diagnóstico del paciente:

-artritis

-fibromialgia

-poliartrosis

-cervicalgia

-lumbalgia

- ciática

-migraña

-cáncer

-iatrogénico

-otros:

Observaciones

.....
.....
.....

Especificar si actualmente está tomando:

-antiinflamatorios no esteroideos

-analgésicos

-corticoides

-psicofármacos:

- antidepresivos

- ansiolíticos, hipnóticos

-antipsicóticos

-otros fármacos:

Cuales:

.....
.....
.....



Años con dolor:

Circunstancias de inicio del dolor actual:

- accidente laboral:
- accidente de circulación
- otros accidentes
- infección
- otra enfermedad
- intervención quirúrgica
- parto
- Otras circunstancias:

.....

Antecedentes de intervenciones quirúrgicas:

Fechas	Cuales
.....
.....
.....

Antecedentes de enfermedades graves:

Fechas	Cuales
--------	--------

.....
.....

Especificar si han sido indicados en épocas anteriores algunos de los fármacos que se detallan:

-antiinflamatorios no esteroideos

-analgésicos

-corticoides

-psicofármacos

-antidepresivos

-ansiolíticos

-antipsicóticos

-otros fármacos:

.....
.....

Ha recibido sesiones de fisioterapia?

Las recibe actualmente?

Ha recibido sesiones de relajación?

Practica las técnicas actualmente?

Ha sido visistado/a por otros especialistas?

1.internista. Médico general

- 2.reumatólogo
- 3.Traumatólogo
- 4.Clínica del dolor
- 5.Neurólogo
- 6.Psiquiatra
- 7.Endocrino
- 8.Cardiólogo
- 9.Dermatólogo
10. Ginecólogo
- 11.Otorrino
12. Oftalmólogo
13. Acupuntor
14. Naturista. Homeópata.

Otros:

Frecuencia del dolor:

- cada día
- Dos o tres días per semana
- Dos o tres veces por mes
- Cada dos o tres meses

En general es más frecuente:

- Por la mañana
- Por la tarde
- Por la noche
- Todo el día y noche

Síntomas que acompañan al dolor:

- Náuseas. Vómitos
- Vértigo. Inestabilidad
- Ansiedad, tensión psíquica
- Dismenorrea
- Diarreas
- Estreñimiento
- Molestias urinarias
- Otros:

Causes que influyen en el dolor:

	No se modifica	Aumenta	Disminuye
Hacer presión moderada			
Ejercicio moderado			
Relaciones sexuales			
Cambios de tiempo			
Humedad ambiente			
Época de calor			
Época de frío			
Moverse			
Estar quieto			
Aplicar calor			
Aplicar frío			
Masaje suave			
Tensión psíquica			
Estar sentado			
Estar i mantenerse de pie			
Si se agacha			
Reposar echado			
Distracción (TV, lectura)			
Ir a trabajar			

Si está cansado			
Si toma café			
Si toma alcohol			
Si fuma tabaco			
Si fuma marihuana			
Ruidos intensos			
Luz intensa			

Dolor i estado de ánimo:

El estado de ánimo ha empeorado claramente desde que tiene dolor:

Dolor i sueño con indicación de frecuencia de las alteraciones:

	Nunca	A veces	Habitualment
Dificultad para conciliar el sueño (independentment del dolor)			
Es despierta horas abans del normal (independentemente del dolor)			
Tiene despertares frecuentes			

(independientemente del dolor)			
Le despierta el dolor			
Necesita medicación para dormir			
Las dificultades para dormir son anteriores a la aparición del dolor			
Dolor i relaciones sexuales:			
Ha empeorado la vida sexual desde la aparición del dolor?			
Dolor i actividad laboral (se incluyen trabajos domésticos)			
Si el trabajo es remunerado:			
Incapacidad por el dolor para desarrollar un trabajo fijo			
Interrumpe el trabajo por el dolor cada día			
Interrumpe el trabajo aprox una vez a la semana			
Si es ama de casa			
Ha de descansar, debido al dolor, de la actividad del hogar, cada día			
Ha de descansar aproximadamente una vez por semana			
El dolor puede llegar a interrumpir o dejar de realizar trabajos del hogar (p.ex: no hacer las camas, no hacer la compra, etc.)			

Dolor i conducta alimentaria:

Desde la aparición del dolor:

Tiene menos hambre

Tiene más hambre

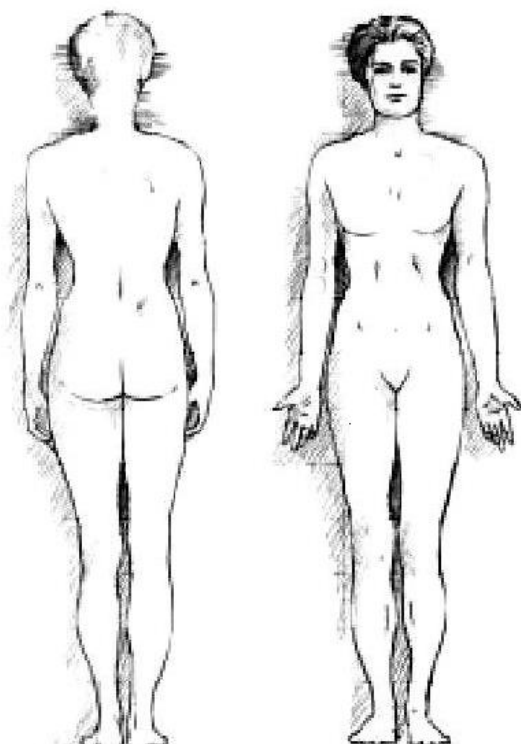
Pica con más frecuencia

Ha disminuido de peso

Ha aumentado de peso

Localiza el dolor:

marcar las zonas, E: externs, I :interns, El: externs I interns



Señala el grupo de palabras que mejor describen las características del dolor:

- 1.Contínuo, constante
- 2.Intermitente
- 3.Momentáneo, corto

Las palabras que siguen describen el dolor de menor a mayor intensidad, el número que corresponga hay que situarlo en las posibilidades que se presentan a continuación:

Intensidades:

- 1.suave
- 2.incómodo, que perturba
- 3.que cansa, que es agotador
- 4.que es horrible
- 5.que es atroz

Posibilidades:

El dolor ahora es:

El dolor cuando se expresa con la máxima intensidad:

El dolor con la menor intensidad:

Cualificar la intensidad del máximo dolor de muelas que ha sufrido:

CUESTIONARIO SOBRE ADJETIVIZACIÓN DEL DOLOR Mc Gill Pain Questionnaire (MPQ)

A) Sensorial

1.- Temporal

- Como una vibración
- Como temblor
- Como latidos
- Como palpitaciones
- Como un martilleo

2.- Espacial

- Que cambia de sitio, fluctúa
- Se extiende con rapidez, como un flash
- Que atraviesa, como un disparo

3.- Presión puntual

- Como pinchazos
- Como punzadas
- Como si perforara
- Como una puñalada
- Como si clavaran una lanza

4.- Presión de incisión

- Como si cortasen con cuchilla
- Como si rajaran con cuchillo
- Como si cortasen y rasgaran

5.- Presión constrictiva

- Como un pellizco
- Como una presión fuerte y continua
- Como un fuerte retortijón
- Como un continuo e intenso calambre
- Como un aplastamiento

6.- Presión de tracción

- Como estirones
- Como si estirasen continuamente
- Como si tirasen y retorcieran

7.- Termal

- Caliente
- Que quema
- Que escalda
- Que abrasa

8.- Sensibilidad cutánea

- Hormigueo
- Picor
- Escozor

9.- Dolor sordo

- Es sordo y suave
- Como un dolorimiento
- Se siente daño
- Es penoso, fuerte, profundo
- Es intensamente opresivo

10.- Miscelánea sensorial

- Sensible al tacto
- Sensación de tirantez
- Como si fuera una rascadura
- Como si la piel se fuera a partir

B) Afectivo

11.- Tensión psíquica

- Un dolor fatigante
- Un dolor extenuante

12.- S. autónomo

- Nauseante, que maree
- Sofocante, asfixiante

13.- Miedo

- Que da miedo, alarmante
- Que espante
- Que aterra

14.- Punitivo

- Que mortifica, que aflige
- Que abruma
- Que es cruel
- Que es feroz
- Que mata

15.- Evaluativo, afectivo, sensorial

- Me deja abatido/a
- Es intenso, ofusca

16.- Evaluativo

- Molesto
- Fastidioso
- Penoso
- Muy intenso
- Insoportable

17.- Miscelánea sensorial

- Que se extiende, se propaga
- Que se irradia, se difunde
- Penetrante
- Que perfora

18.- Miscelánea sensorial

- Que comprime
- Que entumece
- Como si tirase
- Como si estrujase
- Como un desgarro

19.- Sensorial

- Fresco
- Frío
- Helado

20.- Evaluativo, afectivo, miscelánea

- Dolor que produce pesadez
- Dolor que produce disgusto
- Que consume, que atormenta
- Terrible
- Torturante

21.- Modismos

- Este dolor me fastidia
- Me siento fatal
- Me duele todo
- Estoy deshecho/a
- Estoy que ya no me aguanto
- Ya no puedo más

11.1.4. VERSIÓ REDUÏDA DE L'ENQUESTA DE QUALITAT DE VIDA DE 36 ÍTEMS (SF-36).

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA : (SF – 36) INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta que punto es capaz de realizar las actividades habituales.

Conteste cada pregunta tal com se indica. Si no está seguro/a de como responder a la pregunta, responda lo que más se parezca.

1. En general, usted diría que su salud es: (marque uno)
 - a. Excelente..... 1
 - b. Muy buena..... 2
 - c. Buena..... 3
 - d. Regular..... 4
 - e. Mala..... 5

2. Cómo diría usted que es su salud actual comparada con la de hace un año?
 - Mucho mejor ahora que hace un año.....1
 - Un poco mejor ahora que hace un año..... 2
 - Más o menos igual que hace un año..... 3
 - Un poco peor ahora que hace un año..... 4
 - Mucho peor ahora que hace un año..... 5

3.Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, le limita para hacer estas actividades o cosas. Si es así, cuanto? (marque solo un número)

Actividades	Sí, me limita mucho	Si,me limita un poco	No, no me limita nada
3.Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, participar en deportes agotadores	1	2	3
4.Esfuerzos moderados como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a bolos, o caminar más de una hora	1	2	3
5.Coger o llevar una bolsa de la compra	1	2	3
6.Subir varios pisos por las escaleras	1	2	3
7.Subir un solo piso por la escalera	1	2	3
8.Agacharse o arrodillarse	1	2	3
9. Caminar un quilómetro o más	1	2	3
10.Caminar varias calles (varios centenares de metros)	1	2	3
11.Caminar una calle (un centenar de metros)	1	2	3
12.Ducharse y vestirse solo/a	1	2	3

4. Durante las 4 últimas semanas, ha tenido alguno de los siguientes problemas en el trabajo o en sus actividades cotidianas a causa de su salud física?

	SI	NO
13. ha tenido que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2
14. ha hecho menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2
15. ha tenido que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2
16. Ha tenido dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (le ha costado más de lo normal)?	1	2

5. Durant les 4 últimas semanas, ha tenido alguno de los siguientes problemas en el trabajo o en sus actividades cotidianas a causa de algun problema emocional?

	SI	NO
17. ha tenido que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algun problema emocional?	1	2
18. ha hecho menos de lo que quisiera haber podido hacer, por algun problema emocional?	1	2
19. No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre por un problema emocional?	1	2

6. (20).Durante las 4 últimas semanas, hasta que punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas? (marque solo un número)

Nada.....1

Un poco..... 2

Regular..... 3

Bastante.....4

Mucho.....5

7. (21). Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno.....1

Sí, muy poco.....2

Sí, un poco.....3

Sí, moderado.....4

Sí, mucho..... 5

Sí, muchísimo.....6

8. (22).Durante las 4 últimas semanas, hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y en las tareas domésticas? (marque solo un número)

Nada.....1

Un poco.....2

Regular.....3

Bastante.....4

Mucho.....5

9. Las preguntas que siguen se refieren a como se ha sentido i como le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. A cada pregunta responda lo que le parezca más próximo a como se ha sentido. Durante las últimas semanas, cuanto tiempo(marque solo un número).

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Solo alguna vez	nunca
23. se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
24. estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
25. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarlo?	1	2	3	4	5	6
26. se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
27. tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
28. se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
29. se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6

30. se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
31. se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

10. (32). Durante las 4 últimas semanas, con que frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades (como visitar a los amigos o familiares)? (marque un solo número)

siempre.....1

casi siempre.....2

algunas veces.....3

solo alguna vez.....4

nunca.....5

11. Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo se	Bastante falsa	Totalmente falsa
33. creo que me pongo enfermo/a más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
34. estoy tan sano/a como cualquiera	1	2	3	4	5
35. creo que mi salud empeorará	1	2	3	4	5
36. mi salud es excelente	1	2	3	4	5

11.2. PRESENTACIONS/PÒSTERS

ALTERACIONES EN EL GROSOR CORTICAL CEREBRAL EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO NEUROPÁTICO

M. Genovè¹, E. Granell^{2,3}, E. Català¹, C. Rius¹, B. Gómez-Ansón^{2,3}, F. Nuñez^{2,3}, I Gich⁴

¹Unidad de Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES;

²Unidad de Neurorradiología. Servicio de Radiología. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES;

³Grupo de Neuroimagen PIC-UAB, Barcelona/ES;

⁴Unidad de Epidemiología. Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES

Introducción

El desarrollo de técnicas de resonancia magnética (RM) avanzada han permitido identificar el sustrato cortical que interviene en el procesamiento de las diferentes dimensiones del dolor: **sensorial** (córtex somatosensorial primario y secundario), **afectiva** (córtex cingulado anterior y córtex insular) y **cognitiva** (córtex prefrontal y áreas parietales asociadas). El dolor es un cuadro clínico altamente plástico, con cambios dinámicos anatómicos, funcionales y químicos (neuroplasticidad) en múltiples áreas implicadas en el procesamiento del dolor, fundamentalmente en su componente sensorial y emocional, como resultado de una noxa. En el dolor crónico se han descrito alteraciones estructurales en la conectividad tálamo-cortical: disminución del grosor cortical, disminución del volumen talámico y alteraciones en los tractos de la sustancia blanca.

Material y métodos

Estudio prospectivo, de diseño transversal, que incluye un total de 51 pacientes (tabla 1), de edades comprendidas entre 65-85 años, afectados de dolor neuropático (EVA_{≥4}) de cualquier localización, secundario a Herpes Zóster agudo (<3 meses evolución) o crónico (>3 meses) o pacientes sin dolor (grupo control). Se excluyeron todos aquellos que presentaban dolor crónico de otro origen o antecedentes de enfermedad neurológica, psiquiátrica o de accidente vascular cerebral.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, historia del dolor, exploración neurológica, valoración psicológica (STAI, BDI, McGill, SF-36, VS) y RM estructural 3-tesla de cerebro completo (secuencia T1 en 3D).

Resultados

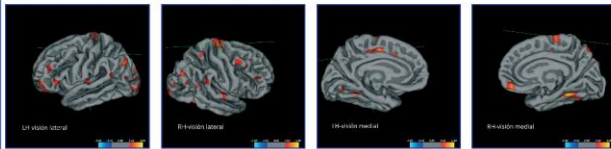
- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los tres grupos en cuanto a las variables sociodemográficas y nivel de escolarización. Tampoco en la EVA entre el grupo de dolor agudo y crónico ($p = 0.388$).
- Sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en la puntuación del cuestionario de depresión de Beck (BDI) en el grupo agudo comparado con el control ($p = 0.038$), y en el SF-36, donde los pacientes con dolor agudo y crónico presentaban puntuaciones significativamente inferiores ($p < 0.05$) respecto al grupo control.

• Análisis grosor cortical:

Resultados comparativos entre grupo dolor crónico y grupo dolor agudo. Tabla 2 e imagen 1.
Tabla 2. Áreas con disminución del grosor cortical en pacientes con dolor crónico, comparado con agudo.

REGIONES CEREBRALES	DISMINUCIÓN GROSOR CORTICAL ($p < 0.001$)	
	HEMISFERIO IZQUIERDO	HEMISFERIO DERECHO
LÓBULO FRONTAL	Región Prefrontal Dorsolateral (o rostral middle frontal) Giro Paracentral	Región Caudal Middle Frontal Giro precentral Giro paracentral
LÓBULO PARIETAL	Área Inferior Parietal	Área Inferior Parietal
LÓBULO TEMPORAL		
LÓBULO OCCIPITAL		

Imagen 1. Imagen de RM de las áreas cerebrales con disminución del grosor cortical en el grupo de dolor crónico comparado con el grupo de dolor agudo ($p < 0.01$).

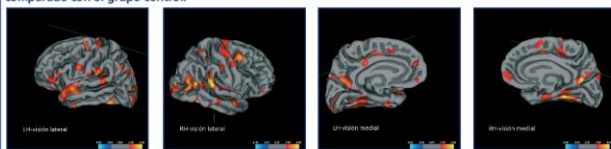


Grado de significación a $p < 0.01$. Color azul: áreas de engrosamiento. color rojo-camarillo: áreas de adelgazamiento cortical.

Resultados comparativos entre grupo dolor crónico y grupo control. Tabla 3 imagen 2.
Tabla 3. Áreas con disminución del grosor cortical en pacientes con dolor crónico, comparado con controles.

REGIONES CEREBRALES	DISMINUCIÓN GROSOR CORTICAL ($p < 0.001$)	
	HEMISFERIO IZQUIERDO	HEMISFERIO DERECHO
LÓBULO FRONTAL	Área Precentral Área Superior Frontal Área Lateral Orbitofrontal	Región precentral Región Frontal Lateral Orbitofrontal
LÓBULO PARIETAL	Surco Supramarginal Área Inferior Parietal Precuneus	Región Caudal Middle Frontal Supramarginal Inferior Parietal Precuneus
LÓBULO TEMPORAL	Giro Temporal Superior Giro Temporal Inferior Surco Fusiforme	Región postcentral Superior Temporal
LÓBULO OCCIPITAL	Área Lateral Occipital Giro Lingual	Fusiforme

Imagen 2. Imagen de RM de las áreas cerebrales con disminución del grosor cortical en el grupo de dolor crónico comparado con el grupo control.



Referencias

- Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain* 2005; 9: 463-484.
- As-sanie S., Harris R.E., Napadow V., Kim J., Neshewat G., Kalrns A., Williams D., Clauw D.J., Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray matter volumen in women with chronic pelvic pain: a voxel-base morphometry study. *Pain* 2012; 153: 1006-1014.

Objetivos

Estudiar, mediante RM estructural, las posibles alteraciones en el grosor cortical cerebral, así como su patrón de afectación, que tienen lugar en pacientes con dolor neuropático crónico, comparado con pacientes afectados de dolor neuropático agudo y controles.

Tabla 1:

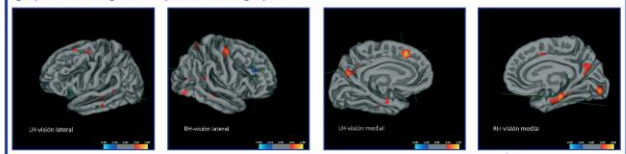
	GRUPO DOLOR CRÓNICO	GRUPO DOLOR AGUDO	GRUPO CONTROL
Nº pacientes	15	19	17
Sexo	7 Hombres (46.7%) 8 Mujeres (53.3%)	8 Hombres (42.1%) 11 mujeres (57.9%)	7 Hombres (41.18%) 10 Mujeres (58.82%)
Edad media	75.07 años	72.84 años	70.31 años
EVA media	6.6 (DS ± 1.844)	7.21 (DS ± 2.149)	

El análisis estadístico de comparación de las variables sociodemográficas, psicopatológicas y EVA se realizó mediante ANOVA, Test de Kruskal-Wallis y Chi cuadrado. Las imágenes del grosor cortical fueron procesadas mediante el programa FS (FreeSurfer) y el análisis estadístico se realizó aplicando comparaciones entre los 3 grupos mediante un Modelo General lineal (QDEC).

Resultados comparativos entre grupo dolor agudo y grupo control. Tabla 4 e imagen 3.
Tabla 4. Áreas con engrosamiento o disminución del grosor cortical en pacientes con dolor agudo, comparado con controles.

REGIONES CEREBRALES	GROSOR CORTICAL (GC)			
	HEMISFERIO IZQUIERDO		HEMISFERIO DERECHO	
	DISMINUCIÓN GC	AUMENTO GC	DISMINUCIÓN GC	AUMENTO GC
LÓBULO FRONTAL	Superior frontal	Prefrontal dorsolateral	Área Precentral	Prefrontal dorsolateral
LÓBULO PARIETAL	Precuneus Superior Parietal Inferior Parietal		Superior Frontal Área Postcentral Supramarginal	
LÓBULO TEMPORAL	Superior Temporal Medial Temporal Área Entorhinal (Hipocampo) Fusiforme		Área Parahipocampal Fusiforme Superior temporal	
LÓBULO OCCIPITAL	Lateral Occipital		Inferior Temporal Lingual	
INSULA		Ínsula anterior	Ínsula Posterior	

Imagen 3. Imagen de RM de las áreas cerebrales con engrosamiento o disminución del grosor cortical en el grupo de dolor agudo comparado con el grupo control.



Discusión

Los resultados muestran la presencia de áreas de adelgazamiento cortical en los pacientes con dolor (agudo y crónico), comparado con el grupo control en varias regiones del lóbulo frontal y parietal, siendo estos cambios mucho más acusados en el grupo de dolor crónico. La mayoría de las áreas afectadas están implicadas en el procesamiento afectivo y cognitivo del dolor: región prefrontal, precentral y prefrontal dorsolateral, córtex cingulado y áreas temporales mediales.

En el grupo de dolor agudo, existen, además, áreas de engrosamiento cortical en el córtex prefrontal dorsolateral y en insula anterior (áreas adelgazadas en los pacientes con dolor crónico), que podrían explicarse por un mecanismo compensatorio de neuroplasticidad que produce cambios dinámicos en el tiempo en el contexto de la cronicación del dolor. También se encontró reducción del grosor cortical en lóbulo temporal e hipocampo izquierdos, este último pudiendo tener relación con un mayor componente emocional del dolor en fase aguda. Esto se ve reforzado al obtener alteraciones significativas en el BDI y SF36.

Conclusión

Estos hallazgos sugieren que el dolor crónico puede comportarse como una enfermedad neurodegenerativa, tanto anatómica como funcionalmente. Existe pues, una neuroplasticidad maladaptativa que puede participar en el mantenimiento de la sensación dolorosa, aun en ausencia de estímulo.

Contacto: e-mail: mgenove@santpau.cat

CHANGES IN REGIONAL GRAY MATTER VOLUME AND THALAMIC VOLUME IN PATIENTS WITH CHRONIC NEUROPATHIC PAIN

M. Genové¹, E. Granel², M.J. Portella³, C. Rius¹, B. Gómez-Ansón², I. Gich⁴, E. Català¹

¹Pain Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES, ²Neuroimaging Unit, Department of Diagnostic Imaging of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES, ³Department of Psychiatry, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Institut d'Investigació Biomedica Sant Pau (IIB Sant Pau), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona, Spain, ⁴Epidemiology Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES

Introduction

Brain imaging has provided novel insights into structural changes of some brain areas in patients with neuropathic pain. However, little is known about the differences between acute and chronic pain.

Material and methods

This is a cross-sectional and prospective study including a total of 52 patients (table 1). The samples were composed of men and women between 65-85 years old, distributed in three groups: 15 patients with chronic postherpetic neuralgia (PHN: VAS>4, pain >3 month evolution) were compared to 20 patients with acute pain from herpes zoster (HZ: VAS>4, pain < 3 month) and 17 controls (no pain). The classification of patients in chronic and acute pain was made following the definition criteria of the IASP. Patients with other etiologies of pain or neurological or psychiatric diseases were discarded. Medication was not stopped during the study and patients could have been treated with antidepressant, antiepileptic, anti-inflammatory drugs and/or opioids.

A complete clinical and pain history, physical and neurological examination and psychological evaluation (STAI, BDI, McGill, SF-36) was performed for all of them, and they underwent a 3-Tesla Structural Magnetic Resonance whole brain analysis to evaluate gray matter and thalamic volumes, using Voxel-Based Morphometry, brain segmentation and cortical thickness, with SPM8 and FreeSurfer softwares.

Statistical analysis

Demographics and clinical variables were analyzed using the SPSS statistical package version 21 for Windows, using ANOVA and Chi-squared test. Voxel-based morphometry was calculated using the DARTEL algorithm in SPM8 to quantify structural brain volumes. Group differences in absolute gray matter volume were assessed using ANOVA with subsequent post hoc comparisons. Absolute threshold mask was set at 0.2, and other parameters were left at their default values. Results are presented at $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons. Clusters with peak heights that further survived family-wise error correction for multiple comparisons were also documented. FreeSurfer brain segmentation was used to obtain the corresponding volumes of total gray matter and bilateral thalamus. Then the analysis group was assessed using the Query, Design, Estimate, Contrast (QDEC). Age, sex and total intracranial volume were included as covariates. $p < 0.05$, corrected for multiple comparisons with false discovery rate (FDR), was considered significant. These values were then correlated with relevant clinical and psychopathological variables such as duration and intensity of pain, BDI and STAI scores.

Results

The summary of sociodemographic, clinical and psychopathological variables analysis is shown in Table 1.

Table 1: SOCIODEMOGRAPHIC, CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL VARIABLES ANALYSIS:

	HZ GROUP	PHN GROUP	CONTROL GROUP	p-value
GENDER (% Female)	60% (12)	53.3%(8)	58.8% (10)	0.267
AGE (years)	73.6	75.40	70.53*	0.016
EDUCATION				0.206
Primary (<7 years)	40%	50%	25%	
Secondary (12-18 years)	40%	20%	35%	
University degree (>18 years)	10%	25%	40%	
illiterate	0%	5%	0%	
Not known	10%	0%	0%	
PAIN LATERALIZATION (% Right)	55%	45%	-	0.53
PAIN INTENSITY (mean VAS)	7.35	6.55	-	0.21
PAIN DURATION (median)	1 month (0.3-2.5)	18 months (4-144)	-	0.001
PSYCHOPATHOLOGICAL QUESTIONNAIRES				
STAI QUESTIONNAIRE				
State (centile)	46.47	41.32	30.47	0.232
Trait (centile)	32.89	43.63	23.74	0.090
BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)	12.56	12.79	6.00**	0.026
MCGILL QUESTIONNAIRE (MPQ)				
Sensitive dimension	63.19	56.47	-	0.320
Affective dimension	44.21	34.12	-	0.242
Evaluative dimension	77.89	76.47	-	0.889
SF-36				
Physical Component Score (PCS)	334.11	313.74	563.78***	<0.0001
Mental Component Score (MCS)	503.94	471.16	554.67***	0.036

(p < 0.001)
*Differs significantly between PHN group and Control group.
**Differs significantly between PHN and Control group.
***Differs significantly between PHN and Control group.
****Differs significantly between PHN and Control group.
*****Differs significantly between PHN and Control group.
BDI scores: <10 no depression; 10-15 light; 15-20 moderate; >20 high depression.
STAI scores: <40 no anxiety; 40-50 moderate; >50 high anxiety.
SF-36: greater scores better health status.

VOXEL-BASED MORPHOMETRY (VBM) RESULTS

GRAY MATTER VOLUME

Gray matter volumes showed decreases in different regions of frontal and parietal lobes in chronic pain patients compared with acute pain patients ($p < 0.001$, uncorrected) (table 2). These changes were more significant both in volume and region extension when compared chronic group with controls (also the temporal and the occipital areas are affected) (table 3). Increased volume was observed in the anterior insula and dorsolateral prefrontal cortex in acute pain patients when compared with controls. This finding has not been found in the chronic pain group. The acute pain group also presents areas with a decrease in regional gray matter volume, many of them common to that observed in chronic pain patients (table 4)

Table 2: Gray Matter Volume (VBM): PHN group compared to HZ group

MNI coordinates x y z	Cluster Size (number of voxels)	Brain region	
		PHN < HZ	HZ < PHN
59 -11 30	1801	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Precentral Gyrus	
32 33 -4	1703	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus	
39 -66 -20	645	Right Cerebrum, Occipital Lobe, Fusiform Gyrus, BA19	
-45 -10 -50	554	Left Cerebrum, Parietal Lobe, Precuneus, Gray Matter, BA39	
-38 -68 34	266		

Table 3: Gray Matter Volume (VBM): PHN group compared to controls

MNI coordinates x y z	Cluster Size (number of voxels)	Brain region	
		PHN < Control	Control < PHN
26 -12 -4	1223	Right Cerebrum, Sub-Lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Lateral Globus Pallidus	
28 -15 74	723	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Precentral gyrus	
53 -12 6	433	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus, Gray Matter, BA22	
-42 23 8	360	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, Gray Matter, BA13	
32 33 -2	251	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Middle Frontal Gyrus	
-53 -8 4	200	Left Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal Gyrus, BA22	
-27 -67 -10	142	Left Cerebrum, Occipital Lobe, Sub-Gyral (Lingual Gyrus in PickAtlas)	
56 -11 30	100	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Precentral Gyrus	
-27 -47 4	2660	Left Cerebrum, Sub-Lobar, Lateral Ventricle, Cerebro-Spinal Fluid	
42 63 -2	1512	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus	
60 35 -22	1326	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Inferior Temporal Gyrus	
-38 -68 36	911	Left Cerebrum, Parietal Lobe, Precuneus, Gray Matter, BA39	
23 47 -24	682	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus, Gray Matter, BA11	
31 -43 8	653	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Sub-Gyral	
68 -34 18	541	Right Cerebrum, Temporal Lobe, Superior Temporal gyrus, Gray Matter, BA42	
1 -46 68	337	Inter-Hemispheric	
-5 -36 -66	304		
6 -14 -22	194		

Conclusions

Our findings are suggestive of neurodegenerative processes occurring in patients who suffered chronic pain given the greater decrements in gray matter volumes in frontoparietal brain areas corresponding to cognitive/affective functioning. Increases in the insula may indicate in turn neuroplastic compensatory processes. A longer duration of illness was significantly correlated with smaller thalamus adding some evidence to the feasible neurodegeneration of chronic pain.

Objective

The aim of this study was to evaluate, using structural magnetic resonance image (MRI), the differences in gray matter and thalamic volumes in chronic neuropathic pain patients when compared with those of patients with acute neuropathic pain and age- and gender-matched controls.

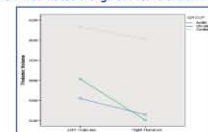
Table 4: Gray Matter Volume (VBM): HZ group compared to controls

MNI coordinates x y z	Cluster Size (number of voxels)	Brain region	
		HZ < Control	Control < HZ
-30 0 -22	505	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Parahippocampal Gyrus	
-23 -66 -8	303	Left Cerebrum, Occipital Lobe, Lingual gyrus (BA19)	
-48 -95 -4	215	Left Cerebrum, Temporal lobe, Middle Temporal Gyrus	
-26 52 -18	1741	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Superior Frontal Gyrus	
6 -44 64	827	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Para-central Lobe	
34 -43 6	454	Right Cerebrum, Temporal lobe, Sub-gyral	
-8 36 -34	322	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Orbital Gyrus, BA11	
-14 41 -18	116	Right Cerebrum, Frontal Lobe, Sub-Gyral	

THALAMIC VOLUME

There was a significant group effect in both thalamus (left thalamus $F=3.64$, $df=2,53$, $p=0.033$; right thalamus $F=6.99$, $df=2,53$, $p=0.002$) in which controls had greater thalamic volumes with respect to both groups of patients, and no differences between patients (Figure 1).

Figure 1: Estimated marginal means thalamic volume



CORTICAL THICKNESS

The QDEC results showed that only the contrast control > chronic were significant corrected for false discovery rate (FDR). Cortical thickness was reduced in both hemispheres, left (table 5, image 1) and right (table 6, image 2).

Table 5: Cortical Thickness in left hemisphere.

Cluster	Max	p-value	VtxMax	Size(mm ²)	X	Y	Z	xs	Annot
1	-4.539	0.000289	50959	281.43	-30.6	32.0	-13.0		Lateral orbitofrontal
2	-4.364	0.000436	105028	280.76	-54.8	-1.5	-15.62		Superior temporal
3	-4.338	0.000459	35192	237.00	-60.7	-24.6	16.7		supramarginal
4	-4.245	0.000568	162137	306.59	-46.4	-61.1	-13.61		fusiform
5	-4.026	0.000941	43331	53.74	-35.7	26.4	1.5		parstriangularis
6	-3.985	0.00103	74714	394.96	-5.2	-66.1	26.6		precuneus
7	-3.735	0.00184	41409	94.21	-21.8	4.4	50.3		Superior frontal
8	-3.697	0.00200	12878	70.57	-29.7	-75.7	18.6		Inferior parietal
9	-3.563	0.00273	18269	81.97	-55.0	-52.1	23.8		supramarginal
10	-3.540	0.00288	109729	51.65	-7.2	-4.2	43.9		Superior frontal
11	-3.522	0.00300	9956	334.71	-48.4	14.6	-22.2		Superior temporal
12	-3.486	0.00327	90254	171.84	-41.0	-15.6	-31.6		Inferior temporal
13	-3.481	0.00330	87840	272.90	-22.2	-88.6	0.2		Lateral occipital

Image 1: Cortical Thickness in left hemisphere.

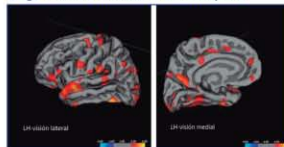


Image 2: Cortical Thickness in right hemisphere

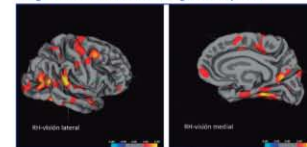


Table 6: Cortical Thickness in right hemisphere.

Cluster	Max	p value	Size(mm ²)	X	Y	Z	xs	Annot
1	-5.950	0.0000112	496.51	7.0	-60.7	21.41		precuneus
2	-5.618	0.000024	994.25	43.4	-55.5	-13.8		fusiform
3	-5.315	0.0000484	875.74	40.9	-61.4	13.11		Inferior parietal
4	-4.991	0.000102	762.70	62.7	-39.4	24.91		supramarginal
5	-4.562	0.000274	258.63	41.3	10.7	45.0		Caudal middle frontal
6	-4.243	0.000571	87.07	41.8	-32.7	19.7		supramarginal
7	-3.943	0.001143	91.44	24.9	28.9	-12.5		Lateral orbitofrontal
8	-3.514	0.000306	155.12	34.6	-14.6	43.61		precentral
9	-3.506	0.000311	30.64	10.7	14.5	35.8		Superior frontal
10	-3.488	0.000325	128.69	50.7	-3.7	-18.5		Superior temporal
11	-3.424	0.000376	57.66	51.0	-18.6	36.4		postcentral
12	-3.405	0.000393	64.03	6.3	-6.1	46.2		paracentral

CORRELATIONS BETWEEN SEGMENTED VOLUMEN OF THALAMUS (FREESURFER) AND CLINICAL CHARACTERISTICS

The segmented thalami in ml (left and right) were used to perform association analyses with clinical characteristics of pain. Correlation between thalamic volumes and clinical variables such as duration of pain and intensity of pain did not reach significance. Given that there were significant differences among groups in depressive symptomatology (BDI-II scores), partial correlations were performed, controlling for depressive symptoms. There were significant correlations between left thalamus and duration of pain only in patients with PHN (partial $r = -0.48$, $p = 0.04$), but not in patients with HZ.

EVALUATION BY MEANS OF HIGH FIELD MAGNETIC RESONANCE TECHNIQUES OF THE BRAIN CHANGES IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC NEUROPATHIC PAIN, COMPARED WITH CONTROL. PRELIMINARY RESULTS



M. Genové¹, E. Catalá¹, C. Rius¹, E. Granel^{2,3}, B. Gómez-Ansón^{2,3}, F. Nuñez^{2,3}, I Gich⁴

¹Pain Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES. ²Neuroradiology Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES.

³Neuroimagegroup of PIC-UAB, Barcelona/ES. ⁴Epidemiology Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES

Introduction

The neuroimaging advanced techniques have shown changes in the cerebral connectivity, in the molecular biology, in the chemistry and in the structure of some brain areas, in patients with chronic pain.

Material and methods

This is a cross-sectional and prospective study including a total of 60 patients (table 1). The samples were composed of men and women between 65-85 years old, distributed in three groups: 20 patients with chronic postherpetic neuralgia (VAS ≥ 4 , pain > 3 month evolution) were compared to 20 patients with acute pain from herpes zoster (VAS ≥ 4 , pain < 3 month) and 20 controls (no pain). Patients with other etiologies of pain or neurological or psychiatric diseases were discarded.

Table 1:

	Chronic Pain Group	Acute Pain Group	Control Group
N° of patients	20	20	20
Genre	10 Men (37%) 10 Women (30.3%)	8 Men (29.6%) 12 Women (36.4%)	9 Men (33.3%) 11 Women (33.3%)
Mean age	75.40 years	73.05 years	70.30 years
Mean VAS	6.55	7.35	

Statistical analysis

The statistical analysis of the demographic variables was performed with ANOVA and Chi-squared test.

Specific postprocessing software was used for each analysis: Freesurfer (cortical thickness and thalamic volume), SPM (voxel based morphometry), FSL (diffusion tensor imaging and functional MRI -resting state), LCModel (MRI spectroscopy).

The statistical analysis was performed comparing between the 3 groups using a general linear model. The results were established using the Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) method and Familywise Error (FWE) corrected with a significance level $p \leq 0.05$.

Results

SOCIODEMOGRAPHIC VARIABLES ANALYSIS:

- AGE: No statistically significant differences were found between the acute pain group and the chronic pain group. But statistically significant differences were found between chronic pain group and controls. Control patients were younger than pain patients. Therefore, we can't consider the three groups homogeneous in respect to age.
- GENE and EDUCATION LEVEL: No statistically significant differences were found between the three groups.

PAIN VARIABLES ANALYSIS:

- VAS: No statistically significant differences were found in the pain intensity between the acute and chronic group.
- McGill Pain Questionnaire: No statistically significant differences were found between the acute and chronic group on the affective, sensitive and evaluative dimensions of pain.

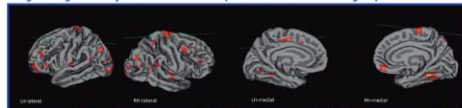
PSYCHOPATHOLOGICAL VARIABLES ANALYSIS AND QUALITY OF LIFE:

- State-Trait Anxiety Inventory (STAI): No statistically significant differences were found between the three groups. The mean anxiety (state and trait) falls into normality in all three groups.
- Beck Depression Inventory (BDI): the mean in BDI score fall into the light depression range. No significant differences were found between the groups.
- Quality of life SF-36 questionnaire: statistically significant differences were found between the control group and the overall pain group (acute and chronic), but not between the pain groups.

REGIONAL GRAY MATTER VOLUME ANALYSIS:

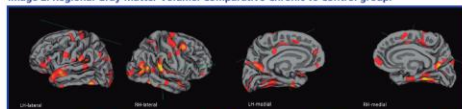
Comparative results between chronic and acute pain groups (Image 1): Chronic pain patients, when compared with acute pain patients, showed a reduction of the cortical volume, with a significance of $p < 0.001$, in different regions of both frontal and parietal lobes of both brain hemispheres, fundamentally in the dorsolateral prefrontal cortex, precentral and paracentral gyrus, and the parietal inferior area.

Image 1. Regional Gray Matter Volume. Comparative Chronic vs Acute group.



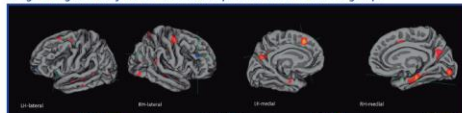
Comparative results between chronic pain group and control group (Image 2): When comparing the chronic pain group with the control group (no pain) the differences in the areas in which the gray matter volume is reduced are much more extensive and pronounced in the chronic pain patients. Not only are the frontal and parietal areas affected, but also the temporal (such as the fusiform) and the occipital areas (such as the lateral occipital and lingual gyrus).

Image 2. Regional Gray Matter Volume. Comparative Chronic vs Control group.



Comparative results between acute pain group and control group (Image 3): In the acute pain group there can be observed areas with an increase in regional gray matter volume at the level of the anterior insula and the dorsolateral prefrontal cortex, a finding that has not been found in the chronic pain group. These areas are highly significant, with a value of $p < 0.01$. The acute pain group also presents areas with a decrease in regional gray matter volume, many of them common to that observed in chronic pain patients, but new areas appear like the entorhinal (part of the hippocampus) and medial temporal areas, which don't appear in the chronic pain group.

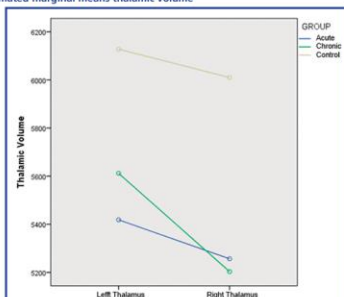
Image 3. Regional Gray Matter Volume. Comparative Acute vs Control group.



THALAMIC VOLUME ANALYSIS:

Patients with pain, either acute or chronic, showed a volume reduction on both thalami when compared with the control group. No statistically significant differences on thalamic volume were observed between the acute and chronic pain patients (Fig. 1).

Fig. 1. Estimated marginal means thalamic volume



Objective

The aim of this study was to evaluate, using structural and functional MRI, the brain changes in chronic neuropathic pain patients, and compare them with those of patients with acute neuropathic pain and healthy controls.

A complete clinical and pain history, physical and neurological examination and psychological evaluation (STAI, BDI, McGill, SF-36) was performed for all of them, and they underwent a Structural and a Functional Magnetic Resonance whole brain analysis to evaluate:

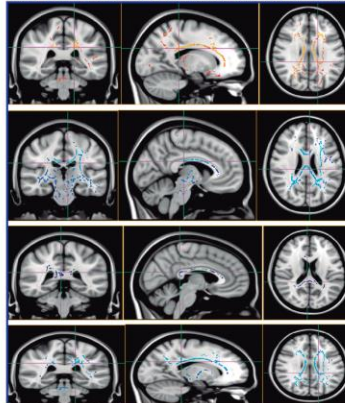
- Gray matter volume (3-Tesla Structural MRI)
- Thalamic volume (3-Tesla Structural MRI)
- White matter structure (Diffusion Tensor imaging)
- Cerebral chemistry (MR Spectroscopy)
- Cerebral areas activated by pain (fMRI-Resting-state)

We present the preliminary results about cortical thickness, thalamic volume, and white matter changes observed in the patients described above.

WHITE MATTER STRUCTURE ANALYSIS (DTI):

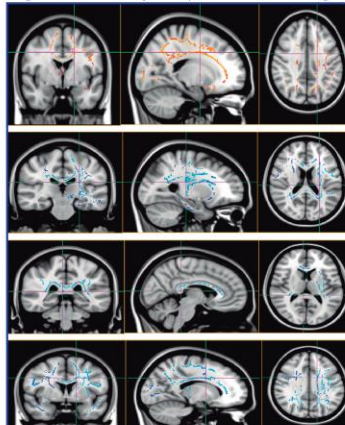
Comparative results between acute pain group and control group (Image 4): Acute pain patients, when compared to controls, showed a reduction of the fractional anisotropy in the thalamic radiation and left frontoparietal white matter, and an increase of diffusivity in the posterior cingulate, corpus callosum and bilateral frontal white matter.

Image 4. White Matter Analysis. Comparative Acute vs Control group.



Comparative results between chronic pain group and control group (Image 5): Chronic pain patients, when compared to controls, showed a reduction of the fractional anisotropy in the left corona radiata and an increase of diffusivity in the posterior cingulate, corpus callosum and right thalamus.

Image 5. White Matter Analysis. Comparative Chronic vs Control group.



Comparative results between chronic and acute pain groups: The chronic pain patients apparently showed a more severe pattern of impairment of the white matter when compared to the acute pain patients, but no statistically significant differences were found.

Conclusion

- The different MRI techniques used have evidenced structural and functional alterations of the brain, affecting both the cortical and subcortical structures, and both the white and gray brain matter in the patients with pain.
- We have observed alterations in the thickness of gray matter, in thalamic volume and in white brain matter. Those alterations have not been observed in the control group patients, and are more pronounced in the patients with chronic pain compared with acute pain patients. Those brain changes, anyway, start to exist in the acute pain group but with differential characteristics compared with the chronic pain group.
- All this findings support the hypothesis that pain is not a static condition with a physiopathology located only in the periphery, but is a highly plastic dynamic condition, with dynamic functional and/or anatomical changes occurring in the nervous system as a result of an injury or disease and that they affect multiple cortical and subcortical brain structures involved in the pain processing.
- Then, in chronic pain conditions there is a maladaptive neuroplasticity that can contribute in keeping the pain sensation, even in the absence of stimulus.

ALTERACIONES CEREBRALES EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO POR HERPES ZÓSTER Y NEURALGIA POSTHERPÉTICA. RESULTADOS PRELIMINARES

M. Genové Cortada¹, E. Granell Moreno^{2,3}, C. Rius Llorens¹, B. Gómez-Ansón^{2,3}, E. Català Puigbo¹.

1 Unidad del Dolor del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. 2 Unidad de Neurorradiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. 3 Grupo de Neuroimagen PIC- UAB, Barcelona.

Introducción

Las técnicas de neuroimagen avanzada han demostrado cambios en la conectividad cerebral, en la biología molecular, en la química y en la estructura de diferentes áreas cerebrales en pacientes con dolor crónico.

Material y métodos

Estudio transversal de casos-contrroles que incluye un total de 60 pacientes, de ambos sexos y de edades comprendidas entre 65-85 años, distribuidos en tres grupos: 20 pacientes con neuralgia postherpética (EVA \geq 4 y duración >3m), 20 pacientes con dolor por herpes zóster de reciente aparición (EVA \geq 4 y duración \leq 3 meses) y 20 sujetos sin clínica de dolor (grupo control). Se descartaron aquellos pacientes con dolor de cualquier otra etiología o con enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas diagnosticadas. A todos los participantes se les realizó una historia clínica completa, historia del dolor, exploración neurológica, valoración psicológica (STAI, BDI y cuestionario de dolor de McGill) y de calidad de vida (SF-36) y una resonancia magnética (RM) estructural 3-tesla de cerebro completo para el análisis del grosor cortical y volumen del tálamo, y una RM funcional mediante Tensor de difusión (DTI), para el estudio de la estructura de la sustancia blanca.

Resultados

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, PSICOPATOLÓGICAS Y DE CALIDAD DE VIDA:

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	GRUPO HZ	GRUPO NPH	GRUPO CONTROL	VALOR p
GENERO(% mujeres)	60% (12)	50% (10)	55% (11)	0.8
EDAD(años)	73.05	75.40	70.30*	0.017
NIVEL ESCOLARIZACIÓN				0.206
Estudios primarios	40% (8)	50% (10)	25% (5)	
Estudios secundarios	40% (8)	20% (4)	35% (7)	
Estudios superiores	10% (2)	25% (5)	40% (8)	
Analfabeto funcional	.0% (0)	5% (1)	.0% (0)	
No consta	10% (2)	0% (0)	0% (0)	
VARIABLES CLÍNICAS				
LOCALIZACIÓN DEL DOLOR (% lado derecho)	55% (11)	45% (9)	-	0.53
INTENSIDAD DEL DOLOR (EVA MEDIO)	7.35	6.55	-	0.21
CUESTIONARIO DE MCGILL(MPQ)				
Dimensión sensitiva	63.19	56.47	-	0.320
Dimensión afectiva	44.21	34.12	-	0.242
Dimensión evaluativa	77.89	76.47	-	0.889
VARIABLES PSICOPATOLÓGICAS/CALIDAD DE VIDA				
ANSIEDAD ESTADO-RASGO (STAI)				
Estado (centil)	46.47	41.32	30.47	0.232
Rasgo (centil)	32.89	43.63	23.74	0.090
DEPRESIÓN DE BECK (BDI)	12.56	12.79	6.00**	0.026
CUESTIONARIO SF-36				
Componente físico (PCS)	334.11	313.74	503.78***	<0.001
Componente Mental (MCS)	503.94	471.16	554.67***	0.036

(Significación p \leq 0.050)

*Diferencias estadísticamente significativas entre NPH i grupo control. **HZ vs CONTROL 0.055. NPH vs CONTROL 0.042. ***HZ vs CONTROL 0.000. NPH vs CONTROL 0.000. ****NPH vs CONTROL 0.037

ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA DE LA SUSTANCIA BLANCA (DTI):

Los pacientes con dolor (NPH y HZ) mostraron lesiones microestructurales en los tractos de la sustancia blanca de las fibras asociativas y de proyección, respecto a los controles; siendo el patrón de afectación más severo en el grupo NPH.

Imagen 4: Resultados comparativos entre el grupo HZ y grupo control.

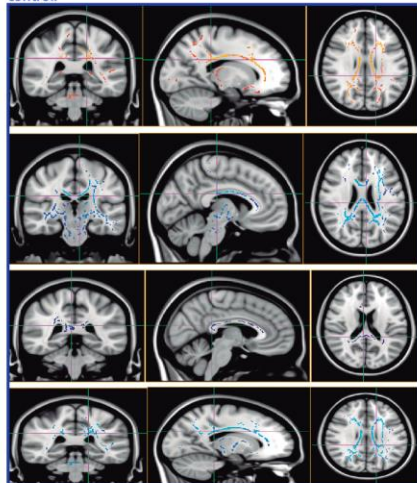
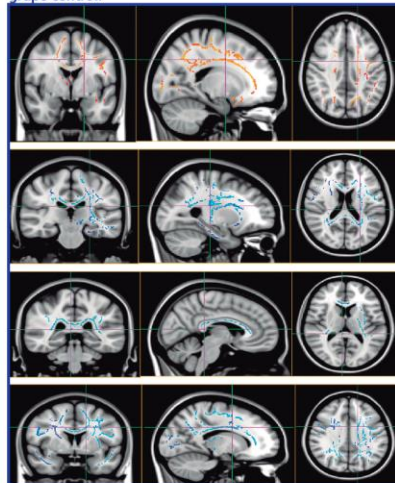


Imagen 5: Resultados comparativos entre el grupo NPH y grupo control.



Objetivo

Evaluar las alteraciones de la sustancia gris (grosor cortical y volumen del tálamo) y de la sustancia blanca cerebral, en pacientes con dolor neuropático agudo y crónico, y compararlos con sujetos control (no dolor).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de comparación de las variables sociodemográficas, psicopatológicas y EVA se realizó mediante ANOVA, Test de Kruskal-Wallis y Chi Cuadrado. Los diferentes estudios de postprocesado de las imágenes de RM se realizaron utilizando un software específico para cada caso: Freesurfer v5.0 para el análisis del grosor cortical y obtención del volumen talámico, y FSL para el análisis de los datos del tensor de difusión. El análisis estadístico se realizó aplicando comparaciones entre los 3 grupos mediante un Modelo General lineal (QDEC).

ANÁLISIS DEL VOLUMEN DE LA SUSTANCIA GRIS:

Los pacientes con dolor (NPH y HZ) presentan áreas de adelgazamiento cortical respecto al grupo control, siendo éstas más extensas y más significativas en el grupo NPH. En el grupo HZ destacan, además, áreas de engrosamiento cortical a nivel de la región insular anterior y el córtex prefrontal dorsolateral (áreas adelgazadas en la NPH).

Imagen 1: Resultados comparativos entre grupo NPH y grupo HZ.

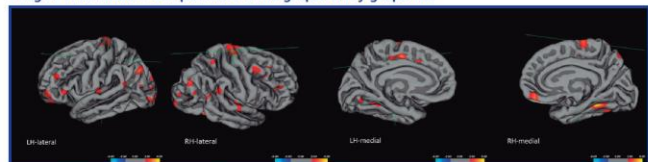


Imagen 2: Resultados comparativos entre grupo NPH y grupo control.

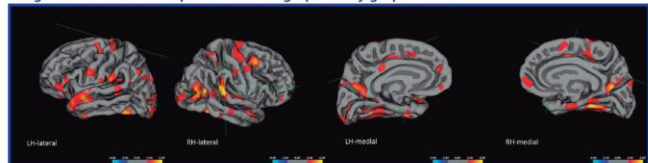
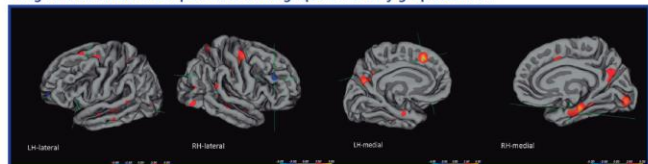


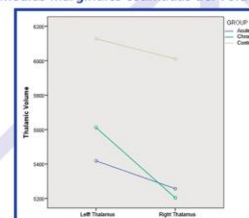
Imagen 3: Resultados comparativos entre grupo dolor HZ y grupo control.



ANÁLISIS DEL VOLUMEN TALÁMICO:

Los pacientes con dolor (HZ y NPH) mostraron una reducción del volumen de ambos tálamos, comparado con el grupo control. No se hallaron diferencias significativas en entre los grupos HZ y NPH (fig.1).

Figura 1. Medias marginales estimadas del volumen talámico.



Conclusión

- Estos hallazgos traducirían alteraciones en la conectividad tálamo-cortical y apoyarían la hipótesis que en el dolor neuropático tienen lugar cambios anatómicos y funcionales dinámicos en múltiples estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor.
- En el dolor neuropático crónico podría existir una neuroplasticidad maladaptativa, que contribuiría a perpetuar la sensación dolorosa, incluso en ausencia del estímulo.

CHANGES IN REGIONAL GRAY MATTER VOLUME IN PATIENTS WITH CHRONIC NEUROPATHIC PAIN

M. Genovè¹, E. Granell^{2,3}, E. Catalá¹, C. Rius¹, B. Gómez-Ansón^{2,3}, F. Nuñez^{2,3}, J. Gich⁴

¹Pain Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES; ²Neuroradiology Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES; ³Neuroimaging group of PIC-UAB, Barcelona/ES; ⁴Epidemiology Unit of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona/ES;



Introduction

The definition of pain developed by the IASP (unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or its equivalent) is a complex phenomenon. Any development of the cortical representation of pain has to take into account the multiple dimensions of pain. The development of advanced magnetic resonance imaging techniques (MRI) has helped to identify the cortical areas involved in the central processing of the different dimensions of pain (table 1).

PAR DIMENSIONS	CONCEPT	CORTICAL AREAS INVOLVED
SENSORY-DISCRIMINATIVE	Determination of stimulus location, intensity and quality	primary somatosensory cortex (S1) secondary somatosensory cortex (S2)
AFFECTIVE-MOTIVATIONAL	unpleasant sensation associated to pain, and their autonomic responses	anterior cingulate cortex, insular cortex
COGNITIVE-EVALUATIVE	cognitive influence in the perceived pain intensity and in the global evaluation of their intensity	prefrontal cortex parietal association areas

The neuroimaging advanced techniques have shown changes in the cerebral connectivity, in the molecular biology, in the chemistry and in the structure of some brain areas, in patients with chronic pain. Therefore, pain must be considered as a highly neuroplastic clinical process, with dynamic functional, anatomical and chemical changes (neuroplasticity) in multiple areas of the brain. These changes have been described in chronic pain that is: gray matter and thalamic volume reduction and white matter changes (table 2).

ANATOMICAL CHANGES	FUNCTIONAL CHANGES	CHEMICAL CHANGES
<ul style="list-style-type: none"> Decrease in Gray matter density Decrease in white matter volume White matter changes 	<ul style="list-style-type: none"> Changes in the functional connectivity Involvement in the processing of pain at the brain and brainstem level Changes in the reciprocal connections between the brain and brainstem 	<ul style="list-style-type: none"> Alterations in neurotransmitters: <ul style="list-style-type: none"> Cratine N-acetylserotonin Glutamate-Glutamine GABA (gamma amino butyric acid)

Objective

The aim of this study was to evaluate patterns in regional gray matter volume changes, using structural MRI, in patients with chronic neuropathic pain, and compare them with those of patients with acute neuropathic pain and the control.

Material and Methods

This is a cross-sectional and prospective study including a total of 51 patients (table 3). The samples were composed of men and women with acute pain (VAS=9, 3-3 month evolution) were compared to 19 patients with acute pain from herpes zoster (VAS=4 pain <3 month) and 17 controls (no pain). Patients with other etiologies of pain or neurological or psychiatric diseases were discarded. A complete clinical and pain history, physical and neurological examination and psychological evaluation (STAI, BDI, McGill, SF-36) was performed for all of them, and they underwent a 3-Tesla Structural Magnetic Resonance whole brain analysis to map their gray matter volume.

	Chronic Pain Group	Acute Pain Group	Control Group
Nº of patients	15	19	17
Gender	7 Men (46.7%) 8 Women (53.3%)	8 Men (42.1%) 11 Women (57.9%)	7 Men (41.18%) 10 Women (58.82%)
Mean age	75.07 years	72.84 years	70.31 years
Mean VAS	6.6 (DS ± 1.84)	7.21 (DS ± 2.149)	

The statistical analysis to compare the sociodemographic, psychopathological and VAS variables was performed with ANOVA, Kruskal-Wallis and Chi square tests. Regional Gray matter volume images were processed with the F5 (FreeSurfer) software. The statistical analysis was performed comparing the 3 groups using a general linear model (GLM).

Results

- No statistically significant differences were found between the three groups with chronic pain as compared with patients with acute pain.
- No statistically significant differences (p=0.388) was found in the VAS between chronic and acute group.
- Statistically significant differences were only found (p<0.05) in the Beck (BDI) depression questionnaire score in the acute group compared with chronic group.
- Chronic and acute groups showed significantly lower scores (p<0.05) than the control group.

Regional Gray matter volume analysis

Comparative results between chronic and acute pain groups

Chronic pain patients, when compared with acute pain patients, showed a reduction of the cortical volume, with a significance of p<0.001, in different regions of both frontal and parietal lobes of both brain hemispheres, in the anterior cingulate cortex, precentral and paracentral gyrus, and the parietal inferior area.

Table 4. Gray matter volume reduction areas in patients with chronic pain as compared with patients with acute pain

BRAIN AREAS	LEFT HEMISPHERE	RIGHT HEMISPHERE
FRONTAL LOBE	Dorsolateral Prefrontal Cortex (or Frontal Middle Frontal) Paracentral Gyrus Inferior Parietal	Caudal Middle Frontal Precentral Gyrus Inferior Parietal
PARIETAL LOBE		
TEMPORAL LOBE		
OCCIPITAL LOBE		

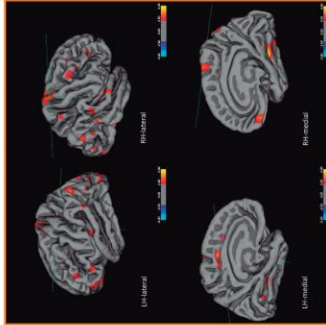
Comparative results between chronic pain group and control group

When comparing the chronic pain group with the control group (no pain) the differences in the areas in which the gray matter volume is reduced are the frontal and parietal areas affected, but also the temporal (such as the fusiform) and the occipital areas (such as the lateral occipital and lingual gyri).

Table 5. Gray matter volume reduction areas in patients with chronic pain compared with control group

BRAIN AREAS	LEFT HEMISPHERE	RIGHT HEMISPHERE
FRONTAL LOBE	Precentral Superior Frontal Lateral Orbitofrontal	Precentral Superior Frontal Lateral Orbitofrontal Caudal Middle Frontal
PARIETAL LOBE	Supramarginal Inferior Parietal Precuneus	Supramarginal Inferior Parietal Precuneus
TEMPORAL LOBE	Temporal Superior Gyrus Inferior Gyrus	Superior Temporal
OCCIPITAL LOBE	Fusiform Lateral Occipital Lingual Gyrus	Fusiform

Image 1. Gray matter volume reduction areas (p<0.01) in patients with chronic pain as compared with patients with acute pain



Blue areas increasing in gray matter volume, red-yellow areas reduced in gray matter volume.

Image 2. Gray matter volume reduction areas in patients with chronic pain compared with control group

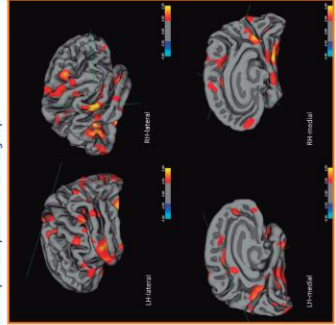
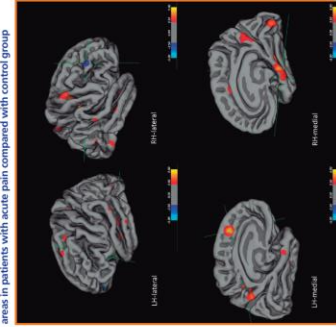


Table 6. Regional gray matter volume increase and reduction areas in patients with acute pain compared with control group

BRAIN AREAS	REGIONAL GRAY MATTER VOLUME (GMV)	
	LEFT HEMISPHERE	RIGHT HEMISPHERE
FRONTAL LOBE	Decrease GMV: Superior Frontal, Precentral, Superior Parietal, Inferior Parietal	Increase GMV: Precentral, Superior Frontal, Supramarginal, Superior Parietal, Inferior Parietal
PARIETAL LOBE	Decrease GMV: Superior Parietal, Inferior Parietal	Increase GMV: Dorsolateral Prefrontal
TEMPORAL LOBE	Decrease GMV: Medial Temporal, Fusiform, Inferior Temporal, Lateral Occipital	Increase GMV: Dorsolateral Prefrontal
OCCIPITAL LOBE	Decrease GMV: Lateral Occipital	Increase GMV: Dorsolateral Prefrontal
INSULA	Decrease GMV: Anterior Insula	Increase GMV: Dorsolateral Prefrontal

Image 3. Regional gray matter volume increases and reduction areas in patients with acute pain compared with control group



Discussion

The gray matter volume analysis showed a volume decrease in patients with acute and chronic pain when compared with control patients in different regions of the frontal and parietal lobes. These changes are much more extensive and pronounced in the chronic pain group. Most of these areas are involved in the affective and cognitive processing of pain: dorsal lateral prefrontal areas, dorsolateral prefrontal areas, cingulate cortex and medial temporal areas.

Moreover, an increase of volume was observed in acute pain patients when compared with the controls in the anterior insula and dorsolateral prefrontal cortex (areas reduced in volume in the chronic pain group). This finding suggests there is a neuroplasticity compensatory process producing dynamic changes over time within the context of pain chronification in the acute pain group. This is in line with the findings of the study by the hippocampus was also found. This last may be related with a greater emotional component in the acute pain phase. This finding might explain the significant differences in BDI and SF-36 in the acute pain group.

Conclusion

The above findings suggest that chronic pain can behave as a neurodegenerative process from an anatomical perspective. There are neuroplasticity compensatory processes that occur in order to maintain the sensation of pain, even in the absence of stimulus.

References

1. Apkarian P, Borsook D, Cohen SP, et al. Human brain pain pathways: a review. *Journal of Pain and Palliative Care*. 2015; 15(1): 1-10.
2. Apkarian P, Borsook D, Cohen SP, et al. Human brain pain pathways: a review. *Journal of Pain and Palliative Care*. 2015; 15(1): 1-10.
3. Apkarian P, Borsook D, Cohen SP, et al. Human brain pain pathways: a review. *Journal of Pain and Palliative Care*. 2015; 15(1): 1-10.