

Hastalarda Ağrıyı Görüntülemek Anlamlı mı?

Imaging Pain in Patients: Is it Meaningful?

Petra SCHWEINHARDT,^{a,b}
Michael LEE,^{a,b}
Irene TRACEY^{a,b}

^aDepartment of Physiology, Anatomy and Genetics, Oxford University and
^bCentre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the brain, Department of Clinical Neurology, Oxford University, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

Yazışma Adresi/Correspondence:
Irene TRACEY, PhD,
Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging, Oxford University, Department of Clinical Neurology, John Radcliffe Hospital, Oxford OX3 9DU, UK
irene.tracey@human-anatomy.oxford.ac.uk

Current Opinion in Neurology 2006, 19:392-400

Kısaltmalar

ACC anterior singulat korteks
DLPFC dorsolateral prefrontal korteks
fMRI işlevsel manyetik rezonans görüntüleme
IBS irritabl bağırsak sendromu
PAG kanal çevresi gri madde
PET pozitron emisyon tomografi
PFC prefrontal korteks
QST niceliksel duyuşal test

© 2006 Lippincott Williams & Wilkins
1350-7540

ÖZET Derlemenin amacı: Beyin görüntüleme yöntemleri, hastalık ve sağlıkta insan beyninin işlevini daha iyi anlamayı amaçlayan hekimler ve araştırmacılar tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlıklı insanın merkezi sinir sisteminde noziseptif işlemlenin bilinçli ağrı algısını nasıl oluşturduğunun anlaşılmasında gelişmeler kaydedilmiştir. Artık hastayla ilişkili araştırmalara odaklanılmakta ve önceki gelişmeler geniş bir aralıktaki kronik ağrı bozukluklarında spesifik hipotezleri test etmek için kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda üretilen verilerin yararlarını değerlendirmek için uygun bir zamanda bulunuyoruz. **Son bulgular:** Bu gözden geçirmede sağlıklı kontrollerde akut ağrının işlemlenmesiyle karşılaştırılarak klinik ağrının insan beyninde nasıl temsil edildiği tartışılmaktadır. Görüntüleme literatürü incelenerek hastalarda kronik ağrının gelişmesine katkı yapan mekanizmalarla ilgili test edilen hipotezler gözden geçirilmiştir. Plastisite, merkezi sensitizasyon, psikolojik karıştırıcılar, genetik ve nekrozla ilişkili konular incelenmiştir. **Özet:** Şu ana kadarki sonuçlar beyin görüntülemenin kronik ağrı halleri oluşmasına katkı yapan mekanizmaları anlamamıza yardım edeceği görüşünü güçlü bir biçimde desteklemektedir. Bu teknikler hastanın ağrıyla ilgili sorununa daha objektif bir tanı konmasına yardım ederek tedavilerin daha iyi hedeflenmesine ve ağrıyı azaltan bileşiklerin hızla geliştirilmesine yardım edebilir.

Anahtar Kelimeler: Beyin, kronik ağrı, işlevsel manyetik rezonans görüntüleme, beyin görüntüleme, noziseptif

ABSTRACT Purpose of review: Neuroimaging methods are widely used by researchers and clinicians interested in better understanding the functioning of the human brain in health and disease. Advances have been made in understanding how nociceptive processing within the healthy human central nervous system generates a conscious perception of pain. The focus has now shifted towards patient-related research, harnessing earlier developments to test specific hypotheses in a broad range of chronic pain disorders. The timing is ideal to assess the utility of data generated from these studies. **Recent findings:** This review discusses how clinical pain is represented in the human brain as compared with the processing of acute pain in healthy controls. The imaging literature is reviewed for hypotheses that have been tested in patients regarding mechanisms that might contribute towards the development of chronic pain. Issues related to plasticity, central sensitization, psychological confounds, genetics, and necrosis are examined. **Summary:** Results to date strongly support the notion that neuroimaging will aid our understanding of basic mechanisms contributing to the generation of chronic pain states. These techniques might help diagnose a patient's pain condition in a more objective and robust way, enabling better targeting of therapies and rapid development of compounds to alleviate pain.

Key Words: Brain, chronic pain, functional magnetic resonance imaging, neuroimaging, nociceptive

Türkiye Klinikleri J Neur 2008;3:95-104

Işlevsel beyin görüntüleme yöntemleri 1990'lardan itibaren deneysel olarak uyarılan ağrının merkezi işlemlenmesinde yer alan bölgeler ağrıyı belirlemek için başarıyla kullanılmıştır.^{1,2} Ağrı görüntülemesinin geliştirilme-

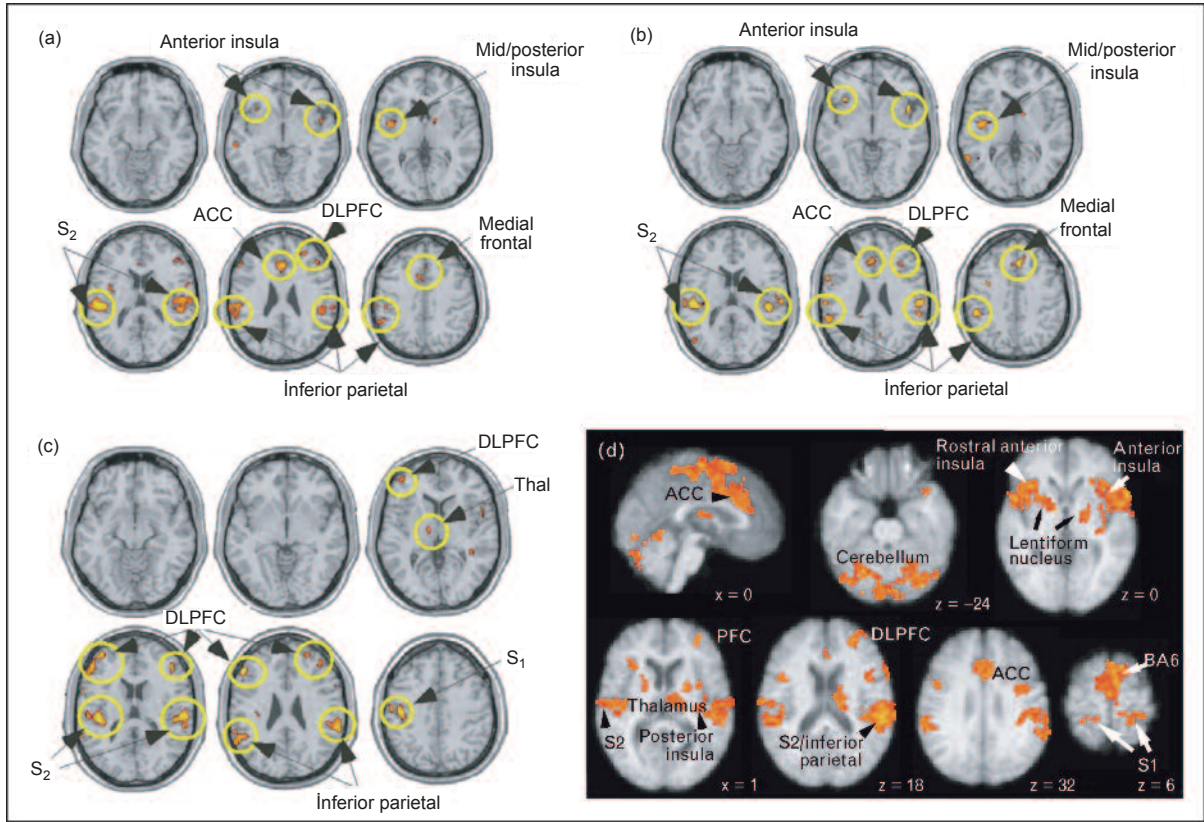
sinden hemen sonra hekimler ve ağrı araştırmacıları işlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografi (PET), magnetoensefalografi ve diğer beyin görüntüleme tekniklerinin klinik ağrı tanısı ve tedavi takibinde kullanılıp kullanılmayacağı ve bu tekniklerin, altta yatan hastalık mekanizmalarının araştırılmasında yardımcı olup olmayacağıyla ilgilenmeye başlamışlardır. Bu makale, modern görüntüleme yöntemlerinin bu amaç için ne kadar geliştiğini gözden geçirmekte ve bu yöntemlerin ağrı tanısı ve tedavisinde anlamlı bir rol edinmesini güvence altına alacak çalışmaların nasıl tasarlanması gerektiğini tartışmaktadır.

HASTALARDA AĞRININ MERKEZİ TEMSİLİ NEYE BENZER?

Klinik ağrıda farklılaşan ağrı deneyimini anlamak için temel bir yaklaşım, hastaların ağrılı uyarılar için farklı serebral temsiller gösterip göstermediğini ve bu farklı temsillerin oluşmasında periferik ve merkezi faktörlerin ne rol oynadığını belirlemektir. fMRG ve PET, hastalarda ve eşleştirilmiş kontrolde benzer bir ağrılı uyarı ile beyin aktivasyon paternlerini karşılaştırma imkanı verirler. Bu çalışma deseni çoğunlukla primer patolojileri kesin olmayan fibromiyalji,³⁻⁵ kronik alt sırt ağrısı,⁴ irritabl bağırsak sendromu (IBS)⁶ ve vulvar vestibulit sendromu⁷ gibi kronik ağrı durumlarında kullanılmıştır. Bu hastalarda izointens uyarılar tipik olarak insular ve singulat kortekslerin aralarında olduğu ağrı işleme bölgelerinde artmış tepkilere yol açarlar ki bu durum ağrı işleme yollarıyla ilgili bir yerlerde periferik girdinin amplifiye olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu hastaların ağrı duyarlılığının arttığı yönündeki bildirimleri destekler ve sadece ağrıyı farklı etiketledikleri görüşüne karşı çıkar. Bu tür çalışmalardan artmış ağrı duyarlılığına yol açan mekanizmaları elde etmek zordur çünkü beyin genelinde aktivasyon artmış gibi durmaktadır. Yaygın olarak dağılan aktivasyon artışları ağrı transmisyonunun temel bir seviyede değişmiş olabileceğini de gösterebilir; yani beyne noziseptif uyarı girişi kolaylaştırılmış ya da inen (desandan) inhibitör mekanizmalar bozulmuş olabilir. Bu mekanizmalar bu durumlarda tipik olarak gözlenen artmış ağrı duyarlılığının lokalizasyonunun iyi olmasını açıklayabilir. Bu mekanizmaları incele-

yen çalışmalar, gözden geçirmenin ikinci bölümünde sunulmuştur.

İyi tanımlanmış primer patolojileri olan hastalarda primer olarak etkilenmiş bölgeler dışındaki yerlere noziseptif uyarı vererek serebral aktivasyon paternleri nadiren incelenmiştir. Bu hastalarda aktivasyon çalışmaları ağırlıklı olarak ilgili hastalık antitesinin tipik klinik ağrısının nöral temsili karakterize etmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmalar yapmak zordur çünkü hasta grupları belirli bir tanı kategorisi içinde bile heterojen olma eğilimindedir. Yakın zamanda siringomiyeli hastalarında yapılan iyi düzenlenmiş bir çalışmada⁸ problemi aşmak için niceliksel duyuşal test etme (Quantitative Sensory Testing, QST) kullanılarak bu hastaların alt kategorilere ayrılması denenmiştir. QST'de soğuk allodini problemi olan hastaların taktil allodini olanlara kıyasla daha az şiddetli termal defektlerle prezente olduğu ve böylece QST'nin iki grubu birbirinden ayırabildiği bulunmuştur. fMRG sırasında soğuk allodini olan hastaların aksine taktil allodini olanlar anterior singulat korteks (ACC) ya da insular kortekste aktivasyon göstermemiştir (Şekil 1).^{8,9} Bu durum taktil allodini hastalarındaki daha büyük bir duyuşal kusuru yansıtır olabilir. Ancak aktivasyon olmaması dikkatli yorumlanmalıdır çünkü mekanik allodini ile ilgili diğer çalışmalarda bu bölgelerde belirgin aktivasyon bulunmuştur^{9,10} (Şekil 1d) ve aktivasyon paternlerinin çeşitli çalışmalarda birbirinden farklı olduğu gösterilmiştir.^{9,10,11,12} Spinal korddan doğrudan ya da dolaylı girdi alan s1, talamus, posterior insula ve diğer bölgelerde gözlenen farklılıklara değişen derecelerdeki spinotalamik ve lemniskal yol lezyonları katkı yapıyor olabilir. Bu sebeple farklı çalışmalarda verileri karşılaştırmak için nöropatik ağrı ile ilgili görüntüleme çalışmalarında QST verilerini rutin olarak kullanmak yararlıdır. Klinik ağrıyı değerlendirmeyi zorlaştıran bir başka sorun da klinik ağrı hastalarının büyük bir bölümünün herhangi bir uyarı olmadan yaşadığı süregiden arka plandaki ağrının örtüşen beyin bölgelerinde benzer nörofizyolojik kaynaklar için yarışarak provoke edilen ağrıya hemodinamik yanıtındaki artışları gizlemesidir. Bu ihtimali araştırmak için nöropatik ağrı hastalarında devam eden ağrı işlemeyle allodinik ağrı arasında etkileşim ana-



ŞEKİL 1: Nöropatik ağrıda spinotalamik ve lemniskal yollarda disfonksiyon düzeyini değerlendirmek için niceliksel duyuşal test etme (Quantitative Sensory testing; QST)

Ducreux ve ark. [8*] soğuk allodinisi olan nöropatik ağrı hastalarını (b) fırça tarafından uyarılmış allodini hastalarından (c) QST kullanarak ayırt etmişler çünkü fırça tarafından uyarılmış allodini hastalarında soğuk allodini hastalarına kıyasla daha fazla termal kusur saptanmış. Soğuk allodinisi olan hastaların ağrı olarak algıladıkları 22°C uyarana verdikleri beyin aktivasyon paterni, sağlıklı gönüllülerin 4°C'deki bir soğuk uyarana verdikleri yanıtta (a) çok benzer bulunmuş. Yazarlar fırça tarafından uyarılan allodini hastalarında dinamik mekanik allodiniye yanıt olarak daha az bölgenin aktive olmasının bu hastalarda duyuşal yollarda daha fazla bozulmayı temsil ettiği spekülasyonunu yapmışlar. Ancak Schweinhart ve ark. [90] yakın zamanda nöropatik ağrı hastalarında fırça tarafından uyarılan allodini çalışmasını sunmuşlar. Bu çalışmada QST tarafından incelendiğinde tüm hastalar spinotalamik işlev bozukluğu göstermesine karşın ağrı işlemeyle ilgili tüm anahtar bölgelerde güçlü aktivasyon görülmüş. İlave olarak 8 hastanın 6'sında lemniskal yol bozukluğu, 6 hastada da arka planda devamlı ağrı varmış. ACC: anterior singulat korteks; DLPFC, dorsolateral prefrontal korteks; S1 ve S2, primer ve sekonder somatosensör korteks; BA6, Brodmann'ın 6-bölgesi (premotor korteks). a-c şekilleri 8*, d ise 9* kaynaktan izinle uyarlanmıştır.

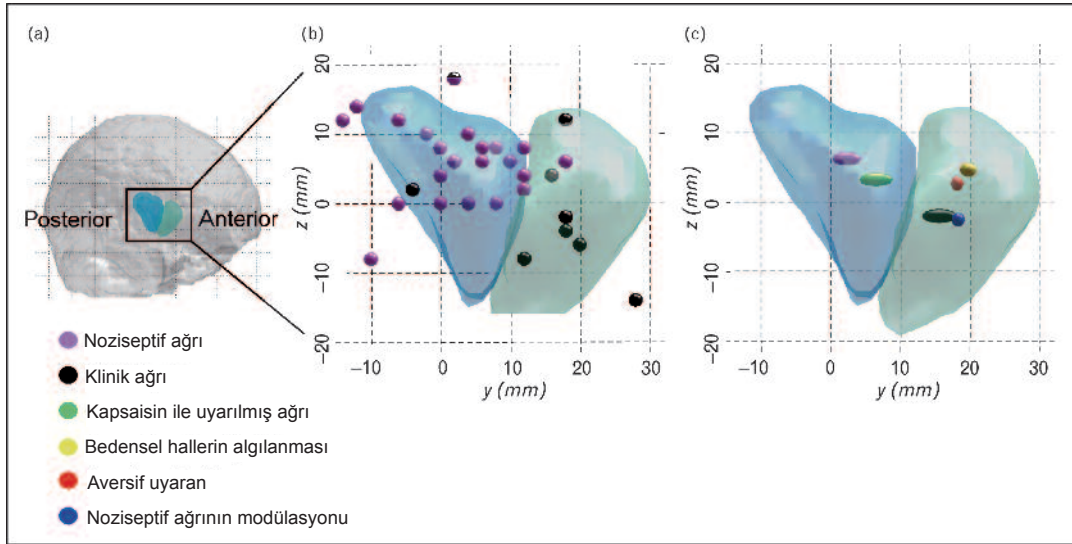
lizi yaptık. Yüksek düzeylerdeki devamlı ağrı orta ACC'de allodinik ağrıya yanıtın artmasına yol açtı. Perigenual ACC'de ters bir etkileşim etkisi gözlenmiştir: devamlı ağrı ne kadar yükseğe allodinik uyarana yanıt olarak aktivasyon o kadar düşüktür. Etkileşim sadece düşük bir istatistiksel eşikte görülmüş ve allodinik uyarana belirgin yanıt verilmesini engellemiştir ancak bu durum kronik ağrı hastalarında yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bulunmasını açıklayabilir.^{9,10,11-13} Gelecekteki PET çalışmaları provoke ve devamlı ağrının işlenmesi arasındaki etkileşimleri inceleyebilir çünkü bu teknik (fMRG'nın aksine) serebral kan akımını mutlak terimlerle ölçmektedir ve böylece devamlı ağrıyla ilişkili aktivasyonun hesaplanmasına izin verir.¹⁴

Klinik ağrı hasta grupları için spesifik serebral belirteçler belirlemenin kolay olmadığı görüldüğü de bu yaklaşım tanı ve tedavinin takibinde çok faydalı olabileceğinden araştırmaların devam etmesini hak etmektedir. Tanı kategorilerini primer patolojiyle ilişkili daha homojen belirti kümelerine ayırmının dışında ağrı işlemeyi ciddi ölçüde etkileyen başka faktörleri de dikkate almak akla yatkın durmaktadır: hem duyuşal hem de bilişsel yönlerin ağrı algısını etkilediği bilinmektedir. Örneğin depresif bozukluklara sıklıkla sürekli ağrı eşlik eder, her iki durumun altında merkezi nöronal plastisite yatıyor olabilir¹⁵ ve bu, klinik ağrı bozukluklarına katkı yapan bileşenleri birbirinden ayırmamızı daha da zorlaştırmaktadır. Depresyon ile ağrı arasındaki kesin ilişki bilinmiyor-

sa da amigdala bu etkileşime tesir ediyor olabilir.¹⁶ Bununla ilişkili olarak, yeni bir fMRG çalışmasında^{17**} amigdaladaki (ve anterior insula) aktivasyonun, fibromiyalji hastalarında majör depresyonu olanlarla olmayanları ayırt ettiği gösterilmiştir.

Altta yatan patolojiden bağımsız olarak klinik ağrı durumlarında rostral anterior insula ve prefrontal korteks aktivasyonu tutarlı olarak bulunmuştur.^{1•,12,18} Schweinhardt ve ark.^{9•} tarafından yapılan yeni bir meta-analiz, sağlıklı kontrollerde klinik ağrının noziseptif ağrıya göre anterior insulada anlamlı olarak daha rostralde yerleştiğini ortaya çıkarmıştır. Yüksek derecede aversif içeriği olan uyarının nöral temsillerinin ve beden hislerinin bilinçli algısının, klinik ağrı işlemeye yakınlığı bulgularımızı açıklamakta ve kronik ağrının kortikal temsilde plastisite oluştuğunu düşündürmektedir (Şekil 2).^{9•} Bu sebeple akut ağrıdan kronik ağrıya geçişi gözlemeyi amaçlayan longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır ve invazif olmayan görüntüleme yöntem-

leri bu amaç için idealdir. Ağrı hastalarıyla yapılan çalışmalarda belirgin PFC aktivasyonu muhtemelen klinik ağrı durumlarının duygusal, bilişsel ve intero-septif bileşenlerini yansıtmaktadır.^{1•} Sağlıklı bireylerde deneysel olarak alodini indüklenen bir çalışmada¹⁹ lateral PFC'nin ağrı kontrol merkezi olarak spesifik bir rol aldığı öne sürülmüştür. Bu çalışmada artmış lateral PFC aktivasyonu, azalmış ağrı afektiyle ilişkili bulunmuştur ve bunun medyal talamus ile orta beyin arasındaki işlevsel bağlantının inhibe edilerek endojen ağrı inhibisyon mekanizmalarının harekete geçirilmesine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Aksine medyal PFC, duygular için bir işleme bölgesi olarak bilinir.²⁰ Klinik ağrı işlemede prefrontal alt bölgelerin rolünü daha fazla açığa çıkarmak büyük öneme sahiptir çünkü bu, duygusal ve bilişsel faktörler tarafından ağrı deneyiminin amplifikasyonlarını ve benzer şekilde endojen ağrı kontrol mekanizmalarındaki potansiyel bozulmaları değerlendirmemize imkan verecektir.



ŞEKİL 2: Sağlıklı kontrollerdeki noziseptif işleme ile karşılaştırıldığında klinik ağrı işleme anterior insulada rostrale kaymıştır.

Klinik ağrının yüksek düzeyde aversif içeriği duyuların bilinçli algılanmasıyla yakın olması mekansal kaymaya ilişkin açıklamaya dair bir çatı sunar. Sağlıklı bireylerde duygusal ya da bilişsel düzenlemeyle noziseptif işleme anterior insulanın rostral bölümüne kayabilir (kısmın C'deki soldaki elipsoid), bulunan uyarılarla ve bedendeki nöropatik ağrıda bir model olarak sıkça kullanılan sağlıklı gönüllülerde kapsaisin tarafından uyarılan ağrı, biraz daha rostralde yer almakla birlikte anterior insulada noziseptif ağrıyla aynı bölüme yer alır (a). İnsan beyinde anterior insula (b-c sağdakiler, anterior kısa girus insula) ve kaudal anterior insulanın (b-c soldakiler, orta ve posterior kısa girus insula) görece pozisyonu. (b) Sağlıklı gönüllülerde deneysel noziseptif ağrı (ağırlıklı olarak lazer ya da rahatsız edici sıcak uyarılarla ortaya çıkarılmış) kürecikler ya da klinik ağrıyı inceleyen (devamlı ve uyarılmış nöropatik ağrı, anjina pektoris ya da küme baş ağrısı) (kürecikler) ve anterior insula aktivasyonu bildiren görüntüleme çalışmalarındaki teppe aktivasyon koordinatları. Klinik ağrı küreleri deneysel ağrı kürelerine göre anlamlı olarak daha rostralde yerleşmiştir (Mann-Whitney-Wilcoxon testi, 2-tarafı: $p < 0.001$). (c) Klinik ağrıyı, sağlıklı bireylerde somatik noziseptif ağrıyı, sağlıklı bireylerde kapsaisin tarafından uyarılmış ağrıyı, bedensel hallerin algılanmasını (hava açlığı ya da kişinin kendi kalp atışını tespit etmesi gibi), anksiyete ya da yüksek düzeyde aversif içeriği olan uyarıları ve sağlıklı bireylerde noziseptif ağrı işleminin bilişsel yada duygusal düzenlenmesini (tamamen bir noziseptif uyarıya dikkat ederek) inceleyen çalışmalar. Klinik ağrı aversif şeyler ve bedensel hallerin tespiti kadar rostralde yer almıştır (klinik ağrı ile aversiflik / beden hallerinin tespiti arasında Mann-Wilcoxon-Whitney testleri sırasıyla $P = 0.9$ ve $P = 0.4$). Her bir çalışmadaki x, y ve z koordinatlarının gruplar için ortalaması alınmıştır (bu sebeple b kısmındaki elipsoid kürelerin üzerinde yer almıştır ve elipsoidler boyut olarak y- doğrultusundaki standart sapmaya (ss) orantılıdır. Koordinatlar Montreal Nörolojik Enstitüsüne göre verilmiştir. y- eksen, anterior-posterior yön; z-eksen, süperior inferior yön. [9] kaynaktan izinle uyarlanmıştır.

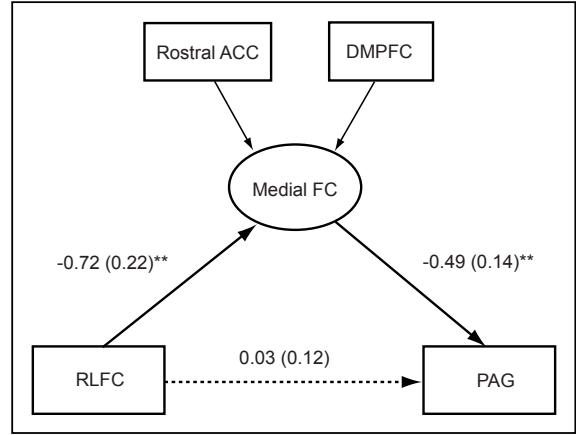
KRONİK AĞRI HALLERİYLE İLİŞKİLİ SPESİFİK SEREBRAL DİSFONKSİYONLARIN ÇALIŞILMASI

Bu bölümde beyin aktivasyon paternlerini tarif etmenin ötesine geçen ve spesifik deneysel desenler ya da veri analizleri kullanarak kronik ağrı hallerinde sorumlu mekanizmalarla ilgili hipotezleri test etmeye çalışan beyin görüntüleme çalışmalarını açıklayacağız.

BOZULMUŞ İNEN MODÜLASYON

İnen ağrı modülasyon sistemi noziseptif işlemenin düzenlenmesine izin veren iyi karakterize edilmiş anatomik bir ağdır.²¹ Kanal çevresi gri maddenin (periaqueductal grey; PAG) parçası olduğu ağrı inhibe eden devre bunlardan en iyi bilinenidir ve periferik analjeziye ve opiat analjezisine katkı yapar.²² Ancak, ağrı transmisyonunu kolaylaştıran inen yollar da bulunmaktadır ve bu devrelerin kalıcı aktivasyonunun bazı kronik ağrı hallerinin altında yattığı düşünülmektedir.^{23,24}

Mayer ve ark.^{25**} yakın zamanda IBS hastalarında bulunan visseral hipersensitivitenin yukarıdan aşağıya inen etkinin sonucunda ortaya çıkıp çıkmadığını araştırmıştır. Bir PET çalışmasında, kontrol bireyler ya da stabil ülseratif kolit hastalarıyla karşılaştırıldığında IBS hastalarında rektal distansiyon sırasında daha fazla limbik ve paralimbik devre aktivasyonu olduğu görülmüştür. İşlevsel konnektivite analizi²⁶ daha sonra uygulandığında sağ lateral frontal korteksi aktive etmekte başarısızlığın limbik ve paralimbik devrelerin PAG aktivasyonu üzerinde inhibitör etkilerine izin verdiği ve bunun sonucunda da visseral hipersensitivite olabileceğini düşündürmektedir²⁷ (Şekil 3). Farklı bir kombine fMRG ve psikofiziksel çalışmada, Wilder Smith ve ark.,²⁸ IBS hastalarının kontrol bireylerin aksine, heterotopik uyarı sırasında rektal distansiyona bağlı subjektif ağrı azalma bildirmediğini göstermiştir. Bu durum, IBS hastalarında ağrılı uyarıların inhibitör kontrolünde yaygın bir işlev bozukluğu olduğunu düşündürmektedir ki bunun nöral substratı spinobulbospinal halkadır. Güçlü psikofiziksel bulguya beyin aktivasyon paternlerindeki net farklılıklar eşlik etmiştir. Farklılıkların duygusal, otonomik ve klasik PAG inen ağrı modülasyon sistemlerinin



ŞEKİL 3: İrritabl bağırsak sendromu olan hastalarda rektal distansiyon sırasında elde edilen işlevsel görüntüleme verileri

Görüntüleme hem sağlıklı kontrol bireyler hem de stabil ülseratif koliti olan hastalara kıyasla frontal korteks (RLFC) ve dorsal pons / kanal çevresi gri madde (periaqueductal grey) bölgelerinde aktivasyonda azalma açığa çıkmıştır. Yapısal eşitleme modelinde medyal frontal korteks (medyal FC) ki bu bölgedeki aktivasyon rostral anterior singulat korteks (rostral ACC) aktivasyonu ile ilişkilidir ve dorsomedyal prefrontal korteksin (DMPFC) RLFC ile PAG arasındaki yola aracılık ettiği ve RLFC'nin dorsal pons / PAG üzerindeki etkisinin yaklaşık %92'sinden sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, medyal FC RLFC tarafından inhibe edilmeyorsa medyal FC'nin PAG'nin antinözeptif etkilerini inhibe ettiği anlamına gelir. IBS grubunda RLFC aktivasyonu olmaması bu hastalarda ağrı duyarılığında artmaya yol açabilir. Noktalı çizgi RLFC ile PAG arasındaki ilişkinin dolaylı olduğu anlamına gelmektedir. Standart olmayan katsayılar ile ilişkili standart hatalar parantezlerde bildirilmiştir **P < 0.01. [25**] kaynaktan izinle uyarlanmıştır.

kontrolünde yer alan bölgelerle ilişkili olması ilginçtir. Bu çalışmalarda kronik ağrı hastalarda ya işlevi bozuk bir inen inhibisyon sistemi ya da aktive ve güçlenmiş bir inen fasilitör sistem bulunması şeklinde, inen ağrı modülasyon ağında değişiklikler olduğu net bir şekilde ortaya konmuştur.

BOZULMUŞ OPIOİDERJİK VE DOPAMİNERJİK YOLLAR

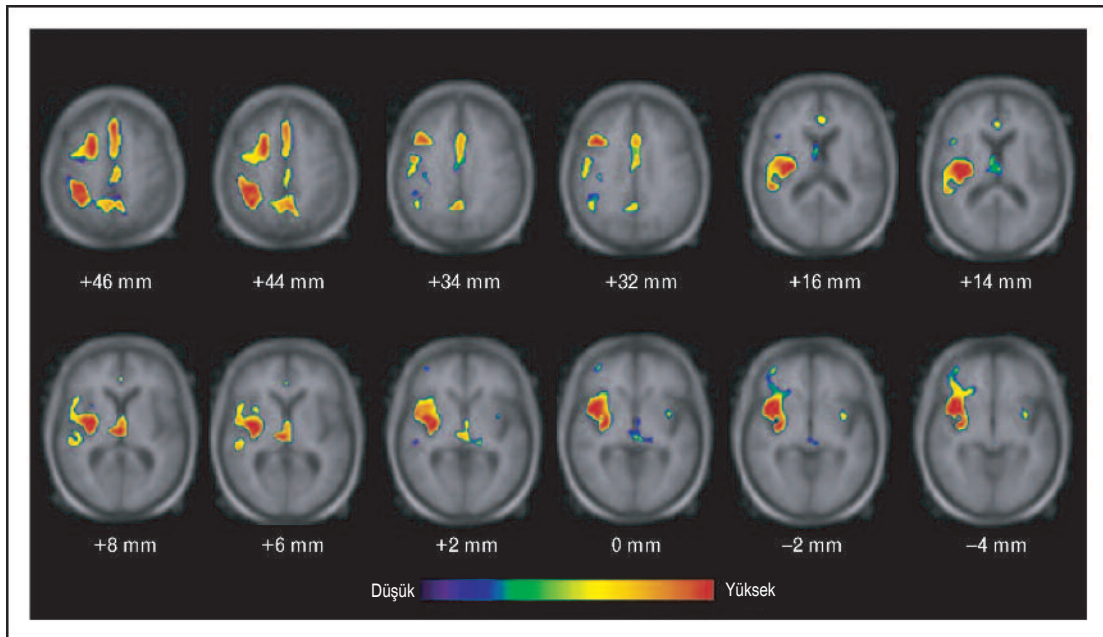
Opioid ve dopamin reseptörleri için PET ligandlarının elde bulunması, çeşitli klinik ağrı durumlarında bu reseptör sistemlerinin çalışılmasına izin vererek hastalarda ağrının oluşması ya da modülasyonunda uyarıcı ve inhibitör mekanizmalar arasındaki dengesizliğin katkı yaptığına dair daha fazla kanıt sağlamıştır.

İlk opioid ligand çalışmaları,²⁹ kronik ağrı hastalarında artmış bağlanma olduğunu ve bunun ağrı belirtilerinin azalmasını ardından normale döndüğünü göstermiştir. Yakın zamandaki nöropatik ağrı çalışmalarında da ligand bağlanmasında bölgesel farklılıklar bulunmuştur³⁰⁻³² (Şekil 4). Bu çalışmalarda ligand bağlanması ağrı algısında yer alan bazı

anahtar bölgelerde azalmıştır. Bağlanma potansiyeli ile ağrı yoğunluğunu korele edecek gelecekteki çalışmalar (özellikle de uzun dönemli çalışmalar) azalmış reseptör miktarının endojen opioid salıverilmesindeki artıştan mı yoksa reseptör yoğunluğundaki azalmadan mı kaynaklandığını açığa çıkarmaya yardım edebilir. Huzursuz bacak sendromu olan hastalarda yapılan yeni bir çalışmada, opioid bağlanma potansiyelinin McGill Ağrı Anketinin³³• afektif boyutu ile negatif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür ki bu bulgu, ağrı afektindeki artıştan reseptör yoğunluğundaki azalmanın sorumlu olduğu anlamına gelebilir. Bu tür bir çalışmayla diğer hipotez (yani ağrının ya da bunun afektif bileşenlerinin opioid salıverilmesinde artışa yol açarak afektif skorları yüksek hastalarda azalmış bağlanma potansiyeli ortaya çıkarması) dışlanmasa da bu hipoteze göre hastalarda masif endojen opioid olmasına karşın şiddetli ağrı sendromları bulunması gerekir ki bu ihtimal düşüktür.

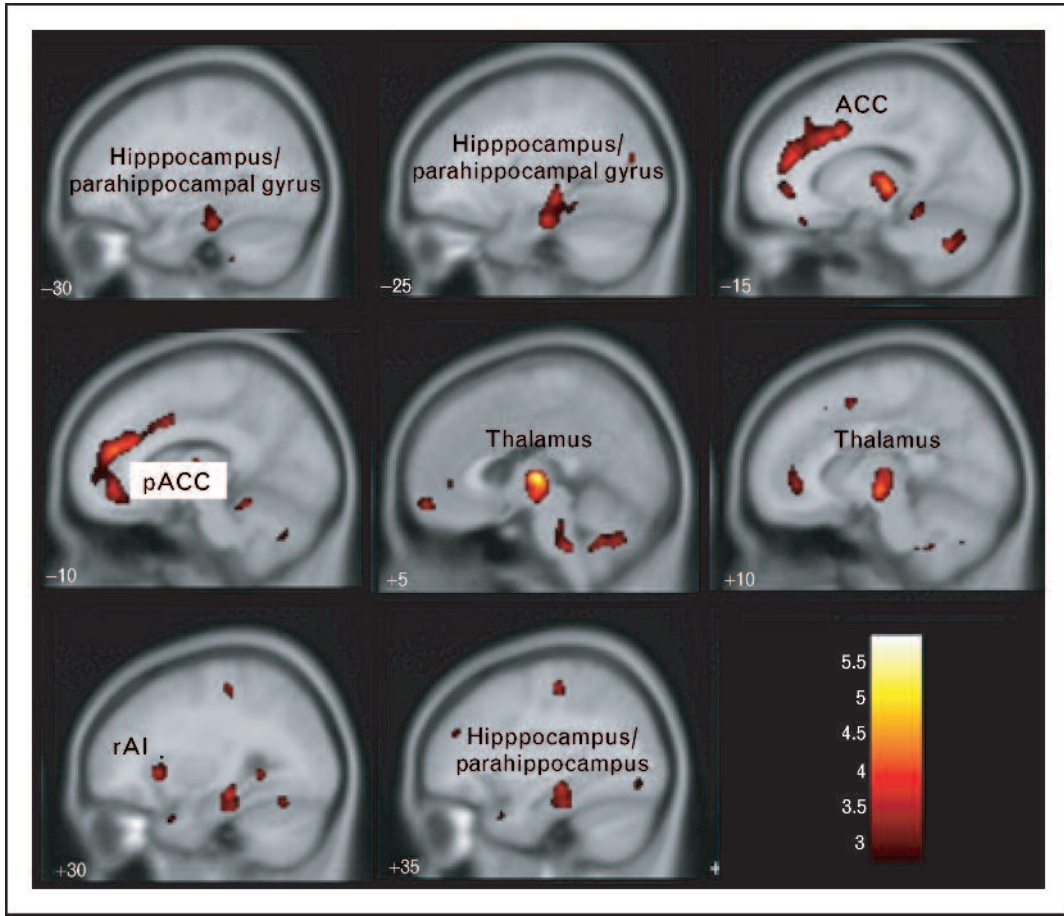
Hayvan³⁴ ve insan³⁵ çalışmalarında ağrı işlemede dopaminerjik yollar da suçlanmıştır. Dopamin ak-

tivitesinde azalma kronik stres altındaki hayvan modellerinde bulunan artmış ağrı davranışına aracılık edebilir.^{36,37} Patterson ve ark. tarafından yapılan yeni bir PET çalışması (İnsan Beyin Haritalama Organizasyonunun 11. yıllık buluşması olan 12-16 Haziran 2005; Toronto toplantısında poster sunumu) ile fibromiyaljide çeşitli beyin bölgelerinde azalmış presinaptik dopaminerjik aktivite gösterilmiştir ki burada dopamin noziseptif süreçlerin modülasyonunda kritik bir rol oynar (Şekil 5) (Patterson ve ark.). Bu çalışma dopaminerjik disregülasyonla, stresin belirgin bir alevlendirici faktör olduğu işlevsel ağrı bozuklukları arasında ilişki kurmaktadır.³⁸ İşlevsel ağrı bozukluklarında stresin önemine vurgu yapan seçkin bir çalışmadan da söz etmek gerekmektedir: Morgan ve ark.,³⁹• ağırlı rektal uyarı verilen ve bazı denemelerde stresli bir akustik sese maruz bırakılan IBS hastalarını çalışmışlardır. Antidepresan olan amitriptilin, sadece stres koşulunda, rektal uyarıya yanıt olarak ACC ve posterior pariyetal korteks aktivasyonunu azaltmıştır. Endojen opioid sistemine benzer şekilde işlevsel bir hipodopaminerjik durum-



ŞEKİL 4: Kontralateral talamus, parietal, ikincil somatosensör, insular ve lateral prefrontal kortekslerde ve anterior singulat, posterior singulat ve orta-beyin gri cevher arasındaki orta hatta fokal inme (felç) lezyonunu takiben merkezi ağrısı olan hastalarda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla [¹¹C] diprenorfin bağlanmasında azalma gösteren pozitron emisyon tomografi çalışması

Opioid reseptör miktarının yaygın olarak azalması merkezi lezyonun büyüklüğüyle orantısızdır ve inme sonrası merkezi ağrıda opioiderjik sistem regülasyonunda bozulmayı düşündürmektedir. Her kesitin altında verilen mesafe bikomissural (anterior komissür-posterior komissür) hatta olan uzaklıktır. Görüntünün sol tarafı ağırlı beden yarısının karşı tarafıdır. [32] kaynaktan izinle alınmıştır.



ŞEKİL 5: Beş fibromiyalji hastası ve yaş ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol bireylerde presinaptik dopaminerjik aktivitelerin 18F florodopa pozitron emisyon tomografi ile karşılaştırılması.

Voksel temelli analiz, hipokampus, parahippokampal girus, rostral anterior insula (rAI), anterior singulat korteks (ACC), perigenual ACC (pACC) ve talamusun aralarında olduğu çeşitli beyin bölgelerinde presinaptik dopaminerjik aktivitede azalma göstermiştir. Dopaminin ağrı modülasyonunda yer aldığı düşünülürse bu bulgu bu hasta grubundaki ağrı modülasyon yollarındaki temel bir bozukluğun ipucu olabilir. Patterson ve ark.nin eserinden izinle alınmıştır (İnsan Beyin Haritalaması Organizasyonu 11. Yıllık Toplantısı; 12-16 Haziran 2005, Toronto'da poster sunumu).

la ağrı arasında sebep sonuç ilişkisi olup olmadığı sorusu çözülememiştir. Yine de, Parkinson hastalarında azalmış ağrı eşiklerinin levodopa verilmesi sonrası normale dönmesi ve beyin aktivasyonunda (insula ve ACC) buna karşılık gelen değişiklikler olması dopaminerjik aktivitedeki azalmanın bazı kronik ağrı durumlarının altında yattığını düşündürmektedir.⁴⁰

TALAMUSUN ROLÜ

Talamus noziseptif uyarıların kortikal ve subkortikal yapılara girmesinden önceki asıl durak bölgesidir. Hayvanlarda dorsal boynuzdaki lamina I spinal talamik traktus nöronları çoğunlukla ventral posterior nükleusa, ventral medyal nükleusun posterior bölümüne, ventral posterior inferior nükleusa ve

medyal dorsal nükleusun ventral kaudal dalına projekte olurlar. Lamina V spinal talamik trakt aksonları ventral posterior, ventral posterior inferior nükleus, ventral lateral nükleus ve intralaminar nükleuslarda sonlanırlar.⁴¹ İnsanda noziseptif işlemede talamik nükleusların önemi yakın zamandaki yüksek çözünürlüklü görüntüleme çalışmaları ile doğrulanmış^{42,43} ve bu çalışmalar bu kritik durak bölgesinde işlemleri anlamamıza katkı yapmıştır.

İlk zamanlarda kanser hastalarında ağrı bölgesinin karşısında kan akımında azalma bulunmasıyla talamusun kronik ağrıdaki rolü olabileceği düşünülmüştür.⁴⁴ Daha sonra bu bulgu periferik ya da merkezi sinir sisteminde lezyonları takiben ağrı gelişen hastalarda da bildirilmiştir. Ancak bu hasta-

larda, talamik hipoperfüzyon (bu yapıdaki nöral aktivitede azalmayı yansıttığı yaygın olarak kabul edilmektedir) ağrıyla ilişkili olmayıp deaferentasyon sonucunda oluşmuş olabilir. Sol medüller infarktı (Wallenberg sendromu) olan bir hastada yapılan yeni bir çalışmada⁴² ağrı ve deaferentasyonun birbirinden ayırt edilmesi üzerinde durulmuştur. Bu hastada yaygın sağ taraflı duyuşsal kusurlara sol taraflı fasyal ağrı eşlik etmiş ve PET taramasında sağ talamusta yeni ağrı alanının karşısında kan akımında azalma olduğu gözlenmiştir. Motor korteks uyarımıyla ağrı azaltıldıktan sonra tekrarlanan PET taramasında talamik perfüzyonun normale döndüğü görülmüştür. Bu bulgu talamik hipoperfüzyonun aslında ağrı halini yansıtmakla birlikte kendi başına patofizyolojik olmayabileceğini düşündürmektedir. Talamik kan akımında azalma daha ziyade genel hiper uyarılabilirlik bağlamında telafi edici bir inhibasyonu temsil ediyor olabilir.

KRONİK AĞRIDA YAPISAL SEREBRAL DEĞİŞİKLİKLER

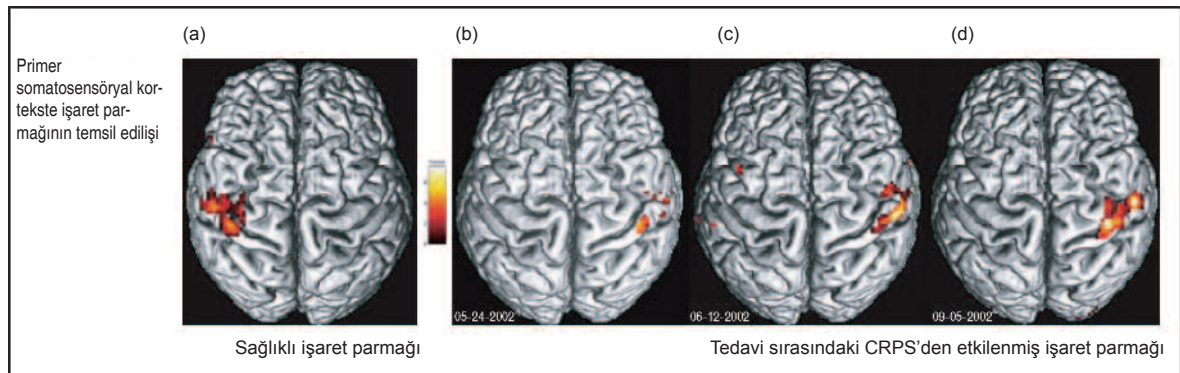
MR verilerinin yakın zamanlı bir volumetrik analizinde⁴⁵ kronik alt sırt ağrısı olan hastalarda, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol bireylerle karşılaştırıldığında asil olarak dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC) (%27 azalma) olmak üzere beyaz cevher yoğunluğunda anlamlı düzeyde azalma olduğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışma, daha önce yapılan ve MR spektroskopisi kullanılarak nöronal bir belirteç olan N-asetil aspartat düzeyinde azalma bulunan (kronik alt sırt

ağrısında) bir çalışmayı⁴⁶ tamamlamaktadır. İlginç bir nokta değişikliklerin prefrontal kortekslerde özellikle de DLPFC'de baskın olmasıdır. Bu bölgelerin inen ağrı-modülasyon sistemleri ile etkileşimi bilindiğinden yakın zamandaki birçok çalışmada bu bölgeye dikkat edilmiştir.^{8•12,47-49}

Muhtemelen, beyindeki değişiklikler (metabolik, apoptotik, maladaptif plastisite) birçok ağrı durumundaki kronik ve aralıksız noziseptif sinyal girdisini takiben oluşur. Bazı değişiklikler geri dönebilir. Örneğin S1 içindeki maladaptif plastisiteye ilişkin yeni çalışmalar, (bir uzvu kesilmiş ve ağrısı olan hastalarda ve kompleks ağrı sendromu olan hastalarda gösterilmiştir⁵⁰) tedaviyle patolojik olarak indüklenen duyuşsal işlemelemedeki bozulmanın geriye döndüğünü göstermiştir (Şekil 6).^{51,52} Diğer değişiklikler geri dönüşümsüz olabilir (anlamlı hücre kaybı gibi) ve noziseptif girdi uzaklaştırılsa ya da azaltılsa da devam edebilir. Bu durum tedaviye dirençli ağrı bozukluklarını ve tedaviye kötü yanıtı açıklayabilir.

GELECEK

Kronik ağrı durumlarının altında yatan nöral ağlar hakkındaki bilgilerimiz beyin görüntüleme teknikleri ve analitik yöntemlerdeki gelişmelerle artmaya devam etmektedir. Beyin sapına fMRG tekniklerinin difüzyon tensör görüntüleme ve traktografi ile birlikte uygulanması^{53-55,56} insan beynindeki invazif olmayan bir yolla beyaz cevher lifi traktuslarının haritalanması ve muhtemelen miktarının belirlenmesine fırsat vererek farklı kortikal, subkortikal ve



ŞEKİL 6: Sol kolda tip I kompleks bölgesel ağrı sendromu (complex regional pain syndrome; CRPS) olan bir hastada duyuşsal temsilin kortikal reorganizasyonu. (a). Sağlıklı işaret parmağının uyarılması sonrasında karşı tarafta birincil somatosensör korteks (S1) aktivasyonu. (b) Etkilenmiş parmağın uyarılmasına karşılık gelen S1 aktivasyonunda azalma. (c ve d) Tedavinin 1. (c) ve 3. (d) aylarında S1 aktivasyonundaki kademeli düzelmeye ağrının azalmasıyla ilişkilidir. [52] kaynaktan izinle alınmıştır.

beyin sapı bölgeleri arasındaki nöroanatomik ve işlevsel bağlılığı anlamamıza katkı yapacaktır. Bu yöntemlerin spinal korda yayılması⁵⁷ ağrı deneyiminin periferik ve spinal bileşenlerini supraspinal bileşenlerden ayırt etmemizi sağlar. Bu da sonuçta ağrının periferik ve merkezi kaynaklarını ayırt ettirek tedavi kararlarını etkileyecektir.

SONUÇ

Schweinhart ve ark.^{9*} tarafından yakın zamanda gösterildiği gibi, beyin görüntüleme hastaların subjektif ağrı deneyiminin nesnel olarak okunmasını

sağlayabilir ve analjezik ilaç keşfetme çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır.⁵⁸ Kronik ağrı hastalarında uzun dönemli beyin görüntüleme çalışmalarının sayısı artmaktadır. Bu çalışmalar hiç şüphesiz terapötik etkinlik (Schweinhart ve ark., yayında) ya da hastalık süreciyle ilgili faydalı belirteçlerin tanımlanmasında yararlı olacaktır. Ağrı duyarlılığı hakkındaki genetik araştırmalarla birleştirildiğinde bu çalışmalar, beyin görüntüleme tekniklerinin standart klinik değerlendirmenin bir parçası haline gelebilecek faydalı tanıs ve prognostik araçlar olmalarını sağlayabilir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;

* özel ilgi uyandıran

** önemli ve ilgi uyandıran

olarak işaretlenmiştir.

1. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9:463-484.
2. Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15:478-487.
3. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, et al. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004; 31:364-378.
4. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004; 50:613-623.
5. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-1343.
6. Veme GN, Himes NC, Robinson ME, et al. Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2003; 103:99-110.
7. Pukall CF, Strigo IA, Binik YM, et al. Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2005; 115:118-127.
8. Ducreux D, Attal N, Parker F, Bouhassira D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 2006; 129:963-976.
9. Schweinhart P, Glynn C, Brooks JCW, et al. An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *Neuroimage* 2006; May 4 [Epub ahead of print].
10. Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, et al. A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *Pain* 1999; 83:459-470.
11. Peyron R, Schneider F, Failletot I, et al. An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology* 2004; 63:1838-1846.
12. Witting N, Kupers RC, Svensson P, Jensen TS. A PET activation study of brush-evoked allodynia in patients with nerve injury pain. *Pain* 2006; 120:145-154.
13. Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, et al. Allodynia after lateral medullary (Wallenberg) infarct: a PET study. *Brain* 1998; 121 (Pt 2):345-356.
14. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, et al. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995; 63:225-236.
15. Castren E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:241-246.
16. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004; 10:221-234.
17. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, et al. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1577-1584.
- ** Bu kombine psikofiziksel ve fMRI çalışmasında toplam 53 fibromiyaljik kadın hasta incelenmiş ve 30 hastada görüntüleme yapılmıştır. Psikofiziksel araştırma klinik ağrı ile depresif belirtilerin yoğunluğu arasındaki iyi bilinen ilişkiyi doğrulamıştır. fMRI verileri anterior insula ve amigdala da ağrılı uyarana yanıt olarak aktivasyonun depresif belirtilerin şiddetiyle güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde majör depresyon için tanı kriterlerini karşılayan 7 hastayla yaş olarak eşleştirilmiş yedi kontrol kıyaslanmıştır. Bu çalışma ağrı deneyiminin farklı bileşenlerini birbirinden ayırt etme ve böylece hastanın sözel bildirimine değer vermede fMRI'nin faydasına vurgu yapmaktadır.

19. Lorenz J, Cross D, Minoshima S, et al. A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron* 2002; 35:383-393.
20. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002; 16:331-348.
21. Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27:729-737.
22. Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall P, Melzack R, editors. *Textbook of pain*, 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2005. pp. 125-142.
23. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:613-617.
24. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002; 25:319-325.
25. Mayer EA, Berman S, Suyenobu B, et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005; 115:398-409.
- ** Bu yazı IBS hastalarında artmış visseral hipersensitiviteye neyin sebep olduğunu daha iyi anlamak için gelişmiş veri analiz yöntemleri kullanan çok iyi bir PET çalışmasıdır. Sonuçlar kolonun işlevsel hastalığıyla stabil inflammatuar hastalığı (ülseratif kolit grubuyla temsil ediliyor) arasındaki temel farkın IBS hastalarında limbik ve paralimbik devrelerde daha fazla aktivasyon olması ve ülseratif kolit hastalarıyla kontrollerde bu devrelerin sağ lateral frontal korteks tarafından inhibe edilmesi (bu daha sonra antinöziptif yolaklarda aktivasyonu oluşturur) olduğunu düşündürmektedir.
26. Tracey I. Functional connectivity and pain: how effectively connected is your brain? *Pain* 2005; 116:173-174.
27. Tracey I, Dunckley P. Importance of anti and pro-nociceptive mechanisms in human disease. *Gut* 2004; 53:1553-1555.
28. Wilder-Smith CH, Schindler D, Lovblad K, et al. Brain functional magnetic resonance imaging of rectal pain and activation of endogenous inhibitory mechanisms in irritable bowel syndrome patient subgroups and healthy controls. *Gut* 2004; 53:1595-1601.
29. Jones AK, Cunningham VJ, Ha-Kawa S, et al. Changes in central opioid receptor binding in relation to inflammation and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:909-916.
30. Jones AK, Watabe H, Cunningham VJ, Jones T. Cerebral decreases in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [11C] diprenorphine binding and PET. *Eur J Pain* 2004; 8:479-485.
31. Jones AK, Kitchen ND, Watabe H, et al. Measurement of changes in opioid receptor binding in vivo during trigeminal neuralgic pain using [11C] diprenorphine and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19:803-808.
32. Willoch F, Schindler F, Wester HJ, et al. Central post-stroke pain and reduced opioid receptor binding with pain processing circuitries: a [11C]diprenorphine PET study. *Pain* 2004; 108:213-220.
33. von Spiczak S, Whone AL, Hammers A, et al. The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C] diprenorphine PET study. *Brain* 2005; 128:906-917.
- Bu ilginç çalışmada huzursuz bacak sendromu (motor belirtiler ve dizesteziye ilişkin klinik bir antite) olan 15 hastaya [11C] diprenorphin PET çalışması yapılmıştır. Talamus, amigdala, kaudat nükleus, anterior singulat gyrus, insular korteks ve orbitofrontal korteks gibi medyal yapılarla karşılık gelen bölgelerde azalmış ligand bağlanması görülmüştür ki bu sadece hastalık şiddetindeki artışla değil aynı zamanda McGill Ağrı Anketinde afektif bileşende artışla da ilişkilidir. Bu sonuçlar huzursuz bacak sendromunda altta yatan problemin ağrı olabileceğini düşündürmekte ve bu sendromda opioidlerin etkinliğine ilişkin bir temel sunmaktadır.
34. Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci* 1999; 65:2269-2287.
35. Hagelberg N, Jaaskelainen SK, Martikainen IK, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review. *Eur J Pharmacol* 2004; 500:187-192.
36. Scheggi S, Leggio B, Masi F, et al. Selective modifications in the nucleus accumbens of dopamine synaptic transmission in rats exposed to chronic stress. *J Neurochem* 2002; 83:895-903.
37. da Silva Torres IL, Cucco SN, Bassani M, et al. Long-lasting delayed hyperalgesia after chronic restraint stress in rats: effect of morphine administration. *Neurosci Res* 2003; 45:277-283.
38. Wood PB. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses* 2004; 62:420-424.
39. Morgan V, Pickens D, Gautam S, et al. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005; 54:601-607.
- Bu çok seçkin fMRI çalışması görece büyük bir hasta örneğinde (n= 19) yapılmış ve amitriptilinin IBS hastalarında ağrı ile ilişkili beyin aktivasyonu üzerindeki etkisini çalışmak için randomize, plasebo kontrollü, çapraz patern kullanılmıştır. Yazarlar bu hasta grubunda stresin hastalığı alevlendiren önemli bir faktör olduğuna dayanarak ilginç bir görüntüleme modeli kullanmış ve hastalara işitsel bir stres varlığında ağırlı rektal distansiyon uygulamışlardır. Amitriptilin, sadece hastalar strese maruz kaldığında, rektal distansiyona yanıt olarak perigenal ACC ve posterior pariyetal kortekte anlamlı sinyal değişikliklerine yol açmıştır. Bu bulgu stresin IBS'de önemli rolü olduğuna vurgu yapmaktadır. İlave olarak bu çalışma spesifik ilaç etkilerini incelemek için fMRI'nin sofistike deneysel desenlerle birlikte nasıl kullanılabileceğine de iyi bir örnektir.
40. Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005; 20:1557-1563.
41. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26:1-30.
42. Montes C, Magnin M, Maarrawi J, et al. Thalamic thermo-algesic transmission: ventral posterior (VP) complex versus VMpo in the light of a thalamic infarct with central pain. *Pain* 2005; 113:223-232.
43. Seghier ML, Lazeyras F, Vuilleumier P, et al. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in a case of central poststroke pain. *J Pain* 2005; 6:208-212.
44. Di Piero V, Jones AK, Iannotti F, et al. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain* 1991; 46: 9-12.
45. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004; 24:10410-10415.
46. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000; 89:7-18.
47. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127:835-843.
48. Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neuro Sci* 2004; 227:67-71.
49. Maihofner C, Forster C, Birklein F, et al. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 2005; 114:93-103.
50. Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375:482-484.
51. Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004; 63:693-701.
52. Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, et al. Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 2005; 57:425-429.
53. Dunckley P, Wise RG, Fairhurst M, et al. A comparison of visceral and somatic pain processing in the human brainstem using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2005; 25:7333-7341.
54. Zambreau L, Wise RG, Brooks JC, et al. A role for the brainstem in central sensitisation in humans: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Pain* 2005; 114:397-407.
55. Tracey I, Iannetti GD. Brainstem functional imaging in humans. *Suppl Clin Neurophysiol* 2006; 58:52-67.
56. 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; April 5 [Epub ahead of print].
57. Stroman PW, Tomanek B, Krause V, et al. Mapping of neuronal function in the healthy and injured human spinal cord with spinal fMRI. *Neuroimage* 2002; 17:1854-1860.
58. Schweinhardt P, Bountra C, Tracey I. fMRI in drug development: pain. *NMR Biomed* (in press).