



UiT Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige fakultet

Hvordan påvirker kronisk smerte hjernens prosessering av emosjoner?

Jomanah Zeiad

Prosjektbeskrivelse: Masteroppgave i Medisin (MED-3950) Mai 2023

Veileder: Gunnvald Kvarstein, Institutt navn for klinisk medisin

Forord

Hensikten med oppgaven var å fremskaffe oversikt over tilgjengelig litteratur om hvordan kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner. Det har vært en meget berikende prosess jeg har gått gjennom, og jeg har lært mye nytt, ikke bare om temaet, men også om arbeidet med å skrive en litteraturstudie. Tiden har gått fort, men temaet er fortsatt like interessant. Det å forstå hjernen, kanskje et av de viktigste organene i menneskekroppen, er som å søke seg inn i en verden av verdener. Hver del av hjernen har sin måte å jobbe på, de ulike delene samarbeider, og hver del er ikke nødvendigvis av mindre betydning enn øvrige deler. Å forstå sammenhengen mellom somatisk og psykisk helse er et av grunnpilarene i medisinsk arbeid og det har sammen med interessen for basal nevrofysiologi vært drivkraften for arbeidet med denne oppgaven. Smerte som er en subjektiv følelse, er noe helsepersonell daglig får rapportert fra pasienter. Å forstå smerte til pasienter og mekanismene bak kan være en måte å tilnærme seg dette symptomet på i en praktisk setting.

Jeg ønsker å takke min veileder Gunnvald Kvarstein for veiledning, oppmuntring og tilbakemelding. Videre ønsker jeg å takke ansatte ved universitetsbiblioteket ved UiT Norges arktiske universitet for hjelp om hvordan man går frem i søk av databasen.

Jomanah Zeiad

Jomanah Zeiad

Tromsø, 31.05.2023

Innholdsfortegnelse

Sammenheng.....	1
Forkortelser	2
1 Innledning.....	4
1.1 Formål	9
2 Materiale og metoder	10
2.1 Inklusjonskriterier	10
2.2 Eksklusjonskriterier.....	10
2.3 Søkestrategi	11
2.4 Databasesøk.....	11
2.4.1 PubMed-søkets oppbygning.....	11
2.4.2 Medline-søkets oppbygning.....	13
2.5 Seleksjon av artikler	13
3 Resultater.....	15
3.1 Studiedesign	15
3.2 Rekruttering av deltakere	15
3.3 Studiepopulasjon	15
3.4 Datainnsamling og forsøksprosedyrer.....	16
3.5 Primære og sekundære endemål.....	18
3.6 Nevrale nettverk og hjerneregioner.....	19
3.7 Studienes resultater	19
3.8 Statistiske analyser i de inkluderte artiklene	21
3.9 Validitet av artiklene og risiko av bias.....	22
4 Diskusjon.....	24
4.1 Sentrale funn	24
4.2 Studiekvalitet og begrensninger	27

4.2.1	Studiedesign	27
4.2.2	Begrensninger.....	27
4.3	Styrker og svakheter.....	30
5	Konklusjon	31
6	Referanser.....	32

Tabelliste

Tabell 1.	PECOS-verktøyet brukt til strukturering av søkespørsmål.	11
Tabell 2.	Oversikt over funn fra flere studier i ulike hjerneområder.....	25
Tabell 3.	Oversikt over gruppeforskjeller i konnektivitet i ulike nettverk.	26

Figurliste

Figur 1.	Smertebaner i sentralnervesystemet (Figuren er hentet fra Brodals Sentralnervesystemet 2013, s. 216 med forfatterens tillatelse).....	6
Figur 2.	Hemmende og forsterkende smertesystemer i sentralnervesystemet (Figuren er henter fra Brodals Sentralnervesystemet 2013 s. 23 med forfatterens tillatelse).	7
Figur 3.	Søketermer som dannet basisen for litteratursøket.	12
Figur 4.	Medline-søkets oppbygning.....	13
Figur 5.	Flytskjema for seleksjon av artikler.....	14

Sammendrag

Bakgrunn: Forekomsten av kronisk smerte er på 30% i den norske befolkningen, og er den viktigste årsaken til langtidssykefravær og uførhet. Det er kjent at kronisk smerte er assosiert med angst og depresjon, anhedoni og suicidale tanker. En dypere forståelse av endringer i det emosjonelle og kognitive aspektet ved kronisk smerte kan bidra til nye behandlingsmetoder som bidrar til bedre håndtering av kronisk smerte. Formålet med denne oppgaven var å lage en oversikt over studier som utforsker hvordan kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner.

Materiale og metode: Publikasjonene ble funnet ved hjelp av litteratursøk i databasene Pubmed og Medline. Deretter ble disse publikasjonene selektert ut fra egne inklusjons- og eksklusjonskriterier. Data om studiedesign, setting, studiepopulasjon, pasient karakteristika, datainnsamling, endemål som nevralt nettverk / hjerneregioner ble ekstrahert, systematisert og vurdert. Resultatene fra tilgjengelig litteratur ble sammenfattet i en narrativ syntese.

Resultater: Litteratursøket identifiserte 11 artikler, hvorav tre artikler ble funnet gjennom et håndsøk. Alle studiene var komparative studier med tverrsnittsdesign, der en gruppe med kronisk smerte ble sammenlignet med en frisk kontrollgruppe. Alle studiene, med unntak av en, viste signifikante forskjeller i hjerneaktiviteten i smerte- kontra kontrollgruppen. Enkelte av studiene fant lavere nivåer av N-acetyl aspartat (NAA), GABA+ og/eller glutamat i visse regioner av frontallappen, noen fant økt og/eller redusert hjerneaktivitet i definerte hjernestrukturer involvert i emosjonell prosessering, mens andre studier fant endringer i konnektivitetsnettverk som involverer thalamus, dorsolaterale prefrontale korteks (DLPFC), mediodorsal thalamus-konnektivitet, og amygdala og hjernens standardnettverk, samt utførselsnettverk.

Konklusjon: Resultater fra de inkluderte studiene tyder på at kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner, både i form av biokjemiske, strukturelt regionale men også i form av endringer i hjernens grunnleggende nettverk. Studiebegrensninger som generelt få deltakere og metodisk lav studiekvalitet, nødvendiggjør behovet for flere studier med større utvalgsstørrelse som kan ytterligere avklare sammenhengen mellom kronisk smerte og emosjoner på hjernenivå.

Forkortelser

SI	Somatosensorisk korteks 1
SII	Somatosensorisk korteks 2
VTA	Ventrale tegmentale area
PAG	Periakveduktale grå substans
CNS	Sentralnervesystemet
DMN	Default mode network
dmPFC	Dorsomedial prefrontal korteks
sgACC	Subgenual anterior cingulate korteks
CEN	Central executive network
PRISMAScR	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Scoping Reviews
IHS	International Headache Society
TMD	Research diagnostic criteria for temporomandibular disease
MR	Magnetisk resonansavbildning
fMR	Funksjonell magnetisk resonansavbildning
PET/fMR	Positronemisjonstomografi funksjonell magnetisk resonansavbildning
1H-MRS	Proton magnetisk resonansspektroskopi
SF-MPQ	Short-form McGill Pain Questionnaire
PSQ	Pain Sensitivity Questionnaire
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-R
ICOAP	Intermittent and Constant Osteoarthritis Scale
NDI	Neck Disability Index
BDI-I	Beck Depression Inventory I
BDI-II	Beck Depression Inventory II
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
PASS-20	Pain Anxiety Symptom Scale
BAI	Beck Anxiety Inventory
SHAPS	Snaith-Hamilton Pleasure-Scale
PSQI	Pittsburgh sleep Quality Index
PVAQ	Pain Vigilance and Awareness Questionnaire
MMSE	Mini Mental Status

PCS	Pain Catastrophizing Scale
TCI-R	Temperament and Character Inventory
PFactS-C	Pictorial Fear of Activity Scale-Cervical
MID-task	Monetary Incentive Delay task
VAS	Visual Analog Scale
NRS	Numeric Rating Scale
mPFC	Medial prefrontal korteks
DLPFC	Dorsolaterale prefrontale korteks
MDThal	Mediodorsal thalamus
OFC	Orbitofrontale korteks
pFDR	Positive false discovery rate
NAA	N-acetyl aspartat
SD	Standardavvik
ANOVA	Analysis of variance
ANCOVA	Analysis of covariance
Tukey's HSD test	Tukey's Honest Significant Difference test
FDR	False discovery rate
RCT	Randomised controlled trial
TR	Repetition Time
PRESS	Point RESolved Spectroscopy

1 Innledning

Smerte defineres som en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med, eller likner det som er assosiert med aktuell eller potensiell vevsskade (6).

Smerte har normalt en livsviktig funksjon da det alarmerer om ødeleggende eller mulig ødeleggende vevsskade (4). I tillegg utgjør smerte en kraftig stimulus til læring; vi unngår noe som medfører vevsskade. Smertesystemet kan fort gå i «vranglås» fordi systemet har høy sensitivitet og lav spesifisitet. Det betyr at selv uskyldige signaler kan utløse alarmen.

Langvarig smerte som varer utover den akutte sykdomsfasen er for eksempel lite hensiktsmessig.

Smerten defineres som kronisk når den har varighet på tre måneder eller mer (13).

Forekomsten av kronisk smerte er på 30% i den norske befolkningen, og er den viktigste årsaken til langtidssykefravær og uførhet (6). Det er høyere forekomst av kronisk smerte blant kvinner enn blant menn, og flere smerterelaterte lidelser er mer utbredt med økende alder (6). Sosioøkonomiske forskjeller spiller også en rolle og regelmessig bruk av sterke smertestillende midler ses hyppigere hos personer med lavere inntekt og utdanningsnivå (6).

Muskel-og skjelett smerter er den vanligste kroniske smertetilstanden (6), og det dreier seg oftest om rygg- og nakkesmerter (6), men inkluderer også degenerative lidelser som artrose og inflammatoriske lidelser som leddgikt (7). De fleste plagene dreier seg om belastningsslidelser, eksempelvis myofasciale smerter, lumbago, tendinitter, tendinoser eller myalgier (7). Andre assosierte plager som kan forsterke smertene er vedvarende utmattelse og søvnproblemer (6).

Det er flere disponerende faktorer for utvikling av kroniske smertetilstander, eksempelvis genetiske faktorer, arbeidsbelastning, psykiske faktorer som angst og depresjon og kirurgiske inngrep (14). I tilnærmingen av kronisk smerte blir det ofte brukt en kombinasjon av flere behandlingsalternativer fra målrettet behandling mot den tilgrunnleggende sykdommen som gir smerte, smertestillende legemidler, kirurgi, stimuleringsteknikker, fysioterapi til psykologiske tilnærminger og mestringstrening (6, 8).

Kronisk smerte kan klassifiseres inn i:

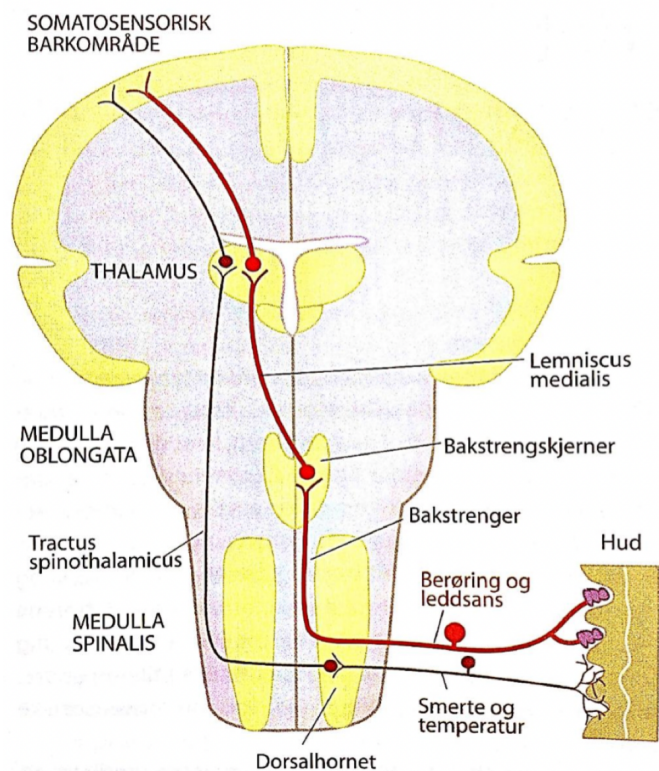
- Nociseptiv smerte
- Nevropatisk smerte

- Idiopatisk smerte/sammensatt/primær smerte – smerte av ukjent årsak

Nociseptiv smerte utløses av stimulering av nociseptorer/smertereseptorer i forbindelse med vevsødeleggelse eller stimuli fra en prosess som kan føre til vevsødeleggelse (5). Nociseptive smerter er ofte verkende, skarpe eller bankende. Det er ofte en overlapp mellom nociseptiv og nevropatisk smerte (8).

Nevropatisk smerte oppstår som følge av skade i det sentrale eller perifere somatosensoriske nervesystem (3). Nevropatiske smerter kan være brennende, kriblende, ofte fulgt av overfølsomhet for berøring, kulde og varme, paroksysmale med kort varighet og svært varierende frekvens. Typiske sanseforstyrrelser som følger med nevropatisk smerte er allodyni, dvs. smerteopplevelse av stimuli som normalt ikke er smertefulle, og hyperalgesi, dvs. økt respons på smertefulle stimuli. Skade i det perifere somatosensoriske nervesystem kan gi opphav til nevropatiske smerter som eksempelvis postherpetisk nevralgi, diabetesnevropati og cellegiftbehandling. Skade i det sentrale somatosensoriske nervesystem etter hjerneslag, multippel sklerose og ryggmargsskade kan føre til sentrale nevropatiske smerter (3).

Smerte kan utløses av mekaniske, termiske og kjemiske sensorisk stimuli. Smertestimuli ledes fra periferien til sentralnervesystemet gjennom tynnfibre av typen afferente A-delta og C-nervefibre. Disse nervefibrene har sine cellekropper lokalisert i dorsalthornet i ryggmargen og ender i dorsale horn av ryggmargens grå substans (1). Den grå substansen er her delt inn i 10 lag (laminae). Det er to afferente nervebaner for nociseptive signaler; tractus spinothalamicus og tractus spinoreticulothalamicus (4). Tractus spinothalamicus består av nervefibre som går gjennom dorsalthornet i ryggmargen og krysser så til kontralaterale side. Nervefibrene strekker seg opp til thalamus samtidig som de avgir grener til kjerner i hjernestammen involvert i kontroll av sirkulasjon og respirasjon. Tractus spinoreticulothalamicus utgjøres i all hovedsak av C-fibre som synapser med internevroner i ryggmargen. Internevronene står i kontakt med både sensoriske nevroner, motornevroner og det sympatiske nervesystemet (4).



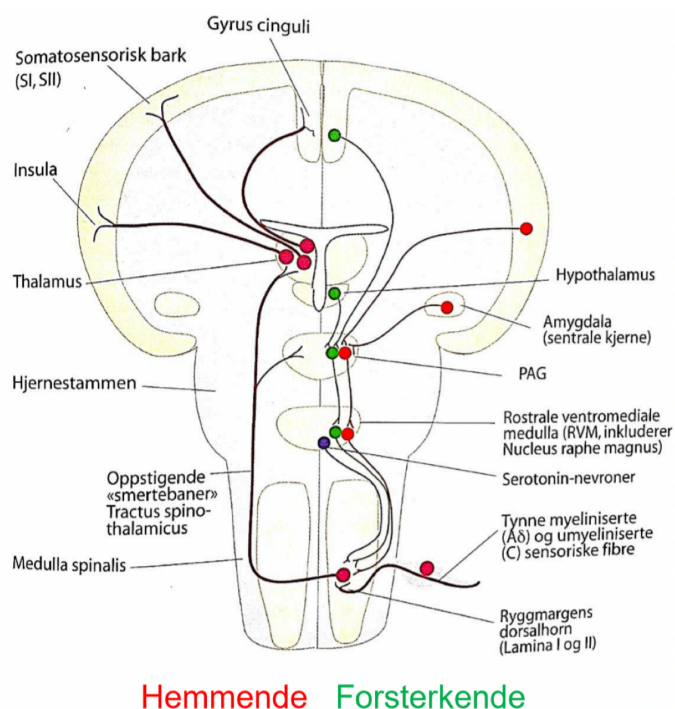
Figur 1. Smertebaner i sentralnervesystemet (Figuren er hentet fra Brodals Sentralnervesystemet 2013, s. 216 med forfatterens tillatelse)

Signaler som ledes gjennom myeliniserte A-delta fibre gir opphav til skarp, kortvarig, vellokalisert smerte. Disse fibrene har en rask ledningsevne og gir opphav til en umiddelbar smerte. Signaler som ledes gjennom umyeliniserte C fibre fører derimot til en dunkende, pulserende, diffus lokalisert smerte. Disse fibrene har langsom ledningsevne og gir en noe mer langsom innsettende smerte.

A-delta fibre ender overveiende i lamina 1 av ryggmargens grå substans og danner direkte synapser med sekundære sensoriske spinothalamiske nevroner i ryggmargens bakhorn. Spinothalamiske nevroner krysser over til kontralateral side rett foran spinalkanalen. Den monosynaptiske forbindelsen bidrar også til den raske smerteopplevelsen. Banen følger ryggmargens sidestreg via hjernestammen til thalamus hvor det sekundære nevronet synapser med tredjeordens nevron, som sender fibre til blant annet somatosensorisk korteks. Somatosensorisk korteks forteller oss hvor smerten er lokalisert. C-fibre ender overveiende i lamina 2 i ryggmargens bakhorn og danner synapser med internevroner, som påvirker spinothalamiske nevroner. C-fibrene har et utbredt endeområde; spinothalamiske fibre avgir nemlig under forløpet fibre til retikulærsubstansen (viktig i bevissthet og våkenhet/søvn),

samt fibre til thalamus som går videre til somatosensorisk korteks 1 og 2 (SI og SII), amygdala, gyrus cinguli og hypothalamus. Aktiveringen av retikulærsubstansen er assosiert med massive smerter og med påfølgende søvnvansker, mens aktiveringen av amygdala er viktig for den emosjonelle smerteoppfattelsen. Aktiveringen av SI og SII gir en bevisst smerteopplevelse som sammenholdes med emosjoner i områder som gyrus cinguli, insula og orbitofrontale korteks. Områder som ventrale tegmentale area (VTA) og nucleus acumbens er en del av det mesolimbiske belønningssystemet, og er også involvert ved kronisk smerte (4), mens gyrus cinguli er et senter som er viktig for læring og forventinger (1, 4).

Periakveduktale grå substans (PAG) i mesencephalon samordner og koordinerer signaler fra ulike deler av hjernen og står sentralt i moduleringen av smerte (4). Den mottar forbindelser fra SI, SII, gyrus cinguli, hypothalamus, thalamus, amygdala og insula. PAG kan modulere smertetrafikken i positiv eller negativ retning avhengig av sinnstilstand, angst, forventinger osv. PAG sender signaler til ryggmargen som blokkerer effekten av glutamat og substans P på ryggmargens dorsalthorn. Dette fører til at den afferente trafikken i det nociseptive systemet hemmes og kan delvis forklare hvordan forventninger påvirker vår persepsjon av smerte.



Figur 2. Hemmende og forsterkende smertesystemer i sentralnervesystemet (Figuren er hentet fra Brodals Sentralnervesystemet 2013 s. 23 med forfatterens tillatelse).

Korteks i hjernen danner toveisforbindelser med andre korteksdelar som har med oppmerksomhet, minner, tolkning og forventning å gjøre, eksempelvis amygdala som har med frykt, angst, assosiasjoner, og depresjon, og med thalamus som mottar signaler fra nociceptorer via ryggmargen. Amygdala er også «output» stasjonen og sender signaler til PAG som så modulerer signaltrafikken i ryggmargens dorsalthorn (4).

Kronisk smerte er assosiert med aktivitet (konnektivitet) i multiple nettverk i sentralnervesystemet (CNS) og består av flere komponenter; sensoriske, emosjonelle, kognitive og atferdsmessige komponenter.

Områder som mediale prefrontale korteks og amygdala er involvert i prosesseringen av emosjoner, og er assosiert med kronifisering av smerte (1). Det er kjent at kronisk smerte er assosiert med angst og affektive symptomer som anhedoni og suicidale tanker.

Smerte og emosjoner prosesseres ikke bare i spesifikke hjernestrukturer, men også i hjernens grunnleggende nettverk. Det er kjent at standardnettverket (Default mode network, DMN) er involvert i reguleringen av kronisk smerte, og dette gjenspeiles i form av økt konnektivitet mellom den primære somatosensoriske korteks og DMN ettersom smerten kronifiserer (29). Økt konnektivitet kan forklare hvorfor smerte blir integrert i personens selvfølelse, og at behandlingen blir mer utfordrende. At kronisk smerte er assosiert med angst og depresjon, reflekteres i form av spesifikke mønstre i DMN. Angst medfører økt konnektivitet mellom amygdala og dorsomedial prefrontal korteks (dmPFC), mens depresjon er assosiert med økt konnektivitet mellom subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) og andre DMN-regioner (29). Disse funnene kaster lys over nevrobiologien til kronisk smerte, angst og depresjon, og deres innvirkning på individet. Utførselsnettverket (Central executive network, forkortet CEN) har foruten en rolle i nåtidsfokuseret tenkning og rettet oppmerksomhet, også en viktig rolle i assosiasjonen kronisk smerte og emosjoner (29, 30).

Det er også påvist overlapp i de nevrobiologiske mekanismene ved kronisk smerte og depresjon; i form av redusert mengde neurotransmittorer som serotonin, dopamin og noradrenalin. Bildeundersøkelser av hjernen har videre vist at pasienter med vedvarende subakutte ryggmerter har redusert volum grå substans i insula, primære somatosensoriske korteks (SI), motoriske korteks og nucleus acumbens (1), samt i hippocampus og amygdala (1). Kronisk smerte er følgelig assosiert med både funksjonelle og strukturelle endringer i hjernen.

Forskning tyder på at kronisk smerte kan føre til kognitive forstyrrelser med nedsatt presentasjonsevne i beslutningstaking og læreevne (9). Flere pasienter med kronisk smerte skårer følgelig lavt på nevropsykologiske tester som vurderer oppmerksomhetsevne, psykomotorisk hastighet og arbeidsminne (2).

En av de viktigste faktorene som har betydning for smerteopplevelse, er katastrofetenkning (10). Personer med katastrofetenkning, opplever ofte manglende evne til å kontrollere smerten og forventer dårlig smerteutfall (11). Emosjoner kan altså påvirke hvordan den kroniske smerten blir opplevd. Motsatt – kan også kronisk smerte føre til anhedoni, dvs. manglende evne til å føle glede og lyst (12). Det er et toveisforhold mellom kronisk smerte og emosjoner, der begge deler kan påvirke hverandre.

En dypere forståelse av endringer i det emosjonelle og kognitive aspektet ved kronisk smerte kan bidra til nye behandlingsmetoder som bidrar til bedre håndtering av kronisk smerte.

1.1 Formål

Formålet med oppgaven var å utforske nærmere hvordan kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner, i form av en litteraturstudie hvor tilgjengelig litteratur på temaet oppsummeres og diskuteres.

2 Materiale og metoder

Det er her foretatt en narrativ litteraturstudie basert på publikasjoner som omhandler hjernens prosessering av emosjoner hos pasienter med kronisk smerte. Sjekklisten til Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Scoping Reviews (PRISMA ScR) ble benyttet til å adressere metodekapittelet. Sjekklisten skal sikre det beste kunnskapsgrunnlaget. En narrativ litteraturstudie tjener til å avdekke og vurdere omfanget av litteratur om et emne og vil kunne avgjøre om en systematisk oversiktsartikkel av litteraturen er berettiget. Publikasjonene ble funnet ved hjelp et litteratursøk i databasene Pubmed og Medline. Deretter ble disse publikasjonene selektert ut fra valgte inklusjons- og eksklusjonskriterier.

2.1 Inklusjonskriterier

Artiklene som inkluderes:

- Må være skrevet på engelsk eller norsk
- Skal omhandle hvordan hjernens prosessering av emosjoner påvirkes hos mennesker med kronisk smerte
- Skal inkludere studieobjekter av begge kjønn i en alder over 18 år
- Komparative studier med tverrsnitts-design
- Skal inkludere kronisk smertetilstander

2.2 Eksklusjonskriterier

Artikler som beskriver:

- Studier med kun friske studieobjekter
- Dyrestudier
- Studier som tar med tilleggsfaktorer annet enn eller i tillegg til emosjoner ble ekskludert
- Studier om akutt smerte
- Studier publisert før 2002

2.3 Søkestrategi

For å gjennomføre et grundig litteratursøk, laget vi et målrettet spørsmål etter PECOS-systemet for søkestrategi. Mens PICO er tilpasset intervensjonsstudiene, er PECO designet for ikke-intervensjonsstudier (35). Ved å bruke PECOS-søkeordene oppgitt i tabell 1, genererte vi følgende søkespørsmål for litteratursøket: Hvordan påvirker kronisk smerte hjernens prosessering av emosjoner?

P – population	E – Exposure	C – Comparison	O – Outcome	S- Study design
Voksne med kronisk smerte > 18 år	Kronisk smerte	Friske voksne > 18 år	Hjernens prosessering av emosjoner	Komparative studier med tverrsnittsdesign

Tabell 1. PECOS-verktøyet brukt til strukturering av søkespørsmål.

2.4 Databasesøk

Gjennom universitetsbibliotekets nettside ble databasene PubMed og Medline benyttet. Medline og PubMed er koblet til samme database, men anvender forskjellig grensesnitt, slik at duplikater ble manuelt ekskludert. Det ble gjennomført to separate litteratursøk i hver av databasene, både på grunn av ulikheter i kontrollerte søkevokabular, men også fordi man med et PubMed-søk alene risikerer å miste europeiske tidsskrift og annen relevant litteratur. Søket i databasen PubMed ble gjennomført sist 6. mars 2023, og i Medline sist 3. april 2023. Studiedesignen ble begrenset til komparative studier med tverrsnitts design.

2.4.1 PubMed-søkets oppbygning

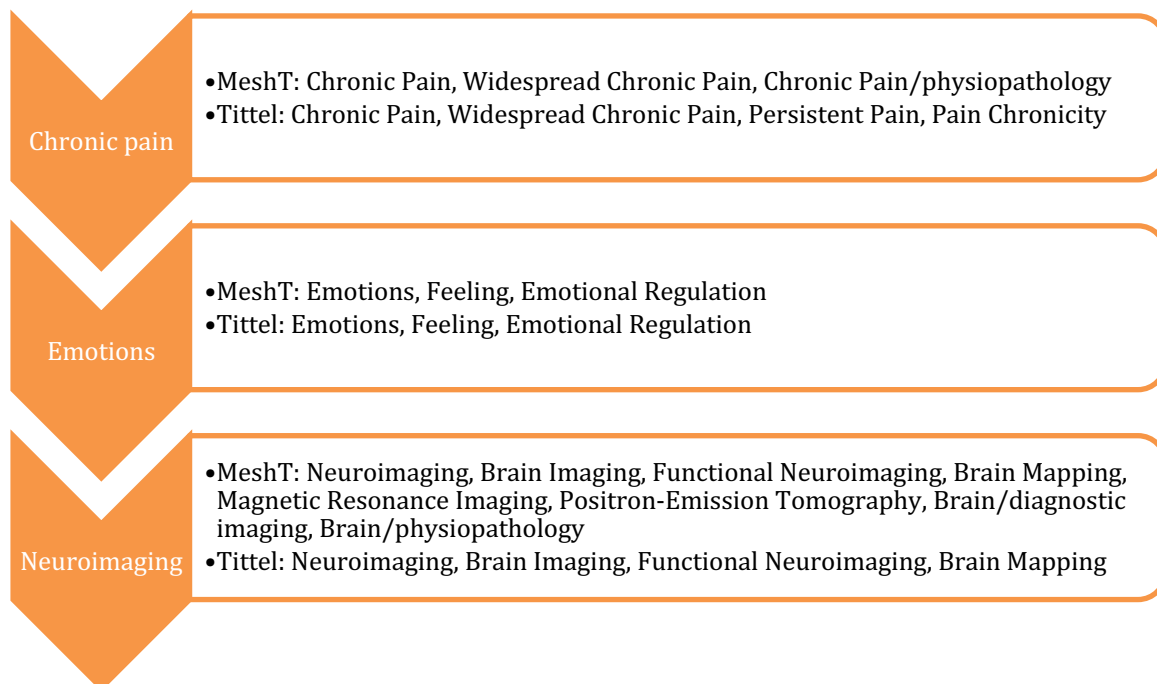
Det ble gjort et søk i databasen PubMed med bruk av Mesh-termer og funksjonen «Title/Abstract», i tillegg til mer spesifikke emneord. PubMed-søket var bygget opp av tre bolker som dannet basisen av søket. Hver bolk besto av søketermer som var en del av problemstillingen, eller synonymer til søketermene. De tre primære søketermene var i første runde: «chronic pain», «emotion(s)» og «processing». Gjennom Mesh database ble ulike synonymer funnet til hver søketerm og lagt til i tilhørende bolke (se figur 3). Ved hjelp av «advanced» funksjonen i PubMed ble søketermene i hver bolke slått sammen ved bruk av «OR» funksjonen, og de tre bolkene ble slått sammen ved bruk av «AND» funksjonen.

Det forelå ingen Mesh termer for ordet «processing». «Processing» ble derfor erstattet med en søketerm som er tilpasset PubMed-søkets Mesh termer. «Neuroimaging» brukes oftest i utforskning av sammenhenger på hjernenivå. I denne sammenhengen vurderte man det som

relevant å bruke «neuroimaging» som et søketerm for å undersøke sammenhengen mellom kronisk smerte og emosjoner på hjernenivå.

Den ferdige søkestrengen på PubMed var som følger:

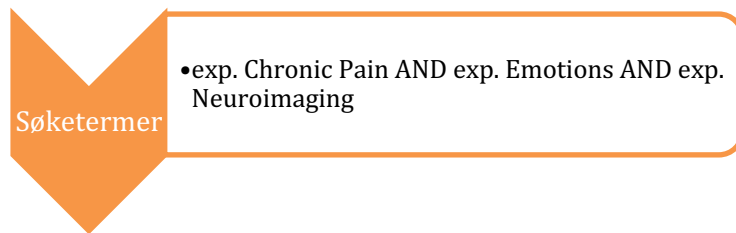
((((((((("Chronic Pain"[Mesh]) OR (Chronic Pain[Title/Abstract])) OR (Widespread Chronic Pain[MeSH Terms])) OR (Widespread Chronic Pain[Title/Abstract])) OR (Persistent Pain[Title/Abstract])) OR (Pain Chronicity[Title/Abstract])) OR ("Chronic Pain/physiopathology"[Mesh])) AND (((((((("Emotions"[Mesh]) OR (Emotions[Title/Abstract])) OR (Feeling[MeSH Terms])) OR (Feeling[Title/Abstract])) OR ("Emotional Regulation"[Mesh])) OR (Emotional Regulation[Title/Abstract])))) AND (((((((((((("Neuroimaging"[Mesh]) OR (Neuroimaging[Title/Abstract])) OR (Brain Imaging[MeSH Terms])) OR (Brain Imaging[Title/Abstract])) OR ("Functional Neuroimaging"[Mesh])) OR (Functional Neuroimaging[Title/Abstract])) OR ("Brain Mapping"[Mesh])) OR (Brain Mapping[Title/Abstract])) OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh])) OR ("Positron-Emission Tomography"[Mesh])) OR ("Brain/diagnostic imaging"[Mesh])) OR ("Brain/physiopathology"[Mesh])) AND (2000:2023[pdat])) AND (("Humans"[Mesh]) AND (Adult[MeSH Terms])) Filters: from 2002 – 2023.



Figur 3. Søketermer som dannet basisen for litteratursøket.

2.4.2 Medline-søkets oppbygning

Det ble gjennomført et systematisk litteratursøk i databasen Medline. Under «advanced research» ble tre Mesh-termer kombinert sammen med «AND» funksjonen. De tre Mesh-termene var «Chronic Pain», «Emotions» og «Neuroimaging». Hvert Mesh-term ble ekspandert med funksjonen «Explode» og «Include subheadings» for å utvide treffene. Figur 4 viser Medline-søkets oppbygning.



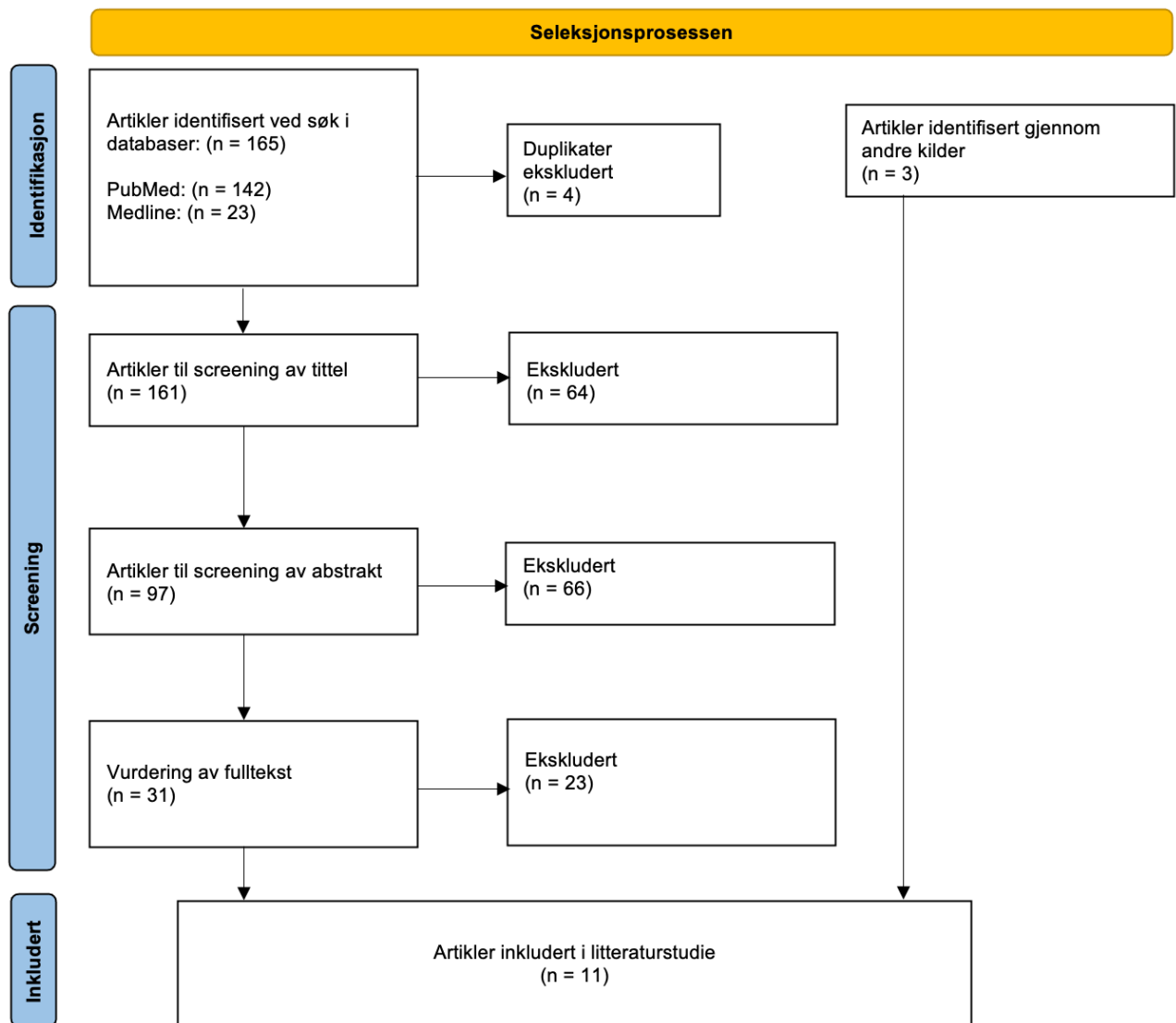
Figur 4. Medline-søkets oppbygning.

2.5 Seleksjon av artikler

Søkene i databasene Medline og PubMed identifiserte 165 artikler, publisert i tidsperioden 2002-2023. Av disse ble 142 funnet gjennom PubMed, mens resterende 23 artikler gjennom Medline. På bakgrunn av screening av tittel og abstrakt ble to av de 23 artiklene i Medline inkludert da de oppfylte seleksjonskriteriene. De to artiklene ble lest i fulltekst og vurdert mot seleksjonskriteriene. Fire av artiklene fra Medline var duplikater og ble derfor fjernet. Resterende ni artikler ble ekskludert fordi de ikke var relevante for den aktuelle problemstilling, tre artikler var dyrestudier, tre artikler inkluderte kun kvinner, en artikkel var skrevet på fransk og en artikkel ble ekskludert grunnet studiedesign annet enn komparative studier med tverrsnittsdesign.

Av de 142 artiklene funnet i PubMed-søket ble 68 artikler ekskludert ut fra tittel. Dermed gjenstod det 74 artikler, hvorav 45 artikler ble ekskludert etter gjennomlesning av abstrakt: 11 grunnet inklusjon av kun kvinnelige deltakere, en pga inklusjon av andre tilleggsfaktorer enn emosjoner, en grunnet inklusjon av akutt smerte og to grunnet inklusjon av kun friske deltakere. Resterende tretti artikler ble ekskludert da de ikke oppfylte øvrige inklusjonskriterier. De gjenstående 29 artiklene ble lest i fulltekst og vurdert mot seleksjonskriteriene. Kun seks av de 29 artiklene oppfylte alle inklusjonskriteriene.

Ytterligere tre artikler ble inkludert etter et håndsøk. Samlet sett ble 11 artikler inkludert. Figur 5 inneholder et flytskjema over seleksjonsprosessen av artiklene funnet ved søket i databasene PubMed og Medline.



Figur 5. Flytskjema for seleksjon av artikler.

3 Resultater

3.1 Studiedesign

Alle de 11 publikasjonene hadde et komparativt tverrsnittsdesign og sammenlignet pasienter med kronisk smerte med en kontrollgruppe av friske personer.

3.2 Rekruttering av deltakere

I seks artikler ble smertegruppen rekruttert fra sykehus (15, 16, 18, 19, 20, 24). Annonsering ble brukt som et rekrutteringsmiddel for kontrollgruppen i fem av artiklene, hvorav tre artikler inkluderte annonsering både for smerte- og kontrollgruppen (17, 19, 20, 21, 24). Tre studier oppgav ikke rekrutteringsmetode (22, 23, 25). Studiene er fra seks forskjellige land: USA, Australia, Kina, Tyskland, Belgia og England.

3.3 Studiepopulasjon

De 11 studiene omfattet totalt 546 deltakere, med 310 antall deltakere i smertegruppen og 236 deltakere i kontrollgruppen. Antall studiedeltakere varierte i størrelse fra 20 til 110 deltakere på tvers av studiene, med en median på 38 deltakere. Seks studier hadde > 35 deltakere (15, 16, 21, 22, 23, 24), mens kun tre av studiene hadde > 70 deltakere (15, 21, 24). Fem av studiene hadde < 35 deltagere (17, 18, 19, 20, 25). Alle studiene inkluderte både kvinnelige og mannlige deltakere. Ser vi på kjønnsfordelingen, så varierte andelen kvinnelige deltakere fra 25% til 90%, med median på 52.6%.

Det var ulike seleksjonskriterier på tvers av de inkluderte studiene. Alle studiene inkluderte kun personer over 18 år. I fem av studiene besto smertegruppen av pasienter med kroniske ryggsmerte (15, 17, 19, 20, 25). En studie hadde to diagnosegrupper, den ene besto av pasienter med kroniske ryggsmerte og den andre av fibromyalgi pasienter (16).

Smertegruppen i de resterende studiene besto av pasienter med migrene (18), kronisk knesmerter (24), kroniske nakkesmerter (21) og ulike typer kroniske smertetilstander i ansikt- og kjeve-region samt rygg (22, 23). Åtte artikler hadde klare diagnostiske kriterier for utvelgelsen av pasienter med en kronisk smertetilstand (16 – 23). Subgruppen med fibromyalgi-pasienter (16) baserte seg på kriterier fra American Collage of Rheumatology publisert i 2011. Studiene som undersøkte kroniske ryggsmerte-pasienter brukte forskjellige diagnostiske kriterier; International Association of the Study of Pain publisert av Merskey og Bogduk (19, 20), Quebec Task Force on Spinal Disorders diagnostic criteria (17), med unntak av tre studier uten tydelige diagnostiske kriterier for kronisk ryggsmerte (15, 16, 25), mens en

studie hadde valgt International Headache Society (IHS) som utgangspunkt for seleksjonskriteriet (18). To av studiene benyttet seg av seleksjonskriterier angitt i Research diagnostic criteria for temporomandibular disease (TMD), Liverpool Criteria og International Association for the Study of Pain (22, 23). Noen av studiene (15, 21, 24, 25) brukte egne seleksjonskriterier for kronisk smerte. Fellestrekk for alle studiene er inklusjon av pasienter med kronisk smertetilstand med varighet over 3 måneder. Flere av studiene ekskluderte pasienter med tidligere historikk på psykiatriske tilstander eller nevrologisk sykdom (15, 17, 18, 19, 20, 24, 25), med unntak av to studier som ekskluderte alle psykiske tilstander utenom depresjon (19) og angst (20). Tre av studiene ekskluderte pasienter som brukte psykotrope medikamenter eller smertestillende medisiner (16, 20, 25). Fire studier ekskluderte pasienter som ikke kunne gjennomføre MR bildeundersøkelse grunnet kontraindikasjoner (16, 19, 20, 24).

3.4 Datainnsamling og forsøksprosedyrer

Det var likheter og forskjeller mellom skåringskjemaene og bildegenereringsteknikker som ble brukt for å avbilde hjernens funksjon i de inkluderte studiene. Magnetisk resonansavbildning (MR) inngikk som en del av protokollene i alle studiene ettersom man ønsket å undersøke sammenhengen mellom kronisk smerte og emosjoner på hjernenivå. Det var tre hovedtyper MR-undersøkelser som ble brukt på tvers av studiene: funksjonell MR (fMR), positronemisjonomografi/fMR (PET/fMR) og proton magnetisk resonansspektroskopi (1H-MRS). Syv studier brukte fMR ved hvile (15, 16, 17, 18, 21, 24, 25), hvorav en av disse i tillegg brukte PET/fMR som avbildningsteknikk (16). Fire artikler brukte 1H-MRS som bildeundersøkelse. Alle studiene brukte T1-vektede MR-bilder med unntak av to studier som også inkluderte T2-vektede MR-bilder (18, 21).

I flertallet av studiene fylte deltakerne ut psykometriske spørreskjemaer i forkant av MR-undersøkelsen, mens i en studie ble psykometriske spørreskjemaer gjennomført simultant med MR-skanningen (16). Det ble brukt spørreskjemaer relatert til kronisk smerte, depresjon, angst, anhedoni, søvnkvalitet, smerte årvåkenhet, nevrokognisjon og smertekatastrofering på tvers av de ulike studiene. De ulike spørreskjemaene som ble brukt i vurderingen av kronisk smerte var Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) (15, 19, 20), Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ) (15) og Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) (18). I en studie ble kun smertegruppen bedt om å fullføre smerteskjemaene Intermittent and Constant Osteoarthritis Scale (ICOAP) (24) og painDETECT (24). I en studie ble nakkesmerte-relatert

funksjonshemming og helse relatert livskvalitet vurdert med henholdsvis Neck Disability Index (NDI) og 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) (21).

Depresjonsgrad ble vurdert i hovedsak ved hjelp av et strukturert kartleggingsverktøy som eksisterer i to utgaver: Beck Depression Inventory, BDI-I, (15, 16, 19, 22) og BDI-II (17, 8, 24, 25). For å vurdere angst ble det benyttet en rekke ulike angst-spørreskjemaer som State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (15, 20, 22, 24, 25), Pain Anxiety Symptom Scale (PASS-20) (21) og Beck Anxiety Inventory (BAI) (25). I en studie utfylte deltakerne Snaith-Hamilton Pleasure-Scale, (SHAPS) som spesifikt vurderer anhedoni (16). Søvnkvalitet var en psykometrisk variabel som ble vurdert i en av studiene med bruk av spørreskjemaet Pittsburgh sleep Quality Index (PSQI) (15). To av studiene brukte et egnet skjema for evaluering av smerte-årvåkenhet, Pain Vigilance and Awareness Questionnaire (PVAQ) (15, 21).

Smertekatastrofering ble evaluert vha. Pain Catastrophizing Scale (PCS) i tre av studiene (21, 24, 25). En studie brukte den reviderte versjonen av spørreskjemaet Temperament and Character Inventory (TCI-R) for å evaluere «skadeunngåelse» hos deltakerne (22).

En studie valgte å bruke Mini Mental Status (MMSE) spørreskjema for å sikre at deltakerne ikke hadde et betydelig nivå av nevrokognitive forstyrrelser i forkant av MR-undersøkelsen (17).

Det var variasjon i protokollene for MR-undersøkelsen mellom de inkluderte studiene. Syv av studiene valgte å kjøre MR-undersøkelsen med noen enkle instruksjoner gitt på forhånd, uten tilleggsoppgaver for deltakerne (15, 19, 20, 22, 23, 24, 25). I en av disse studiene ble deltakerne bedt om å holde øyne åpne og fiksert på et kryss underveis i MR-undersøkelsen (24), mens i en annen studie ble de bedt om å holde øyne lukket under MR-undersøkelsen (25).

De resterende fire studiene brukte visuelle, tankemessige, prestasjonsmessige oppgaver eller språklig virkemiddel under MR-skanningen. Blant de fire studiene var det kun en studie av pasienter med nakkesmerter som tok i bruk visuelle virkemidler der det ble vist bilder av nakkebevegelser hentet fra Pictorial Fear Of Activity Scale-Cervical (PFActS-C) (21).

Deltakerne ble bedt om å forestille seg hvordan det ville oppleves dersom det var de som måtte gjennomføre bevegelsen eller aktiviteten som ble fremvist på bildene. En annen studie brukte tankemessig tilnærming der deltakerne ble først instruert i å fiksere deres blick på et

projisert trådkors, ligge stille og tillatte tankene i å vandre (17). Deretter ble deltakerne bedt om å tenke på en trist og en gledelig hendelse. De friske kontrollene ble videre bedt om å tenke på en hendelse som involverer akutt smerte, mens kroniske ryggsmertegruppen ble bedt om å tenke på en hendelse som involverer deres egen smerte.

Med henblikk på prestasjonsmessige oppgaver, ble det i en annen studie gjort simultan PET/MR der deltakerne underveis ble instruert i å fullføre en oppgave kalt Monetary Incentive Delay (MID) task (16). MID task besto av tre deler, hver del med fem minutters varighet og totalt 24 forsøk i en pseudorandomisert rekkefølge. MID task hadde tre utfall. De tre utfallene var enten 1) belønning i form av penger, 2) tap eller 3) ingen endring. Deltakerne ble informert om at de kunne tjene et visst beløp avhengig av oppgaveprestasjonen deres.

Når det gjelder språklige virkemidler, ble deltakerne i en studie presentert for smerterelaterte adjektiver og ikke-smerterelaterte negative adjektiver mens MR-undersøkelsen pågikk (18). For hver kategori ble deltakerne bedt om å fantasere en situasjon knyttet til adjektivet som ble presentert eller telle antallet vokaler i de presenterte ordene.

I fem studier ble forsøkspersonene bedt om å bedømme deres nåværende smerteintensitet ved hjelp av Visual Analog Scale (VAS), også kjent som Numeric Rating Scale (NRS) (15, 16, 21, 22, 23, 24). I fire av studiene anga deltakerne smerteintensitet gjennom MR-skanningen (16, 17, 22, 23), i en studie etter MR-skanningen (21) og fem studier før MR-skanningen (15, 19, 20, 24, 25), hvor kun smertegruppen oppgav smerteintensitet i tre av studiene (20, 24, 25).

I de fleste studiene ble det ikke gjennomført smerterapportering forut MR-undersøkelsesdagen. I en studie registrerte imidlertid deltakerne smerteintensitet tre ganger daglig i uken før MR-skanningen (22).

3.5 Primære og sekundære endemål

Alle studiene hadde endemål for kronisk smerte og emosjoner. Seks artikler hadde to endemål (16, 19, 20, 22, 24, 25), mens en artikkel hadde tre endemål (15).

Kun fire artikler definerte et primært endemål (17, 18, 21, 23), mens de andre syv artiklene skilte ikke mellom primære og sekundære endemål.

3.6 Nevrale nettverk og hjerneregioner

De fleste studiene undersøkte forskjellige nevralt nettverk eller flere hjerneregioner, med unntak av to artikler som begge fokuserte på medial prefrontal korteks (mPFC) (22, 23). Fire studier undersøkte forskjellige konnektivitetsnettverk. Disse inkluderte konnektiviteten mellom thalamus og dorsolaterale prefrontale korteks (DLPFC) (15), hjernens standardnettverk (Default mode network, forkortet DMN) (17), mediodorsal thalamisk (MDThal)- funksjonell konnektivitetsnettverk (24) og amygdalas subregioner og grunnleggende kognitive-emosjonelle nettverk som standardnettverket (DMN) og utførselsnettverket (Central executive network, forkortet CEN) (25). De andre studiene undersøkte definerte anatomiske hjerneregioner som striatum ((16), affektive hjerneregioner som orbitofrontale korteks (OFC), somatosensorisk korteks 2 (S2) og insula (18), DLPFC (19), DLPFC, samt OFC, gyrus cinguli og thalamus (20) og høyre og venstre postsentrale gyri, venstre parietale operculum, dorsale precuneus, venstre superior frontal gyrus/gyrus cinguli anterior, gyrus cinguli posterior /ventral precuneus og posterolaterale cerebellum (21).

3.7 Studienes resultater

Fem studier viste signifikant høyere depresjonsnivåer (BDI-I, BDI-II) i smertegruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p < 0,0001-0,05$) (15, 16, 18, 19, 22). En av studiene rapporterte signifikant høyere anhedoni-skår (SHAPS) i smertegruppen ($p < 0,05$) (16).

I tre av studiene var også angstnivåene (STAI) signifikant høyere i smertegruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p < 0,0000-0,001$) (15, 20, 22). Tre studier undersøkte henholdsvis smerteovervåkenhet (15), skadeunngåelse (22), og smertekatastrofering (25), og alle tre studiene fant signifikant høyere skår i smertegruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Alle studiene rapporterte i forskjellige hjernestrukturer signifikante økte og/eller reduserte forskjeller i aktivitet i smertegruppen kontra kontrollgruppen. Studien til Li et al. (15) fant lavere verdier for fraksjonelle anisotropi i bakre corona radiata. I tillegg ble det rapportert økt temporal kobling, dvs. økt konnektivitet, mellom thalamus og dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) i smertegruppen mot kontrollgruppen. Økt temporal kobling mellom thalamus og DLPFC medierte forholdet fra kronisk smerte (SF-MPQ) til depresjon (BDI). Kim et al. (16) fant i smertegruppen signifikant dempet aktivisering av striatum under belønningsforsøk, og lavere bilateral striatal aktivisering under tapsforsøk. Sistnevnte resultat var korrelert med høyere depresjonsscore ($p < 0,05$).

I studien til Letzen et al. (17) viste resultatene at trist stemningsinduksjon gav signifikante forskjeller i konnektiviteten i hjernens standardnettverk (DMN) (positive false discovery rate, $pFDR < 0.05$). DMN involverer fem ulike hjerneregioner og spenner seg over parietale operculum/postsentrale gyrus, insulære korteks, gyrus cinguli anterior, frontale pol og en del av lillehjernen. Studien fant ikke noen signifikante hovedeffekter mellom gruppene (smerte- vs. kontrollgruppe) i disse klyngene. Dette betyr at forskjellene i funksjonell konnektivitet i DMN ikke var drevet av gruppeforskjellene mellom individer med kroniske smerte og friske kontroller. Det ble identifisert kun en signifikant forskjell i gladelig tilstand > grunnlinje-tilstand i et hjernekluster som dekker deler av lillehjernen på tvers av begge grupper ($pFDR < 0.05$).

To studier viste signifikante funn i aktiveringer av sensoriske og/eller affektive smerterelaterte områder hos smerte- kontra kontrollgruppen (18, 21). Murillo et al. (21) fant at smertegruppen hadde signifikant større aktivering i hjerneregioner relatert til smerte og emosjoner når de ble utsatt for høyfryktbilder sammenlignet med nøytrale bilder. Regionene inkluderer venstre postsentrale gyri, venstre parietale operculum, dorsal precuneus, venstre superior frontal gyrus/gyrus cinguli anterior, og gyrus cinguli posterior/ventral precuneus. I kontrasten mellom moderat frykt og nøytrale bilder, viste smertegruppen større aktivering i høyre og venstre posterolaterale cerebellum. Aktivering i precuneus og gyrus cinguli posterior var negativt assosiert med smerterelatert frykt i smertegruppen ($p = 0.015$). Eck et al. (18) fant en signifikant større aktivering av affektive smerterelaterte hjerneområder slik som venstre orbitofrontale korteks (OFC) og fremre insula i smertegruppen enn i kontrollgruppen når de fantaserte rundt smerterelaterte ord ($p < 0.001 - 0.005$). Det var ingen signifikant differensiell involvering av enkelte hjernestrukturer (viser til tabell 5 i studien) mellom gruppene ved prosessering av smerterelaterte ord under distraksjon, dvs. å telle antall vokabularer knyttet til ordet.

I studien til Iwabuchi et al. (24) ble det i smertegruppen funnet signifikant økt konnektivitet mellom medio-dorsal thalamus (MDThal) og hjerneregioner som er involvert i prosessering av emosjoner, og denne sammenhengen var sterkere med økende smertebyrde og var fraværende i kontrollgruppen. Jiang et al. (25) viste signifikant betydelig økt konnektivitet mellom amygdala og utførselsnettverket (CEN) i smertegruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p < 0.05$), og denne konnektiviteten var mest fremtredende hos pasienter med høy smertekatastrofering. Det ble også gjort signifikante funn på svekket konnektivitet

mellom subregioner av amygdala og hjernens standardnettverk (DMN) blant pasientene med langvarig smerte- kontra kontrollgruppen.

Noen av studiene sammenlignet biokjemiske variabler i hjernen. Blant studiene som undersøkte N-acetyl aspartat (NAA)- nivåer, viste Grachev et al. (19, 2003) reduserte nivåer av NAA i høyre dorsolaterale prefrontale korteks (DLPFC) hos dem i smertegruppen som anga depresjon, sammenlignet med kontrollgruppen uten depresjon ($p < 0,02$).

Depresjonsnivåene i smertegruppen var sterkt korrelert med NAA-nivåer i høyre DLPFC ($p < 0,0001$), men ikke i kontrollgruppen. Smertenivåene i smertegruppen var også korrelert med NAA-nivåene i høyre DLPFC ($p < 0,05$), men denne assosiasjonen var svakere enn korrelasjonen til depresjon. Studien avdekket også forskjeller i konnektivitetsmønstre for NAA over fire områder i høyre hemisfære mellom dem i smertegruppen med depresjon og kontrollgruppen. De fire områdene inkluderte orbitofrontal korteks (OFC), gyrus cinguli anterior (ACC), dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) og thalamus.

Studien til Naylor et al. (22) viste signifikant lavere nivåer av NAA ($p=0.048$) i mPFC i smerte- kontra kontrollgruppen. Studien viste også signifikant lavere nivåer av glutamat ($p = 0.013$) i mPFC blant smerte- kontra kontrollgruppen. mPFC-glutamat- og NAA-nivåene var signifikant negativt korrelert med skadeunngåelsesscore hos smertegruppen. Verken i smerte- eller kontrollgruppen var ikke glutamatnivåene korrelert med depresjon eller angst. Kang et al. (23) viste signifikant reduserte nivåer av GABA+ ($p = 0.006$) og glutamat ($p = 0.045$) i mPFC i smertegruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Grachev et al. (20, 2002) har også sammenlignet angst og nivåer av kjemiske substanser (kjemiske angstnettverket) i en smertegruppe med angst mot en kontrollgruppe uten angst. I kontrollgruppen var de kjemiske nivåene i angstnettverket best relatert til OFC, og i smertegruppen til DLPFC, OFC, gyrus cinguli og thalamus ($p < 0000 - 0.00002$), der de kjemiske nivåene i gyrus cinguli var best relatert til den affektive komponenten av smerte. Nivåene av de kjemiske stoffene i det kjemisk-perseptuelle nettverket som besto av DLPFC og OFC var best relatert til smerte i smertegruppen ($p < 0.0000$).

3.8 Statistiske analyser i de inkluderte artiklene

Alle studiene brukte gjennomsnitt og standardavvik (SD) for å beskrive data, med unntak av en studie som manglet en presentasjon av data (16). Sammenligninger mellom grupper ble utført med to-utvalgs T-tester (15, 16, 18, 19, 22, 23, 25), Analysis of variance, ANOVA (16,

17, 18, 20, 21, 24, 25), og/eller Analysis of covariance, ANCOVA (15, 16). Noen av studiene brukte enveis Multivariate analysis of covariance, MANCOVA (23), Chi-square test for kategoriske data (16) og Tukey's Honest Significant Difference (HSD) test (16).

Statistisk signifikans var i de fleste studier angitt med p-verdi ≤ 0.05 , men to studier valgte å definere signifikans for p-verdier mellom 0.001 og 0.005 (17) eller ≤ 0.001 (20, 21). En studie brukte et signifikansnivå med $q < 0.05$ istedenfor en p-verdi (25).

Fire studier testet forskjeller i korrelasjonsstyrke ved bruk av Pearsons korrelasjonsanalyse (16, 19, 20, 23, 24), i en av studiene kun for smertegruppen (24), mens en annen studie brukte Kendall Rank korrelasjon (21).

Tre av studiene testet for normal data distribusjon med Kolmogorov-Smirnov test (15, 19, 20), mens andre studier brukte Lillefors test (19, 20), Chi-square test (20) eller Shapiro-Wilk test (22, 23). En studie brukte Kaiser-Meyer-Olkin test og Barlett's sfærisitetstest for å fastslå hvor egnet data var for en faktoranalyse (24). Tre studier brukte FDR-korreksjon (False discovery rate) (17, 21, 25), mens to studier brukte Bonferroni-korreksjon for å korrigere for multiple sammenligninger (21, 22). De fleste studiene brukte dataprogrammet SPSS for statistiske analyser, men tre studier benyttet Statistica/ Statsoft (16, 19, 20).

3.9 Validitet av artiklene og risiko av bias

Validiteten av flere av artiklene var svekket grunnet risiko for ulike former for bias. Kang et al. (23) valgte å ikke bruke en kortikal kontrollregion. Forskerne var derfor ikke i stand til å sammenligne eller analysere forskjellene i kortikale områder mellom smerte- og kontrollgruppen. Fraværet av en kortikal kontrollregion kan ha introdusert deteksjonsbias i resultatene.

Risiko for seleksjonsbias kommer frem i tre studier (16, 20, 25) der deltakerne avstod fra å ta smertestillende eller psykotrope medisiner før MR-undersøkelsen. Studieutvalget som avstod fra å ta smertestillende eller psykotrope medisiner kan oppleve ulike nivåer av smerte eller psykologiske symptomer sammenlignet med den generelle befolkningen. Dette kan ha medført risiko for seleksjonsbias, noe som kan svekke validiteten og påvirke generaliserbarheten til studiene.

Deltakerfracfall eller ekskluderte deltakere under forsøksperioden kan ha introdusert fracfallsskjevhet i en rekke av studiene (15, 16, 18, 21, 24). Deltakere som faller fra eller som

blir ekskludert under forsøksperioden kan ha andre karakteristika enn dem som forblir i studien. Dette vil kunne kompromittere utvalgets representativitet og kan påvirke funnernes generaliserbarhet og validitet.

Det ble identifisert konfunderingsbias i flere av studiene noe som kan svekke validiteten av studiene. I to av studiene (17, 20) hadde pasientpopulasjonen subkliniske nivåer av depresjon, hvor i den ene studien (17) oppfylte kun rundt halvparten av smertegruppen kriterier for depresjon. I en annen studie hadde kun smertegruppen angst, og ikke kontrollgruppen (19). Tilstedeværelse av depresjon eller angst hos smertegruppen kan ha påvirket forholdet mellom kronisk smerte og emosjoner og påvirket de observerte forskjellene mellom gruppene i hjernens prosessering av emosjoner. Det kan derfor være utfordrende å tilskrive observerte forskjeller mellom gruppene utelukkende til kronisk smerte eller en kombinasjon av kronisk smerte og depresjon eller angst.

Risiko for konfunderingsbias var til stede i flere studier. I studien til Murillo et al. (21), ble et baseline-kontrollbilde av nakkebevegelser brukt som nøytralt stimulus. Det viste seg å ikke fungere fullt ut nøytralt da det fremkalte en fryktspons hos noen av deltakerne i smertegruppen. Dette kan ha gitt misledende resultater og ha påvirket validiteten av funnene.

Ved å minimere frafallsskjevhet og konfunderende bias kan man oppnå mer nøyaktige resultater. Betydningen av frafallsskjevhet kan også reduseres ved at forskerne gjør en nøye vurdering og rapporterer årsaken for frafall eller eksklusjon av deltakerne, samt foretar en sensitivitetsanalyse av frafallsgruppen og i tillegg velger en intention-to-treat analyse. Konfunderingsbias kan også minimeres med mer sammenlignbare grupper som er matchet for relevante variabler, eller bruke statistiske analyser, slik som regresjonsanalyse for å ta hensyn til de potensielle konfunderende faktorer av depresjon/angst. Man kan slik bedre isolere den spesifikke virkningen av kronisk smerte på hjernens prosessering av emosjoner.

4 Diskusjon

4.1 Sentrale funn

Denne narrative systematiske oversikten gjennomgikk komparative tverrsnittstudier som hadde sammenlignet hjernens prosessering av emosjoner hos pasienter med kronisk smerte vs. friske kontroller. Studien bidrar følgelig til økt forståelse av kompleksiteten i hvordan kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner.

Resultatene fra de inkluderte studiene tyder på at kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner i form av økt negativ affekt (15, 16, 19), depresjon (15, 19), angst (15) og anhedoni (16) i smertegruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble også funnet lavere NAA-nivåer (19, 20, 22), lavere glutamat (22, 23), og lavere GABA+ (23) hos deltagerne i smertegruppen. Jiang et al. (25) fant vesentlig økt konnektivitet mellom amygdala og utførselsnettverket (CEN), og redusert konnektivitet mellom amygdala og hjernens standardnettverk (DMN) i smertegruppen. Iwabuchi et al. (24) fant at styrken av forbindelsen mellom mediodorsal thalamus (MDThal) og ulike hjerneregioner korrelerte med negativ affekt. Økt konnektivitet korrelerte med høyere smertegrad. En studie fant større hjerneaktivitet i seks hjerneregioner ved høy frykttilstand i smertegruppen (21). Alt i alt indikerer funnene en sammenheng mellom kronisk smerte og hjernens prosessering av emosjoner, hvor endringer i biokjemi, hjerneaktivitet og konnektivitet kan forklare en sammenheng mellom negative følelser og smerteopplevelsen hos individer med kronisk smerte.

Studiene har undersøkt ulike cerebrale mekanismer som fMR som detekterer endret regional blodtilførsel som tegn på endringer i hjerneaktivitet, mens andre har studert endringer i biokjemiske substrater i smertegruppen og i kontrollgruppen. Funnene viser at smertens påvirkning av emosjoner kan måles på ulike nivåer. Funnene støtter antagelsen av at kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner med endrede konsentrasjonsnivåer av NAA, GABA+ og glutamat, endret aktivitet i ulike hjernestrukturer, og konnektivitet i ulike hjernenettverk.

Mange av studiene viste også klare sammenhenger mellom kronisk smerte og psykiske plager. I studien til Li et al. (15) var depresjon den eneste signifikante prediktor for kronisk smerte, mens andre variabler som angst og smerteårvåkenhet ikke var signifikante.

Dette understreker kompleksiteten av kronisk smerte, og forklarer de utfordringene man kan støte på i klinisk praksis dersom man unnlater å ta tak i de komorbide tilstandene.

Studier	Felles-hjerneområder som ble undersøkt	Funn i smertegruppen sammenlignet med kontrollgruppen
Grachev et al. (19) Grachev et al. (20)	Dorsolaterale prefrontale korteks (DLPFC)	Nedsatt NAA-nivå
Naylor et al. (22) Kang et al. (23)	Medial prefrontal korteks (mPFC)	Nedsatt NAA (22) Nedsatt GABA og glutamat (23)
Grachev et al. (20) Murillo et al. (21)	Gyrus cinguli	Økt aktivitet
Kim et al. (16)	Striatum	Nedsatt aktivitet
Eck et al. (18)	Orbitofrontale korteks (OFC)	Økt aktivisering

Tabell 2. Oversikt over funn fra flere studier i ulike hjerneområder.

Studier	Konnektivitetsnettverk	Smerte- vs. kontrollgruppen
Li et al. (15)	Thalamus-DLPFC	Økt konektivitet i smertegruppen
Letzen et al. (17)	Hjernens standardnettverk (DMN)	Begge gruppene viste økt aktivitet mellom DMN og 5 hjerneregioner etter trist stemningsinduksjon
Iwabuchi et al. (24)	Mediodoral thalamus (MDThal)-konnektivitet	Nedsatt positiv tilkobling med insula, hippocampus, og ventromediale prefrontale korteks (vmPFC)
		Økt negativ tilkobling til subgenual anterior cingulate cortex (sgACC)
Jiang et al. (25)	Amygdala og utførselsnettverket (CEN)	Økt konektivitet i smertegruppen
	Amygdala og hjernens standardnettverk (DMN)	Nedsatt konektivitet i smertegruppen

Tabell 3. Oversikt over gruppeforskjeller i konektivitet i ulike nettverk.

Forskning tyder på at den dorsolaterale prefrontale korteks (DLPFC) spiller en viktig rolle i hemming av nociseptive signaler (27). En skade i dette området kan følgelig bidra til sensoriske forstyrrelser og føre til kronisk smerte (26). Thalamus fungerer som «hovedvei» for overføring av signaler til hjernebarken. Li et al. (15) avdekket at konektiviteten mellom thalamus og DLPFC medierer virkningen kronisk smerte har på depressive symptomer, hvilket tyder på at denne koblingen spiller en nøkkelrolle i reguleringen av kronisk smerte og emosjoner.

Studien til Kim et al. (16) presenterer funn som tyder på at endringer i dopaminnivåer spiller en rolle ved anhedoni og for andre emosjoner som ofte sameksisterer med kronisk smerte. Mangelen på sterk aktivitet i striatum blant kroniske smertepasienter (målt med fMR) støtter ideen om at dysfunksjon i de mesolimbiske dopaminerge banene kan bidra til utviklingen av kronisk smerte (28) og dens assosiasjon med emosjoner. Når Eck et al. (18) viser at individer som opplever kronisk smerte viser økt aktivering i områder som bakre insula og

somatosensorisk korteks 2 (S2) når de blir eksponert for smerterelaterte ord, er dette forenelig med at områdene er knyttet til den emosjonelle komponenten av smerte.

Forskerne Grachev et al. (19, 2003), Grachev et al. (20, 2002) og Naylor et al. (22) viser funn på lavere NAA, GABA+, og/eller glutamatnivåer hos smertegruppen, hvilket indikerer overlappende nevrokjemiske mekanismer for kronisk smerte og emosjoner. NAA representerer en markør for nevronal tetthet og funksjon, og reduserte NAA-nivåer er blitt observert ved nevrologiske tilstander som hjerneslag, multippel sklerose, Alzheimers sykdom og epilepsi. Grachev et al. (19, 2003) viser reduserte NAA-nivåer hos pasienter med kronisk smerte, og dette antyder et mulig nevronalt tap og degenerasjon. Naylor et al. (22) argumenterer derimot for at reduserte NAA-nivåer i smertegruppen kan gjenspeile redusert mitokondriell aktivitet fremfor nevronalt tap, og begrunner dette med reduserte glutamatnivåer, og en positiv korrelasjon mellom NAA og glutamat forenelig med redusert mitokondriell aktivitet.

Jiang et al. (25) fant unormal tilkobling mellom amygdala og to av hjernens grunnleggende nettverk, DMN og CEN. Nevroner som stammer fra den basolaterale amygdala har forbindelser med mediale prefrontale korteks (mPFC) og spiller en avgjørende rolle i flere ulike funksjoner. Interaksjonen mellom disse områdene er ansett som avgjørende for læring av frykt, følelsesmessig regulering og evaluering av emosjoner. Murillo et al. (21) fant derimot ingen signifikante forskjeller mellom smertegruppen og kontrollgruppen i amygdala, til tross for dens betydning i smerterelatert frykt og unngåelseslæring.

4.2 Studiekvalitet og begrensninger

4.2.1 Studiedesign

Alle studiene hadde et komparativt tverrsnittsdesign hvilket forhindrer et longitudinelt perspektiv og avklaring av hva som kom først, kronisk smerte eller negative emosjoner. Funn i tverrsnittstudier bidrar følgelig med lavere evidens sammenlignet med longitudinelle kohort og randomiserte kontrollerte studier.

4.2.2 Begrensninger

En viktig begrensning er at flertallet av studiene undersøkte små studiepopulasjoner (15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25). Kun to av studiene hadde mer enn 70 deltakere (21, 24). Dette skaper begrensninger i generaliserbarheten av studienes resultater og kan statistisk sett ha ført til type II feil i noen studier. Studien til Naylor et al. (22) trekker dette fram som mulig

forklaring bak manglende signifikante funn i assosiasjonen mellom NAA-nivåer i mPFC og smerteintensitet- og varighet.

Kun studien til Eck et al. (18), rapportere frafall, men det eksakte antall deltakere ble ikke spesifisert og årsaken til frafall heller ikke oppgitt. Det er kjent at frafall kan introdusere frafallsskjevhet. I studien til Eck et al. (18) førte lavt deltakerantall og frafall av deltakere årsaker til at forfatterne valgte et lavere krav for signifikans i analyseresultatene ($p < 0.001-0.005$). Fire andre studier valgte å ekskludere en til syv deltakere under forsøksperioden (15, 16, 21, 24).

Fire av studiene oppgav begrensninger i forhold til bildegenereringsteknikken (17, 20, 23, 24). Letzen et al. (17) benyttet ikke andre analytiske teknikker ved MR-undersøkelsen, slik som grafteori, dynamisk fMR og maskinlæring. I studien til Grachev et al. (20, 2002) ble kun en selektert del av prefrontale korteks undersøkt, og denne inneholdt flere funksjonelle deler. MR-spektroskopiteknikker med høyere romlig oppløsning ble ansett som nødvendig for å ytterligere dele inn involveringen av prefrontale korteks. Begrensninger med MR-spektroskopi metoden er også diskutert i studien til Kang et al. (23). Nevrotransmittorer som glutamat og GABA+ eksisterer eksempelvis i en «metabolsk pool», hvilket kan skape utfordringer i å lokalisere endringene. Kang et al. (23) hadde dessuten brukt en kort Repetition Time (TR) i PRESS-sekvensen ved MR-undersøkelsen, med påfølgende signaltap grunnet relaksasjon. Det cerebrale vevsopptaket kan dermed være svakere sammenlignet med de som er oppnådd med en lengre TR. Signaltap kan påvirke den generelle bilde kvaliteten og diagnostisk nøyaktighet av MR-undersøkelsen. Dette kan skade utfordringer i å skille mellom ulike vev eller oppdage subtile abnormiteter. I artikkelen til Iwabuchi et al. (24) ble to ulemper med MR-undersøkelsen trukket fram, den ene var at MR-data aldri vil ha begrenset anatomiske presisjon, og den andre at analysen krever «romlig utjevning». Romlig utjevning i MR-dataanalyse involverer en gjennomsnittsberegning eller blanding av nærliggende datapunkter (voksler) for å redusere støy og slik forbedre signal-til-støy-forholdet. Denne teknikken forbedrer statistisk pålitelighet ved å minimere små lokale svingninger og forbedrer deteksjonen av aktiveringsmønstre.

Flere av studiene har påpekt andre mulige bakenforliggende årsaker til de observerte forskjellene i hjerneaktiveringen mellom gruppene (16, 17, 18, 21). I studien til Kim et al. (16) var smertegruppens sammensetning heterogen, ettersom man inkluderte pasienter med å

to ulike smertetilstander, og evt. ulik etiologi og patofysiologi kan gi forskjeller i striatal aktivering. På den andre siden kan det å slå sammen to smertetilstander rettferdiggjøres idet begge tilstandene var basert på muskel- og skjelettsmerter, og studiens mål var å undersøke hvordan kronisk smerte påvirker hjernens prosessering i forbindelse med belønning eller tap. Andre studier (31, 32) har dessuten vist tilsvarende forstyrrelser i evnen til å prosessere belønning ved de to smertetilstandene. Det ble i tillegg utført statistiske analyser for hver undergruppe for å utelukke at kun en av gruppene forklarte funnene.

I studien til Letzen et al. (17) rapporterte deltakerne smerte rett før MR-undersøkelsen. Dette kan ansees som en kognitiv oppgave som kan påvirke de observerte konnektivitetsmønstre fra MR-undersøkelsen. I studien til Eck et al. (18) oppgir forfatterne andre mulige bakenforliggende årsaker til de observerte forskjellene i hjerneaktiveringen mellom smerte- kontra kontrollgruppen. Smertegruppen, som besto av migrenepasienter, hadde større grad av opphisselse (arousal) for smerterelaterte ord, noe som kan anses som en konfunderende faktor. «Arousal» var lik for smerterelaterte ord så vel som negative ord i kontrollgruppen. Dette tyder på at stimulusordene som ble brukt var balansert for kontrollgruppen, men ikke for smertegruppen. I tillegg kan forskjell i aktiverte hjerneområder mellom gruppene være betinget i manglende på habituering i smertegruppen, dvs. tilvenning, i nevronal informasjonsbehandling. Habituering hos friske individer innebærer at man ved repetitive eksponeringer for et sansestimulus får avtagende reaksjon på denne stimuleringen. Hos migrenepasienter derimot mangler denne tilvenningen ved repetitiv stimulering. Forskjeller i opplevd oppgavevansker og i forestillingsevne mellom gruppene kan også være en faktor for de observerte forskjellene.

En av studiene tok innskrenket generaliserbarhet i forhold til andre depressive lidelser grunnet en stor grad av heterogenitet (19). Studien til Grachev et al. (20, 2002) unnlot å undersøke andre hjerneregioner, slik som hippocampus, amygdala og hjernestammen, og disse områdene er kjent til å være en viktig del i smertepersepsjon.

I studien til Murillo et al. (21) fremkalte «nøytrale» bilder en viss grad av smertefrykt hos noen av deltakerne i smertegruppen. Dette tyder på at bildene ikke tjente som nøytral kontrolltilstand, og kan ha tilslørt ytterligere forskjeller mellom smerte- kontra kontrollgruppen i andre viktige hjerneområder av smertebehandling, slik som insula som i

tidligere studier har vist å være mer aktivert hos smertepasienter som blir utsatt for visuelle smertefulle nakkebevegelser (33, 34).

Iwabuchi et al. (24) inkluderte deltakere med knesmerter som brukte opioider eller antidepressiva, noe som teoretisk kunne ha påvirket konnektivitetsmønstre, men etter å ha ekskludert 23 medisinerende deltakere var funnene i hovedsak uendret. En annen begrensning med studien er at MDThal funksjonell tilkobling ble brukt som en uavhengig variabel fremfor en avhengig variabel. Modelleringsfeilen kan ha introdusert bias i parameterestimerer.

4.3 Styrker og svakheter

Denne litteraturstudien innehar viktige styrker. Det ble utarbeidet en systematisk plan for et grundig og omfattende litteratursøk for å innhente relevante studier. De inkluderte studiene ble grundig analysert og systematisk oppsummert. En svakhet med litteraturstudien er at den er begrenset til komparative studier med tverrsnittsdesign. Dette har innskrenket både antall identifiserte artikler (N: 11) og kan ha ført til et tap av relevante artikler. Tverrsnittstudier vil dessuten ikke kunne trekke kausale slutninger. Randomiserte kontrollerte studier ville kunne bidratt til høyere evidens, men vi fant ingen relevante artikler med denne typen studiedesign gjennom et eksplorerende søk.

5 Konklusjon

Resultatene fra denne narrative oversiktsartikkelen tyder på at kronisk smerte påvirker hjernens prosessering av emosjoner, både biokjemisk og strukturelt og funksjonelle endringer i hjernens grunnleggende nettverk. Enkelte av studiene viser til klare sammenhenger mellom kronisk smerte og psykiske plager. Resultatene må imidlertid tolkes med forsiktighet, ettersom evidensgrunnlaget til de komparative studiene har generelt lav kvalitet. Studien har undersøkt et mindre antall pasienter med spesifikke smertetilstander og dette begrenser generaliserbarheten av resultatene. Det er behov for flere og studier med større pasientutvalg for å avklare sammenhengene mellom kronisk smerte og emosjoner på hjernenivå.

6 Referanser

1. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13), 3130.
2. Turner K, Wilcox, G, Nordstokke D, Dick B, Schroeder M, Noel M. Executive Functioning in Youth With and Without Chronic Pain: A Comparative Analysis. *The Clinical Journal of Pain.* 2021; 37 (2), p 102-117.
3. Slapø GD, Schjøtt Jan. Medikamentell behandling av nevropatisk smerte. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2013. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2013/05/legemidler-i-praksis/medikamentell-behandling-av-nevropatisk-smerte>
4. Brodal, P. (2013). *Sentralnervesystemet* (5. utg). Oslo: Universitetsforlaget.
5. Norsk legemiddelhandbok (2020, 26. mai). Nociseptive smerter. Hentet fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T20.1.1/Nociseptive_smerter
6. Nielsen CS, Steingrimsdottir OA, Skurtveit SO, Handal M. Langvarig smerte [Internett]. Folkehelseinstituttet; 2014. [Oppdatert dato: 16. april 2018. Hentet 23. oktober 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/hin/ikke-smittsomme/smerter/>
7. Malterud K. Kroniske muskelsmerter kan forklares på mange måter. *Tidsskr Nor Legeforen.* 2010. 130:2356. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2010/12/oversiktsartikkel/kroniske-muskelsmerter-kan-forklares-pa-mange-mater>

8. Retningslinjer for smertelindring. 2009. Den Norske Legeforening. Tilgjengelig fra: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/6d9a7062741b4ef397e6868a31b88dc0/smertelindringshefte-retningslinjer.pdf>
9. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*. 2013 July; 14, 502-511.
10. Ruscheweyh R, Nees F, Marziniak M, Evers S, Flor H, Knecht S. Pain Catastrophizing and Pain-related Emotions Influence of Age and Type of Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2011; 27 (7), 578-586.
11. Thorn BE, Boothby JL, Sullivan MJL. Targeted treatment of catastrophizing for the management of chronic pain. *Spring*; 2002; 127-138.
12. Becker S, Gandhi W, Schweinhardt P. Cerebral interactions of pain and reward and their relevance for chronic pain. *Neuroscience Letters*. 2012; 520 (2); 182-187.
13. Treede R. D, Rief W, Barke A, Azis Q, Bennett M. I, Benoliel R, et al. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003-1007.
14. Foreningen for kroniske smertepasienter. Hva Er Kronisk Smerte? Hentet fra: <https://www.kroniskesmerter.no/kronisk-smerte/>
15. Li H, Song Q, Zhang R, Zhou Y, Kong Y. Enhanced Temporal Coupling between Thalamus og and Dorsolateral Prefrontal Cortex Mediates Chronic Low Back Pain and Depression. *Neural Plast*. 2021 Oct 8;2021:7498714.
16. Kim M, Mawla I, Albrecht DS, Admon R, Torrado-Carvajal A, Bergan C, et al. Striatal hypofunction as a neural correlate of mood alternations in chronic pain patients. *Neuroimage*. 2020 May 1;211:116656. Epub 2020 Feb 15.

17. Letzen JE, Robinson ME. Negative mood influences default mode network functional connectivity in patients with chronic low back pain: implications for functional neuroimaging biomarkers. *Pain*. 2017 Jan;158(1):48-57.
18. Eck J, Richter M, Straube T, Miltner WHR, Weiss T. Affective brain regions are activated during the processing of pain-related words in migraine patients. *Pain*. 2011 May;152(5):1104-1113. Epub 2011 Mar 5.
19. Grachev ID, Ramachandran TS, Thomas PS, Szeverenyi NM, Fredrickson BE. Association between dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate and depression in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003 Mar;110(3):287-312.
20. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Brain chemistry reflects dual states of pain and anxiety in chronic low back pain. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002 Oct;109(10):1309-34.
21. Murillo C, Coppieters I, Cagnie B, Bernaers L, Bontinck J, Meeus M, & Timmers I. Neural processing of pain-related distress to neck- specific movements in people with chronic whiplash-associated disorders. *PAIN*. Publish Ahead of Print, March 2023.
22. Naylor B, Hesam-Shariati N, McAuley JH, Boag S, Newton-John T, Rae CD, Gustin SM. Reduced Glutamate in the Medial Prefrontal Cortex Is Associated With Emotional and Cognitive Dysregulation in People With Chronic Pain. *Front Neurol*. 2019 Dec 3;10:1110. Erratum in: *Front Neurol*. 2022 Mar 16;13:872851.
23. Kang D, Hesam-Shariati N, McAuley JH, Alam M, Trost Z, Rae CD, Gustin SM. Disruption to normal excitatory and inhibitory function within the medial prefrontal

cortex in people with chronic pain. *Eur J Pain*. 2021 Nov;25(10):2242-2256. Epub 2021 Jul 26.

24. Iwabuchi SJ, Drabek MM, Cottam WJ, Tadjibaev A, Mohammadi-Nejad AR, Sotiropoulos S, Fernandes GS, Valdes AM, Zhang W, Doherty M, Walsh DA, Auer DP. Medio-dorsal thalamic dysconnectivity in chronic knee pain: A possible mechanism for negative affect and pain comorbidity. *Eur J Neurosci*. 2023 Jan;57(2):373-387. Epub 2022 Dec 16.
25. Jiang Y, Oathes D, Hush J, Darnall B, Charvat M, Mackey S, Etkin A. Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain. *Pain*. 2016 Sep; 157(9):1970-1978.
26. Monconduit L, Villanueva L. The lateral ventromedial thalamic nucleus spreads nociceptive signals from the whole body surface to layer I of the frontal cortex. *Eur J Neurosci*. 2005 Jun;21(12):3395-402.
27. Krummenacher P, Candia V, Folkers G, Schedlowski M, Schönbacher G. Prefrontal cortex modulates placebo analgesia. *Pain*. 2010 Mar;148(3):368-374.
28. Löffler M, Levine SM, Usai K, Desch S, Kandić M, Nees F, Flor H. Corticostriatal circuits in the transition to chronic back pain: The predictive role of reward learning. *Cell Rep Med*. 2022 Jul 19;3(7):100677.
29. De Ridder D, Vanneste S, Smith M, Adhia D. Pain and the Triple Network Model. *Front Neurol*. 2022 Mar 7;13:757241.
30. Gotlieb R, Yang XF, Immordino-Yang MH. Default and executive networks' roles in diverse adolescents' emotionally engaged construals of complex social issues. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2022 Apr 1;17(4):421-429.
31. Berger SE, Baria AT, Baliki MN, Mansour A, Herrmann KM, Torbey S, Huang L, Parks EL, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Risky monetary behavior in chronic back pain

is associated with altered modular connectivity of the nucleus accumbens. *BMC Res Notes*. 2014 Oct 20;7:739.

32. Loggia ML, Berna C, Kim J, Cahalan CM, Gollub RL, Wasan AD, Harris RE, Edwards RR, Napadow V. Disrupted brain circuitry for pain-related reward/punishment in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):203-12.
33. Taylor AM, Harris AD, Varnava A, Phillips R, Taylor JO, Hughes O, Wilkes AR, Hall JE, Wise RG. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study to Investigate the Utility of a Picture Imagination Task in Investigating Neural Responses in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain to Daily Physical Activity Photographs. *PLoS One*. 2015 Oct 23;10(10):e0141133.
34. Timmers I, de Jong JR, Goossens M, Verbunt JA, Smeets RJ, Kaas AL. Exposure in vivo Induced Changes in Neural Circuitry for Pain-Related Fear: A Longitudinal fMRI Study in Chronic Low Back Pain. *Front Neurosci*. 2019 Sep 17;13:970.
35. Mintzker Y, Blum D, Adler L. Replacing PICO in non-interventional studies. *BMJ Evid Based Med*. 2022 Jan 11:bmjebm-2021-111889.

