

Neuropathiás fájdalom és kezelése

Dr. Kiss Gábor

Budai Egészségközpont

Kaposvár, 2013. október 4.

A múlt I.

- Ókor: *mágikus, ördögi jelenség, varázsló, sámán és pap kezé, hővel, vízzel, nyomással, napfénnel*
- Ókori görögök, rómaiak: az érzékelés elmélete, az idegrendszer és agy szerepe
- Középkor: *Leonardo Da Vinci, a gerincvelő szerepe a transzmisszióban, az agy központi szerepe az érzékelésben*
- Thomas Sydenham (1624-1689), 1680, *laudanum* opium sherry-be keverve
- René Descartes 1664 fájdalom pályá
- 1803 *morfin* szintetizálása ópiumból
- 1846 az *anestézia* felfedezése
William T. G. Morton (1819-1868) fogász – első *éter* anestézia 1846 október 16
James Young Simpson (1811-1870) nőgyógyász - *klorofom* 1848.
- 1853 injekciós tű
- 1853 *acetilszalicilsav*
- 1943 William Livingston: Pain Mechanisms
- 1965 Melzack és Wall: *Kapu elmélet* Science
- 1973 International Association for the Study of Pain (IASP) első kongresszusa



A múlt II.

- „A *fájdalomcsillapítók két nagy csoportba oszthatók.*
- Az egyik csoportba az „*erős*” (major) fájdalomcsillapítókat soroljuk (pl. morfin)...
- A másik, a „*gyenge*” (minor) fájdalomcsillapítók csoportja (pl. Istoprin).”

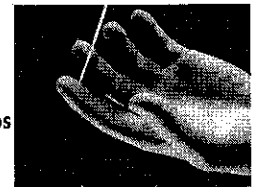
Knoll J. Gyógyszertan. Medicina Budapest, 1976.

- IASP 1994 (I) a neuropátiás fájdalom definíciója

A fájdalom definíciója

• Mi a fájdalom?

„A fájdalom tényleges vagy potenciális szövetkárosodással összefüggő *kellemetlen szenzoros vagy emocionális tapasztalás.*”



• International Association for the Study of Pain (IASP) 1994

Merskey Het al. (Eds) In: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 1994:209-212.

A krónikus fájdalom definíciója

Practice Guidelines for Chronic Pain Management
Anesthesiology: April 2010 - Volume 112 - Issue 4 - pp 810-833

- „chronic pain is defined as pain of any etiology, associated with a chronic medical condition or extending in duration beyond the expected temporal boundary of tissue injury and normal healing, and adversely affecting the function or well-being of the individual”
- - *hosszabban fennáll, mint 3 hónap*
- *fennmarad a kiváltó betegség várható gyógyulását követően is*
- *károsan befolyásolja az életminőségét*

A neuropátiás fájdalom definíciója

- IASP 1994. Neuropátiás fájdalom:

„initiated or caused by a *primary lesion or dysfunction in the nervous system*”

- Backonja 2003. Defining neuropathic pain. Anesth Analg. 2008;97:785-790
- a fájdalom és a szenzoros tünetek *a gyógyulást követően is* fenn maradnak
- *szenzoros neural ógiai tünetek* – pozitív, vagy negatív – *jelenléte*

- Treede 2008. Neuropathic pain. Redefinition... Neurology 70:1690-1695
“pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system”

A fájdalom osztályozása

- **Tartam:**
 - Akut
 - Rekuráló
 - Krónikus
- **Mechanizmus:**
 - Nociceptív**
 - szomatikus, viscerális
 - Non-nociceptív**
 - neuropátiás**, (perifériás, centrális, szimpatikus)
 - izom fájdalom (fibromyalgia, myofasciális fájdalom)
 - gyulladásos (arthrititis, infekció, szövetsi sérülés)
 - mechanikus/kompressziós (derék és nyakfájás)
- **Ok**
- **Malignitás**
 - Malignus
 - Nem malignus
- **Régió**

Principles and Practice of Pain Medicine 2004

Fájdalom típusok

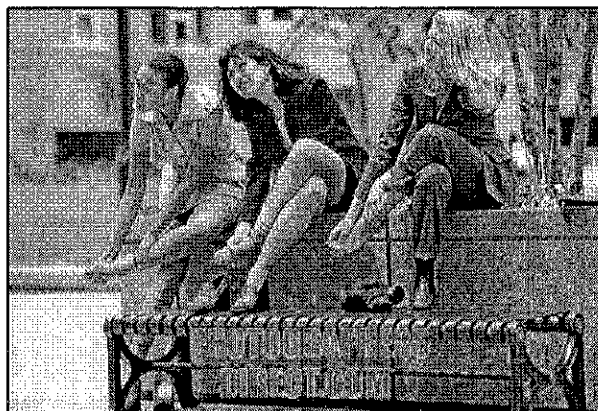
- **nociceptív** <<< - >>> **idegi (neuropátiás)**
 - szkeletális, vagy zsigeri eredet
 - a szomatosenzoros rendszer károsodása, betegsége
 - perifériás (pl. polyneuropátia, övsömör)
 - centrális (pl. thalamus fájdalom, etc.)
- **akut** — **rekuráló** — **krónikus**
 - 3 hónap alatt megszűnik
 - 3 hónapnál régebb óta fordul a gyógyulást követően is !!!
- **hasznos** — **értelmetlen!!!**
 - jelző-védő szerep
 - Pl. post stroke fájdalom, neuralgiák, primer fejfájások, pszichogén fájdalmak, stb.
- hagyományos fájdalomcsillapítók — **Szokványos szerek**
 - működnek!
 - pl. NSAID-ok - hatástalanok!!!

	Peripheral	Spinal	Brain
Genetic	Fabry neuropathy	Syringomyelia	Syringobulbia
Metabolic	Painful diabetic neuropathy	D12 myelopathy	"
Traumatic	Nerve injury	Spinal cord injury	"
Vascular	Vasculitic neuropathy	Spinal cord stroke	Stroke
Neoplastic	Tumour compression neuropathy	Tumour compression	Tumour compression
Immunological	Guillain-Barré syndrome	Multiple sclerosis	Multiple sclerosis
Infectious	HIV, leishmaniasis	Infectious myelitis	Encephalitis
Toxic	Chemotherapy neuropathy	"	"

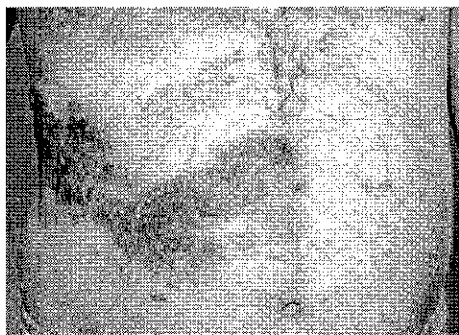
Characteristic examples are provided within every category.

Table 11: Classification of neuropathic pain according to site of injury and type of pathology

www.thelancet.com/neurology Published online September 25, 2013 [https://doi.org/10.1016/S1473-3147\(13\)70193-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3147(13)70193-9)



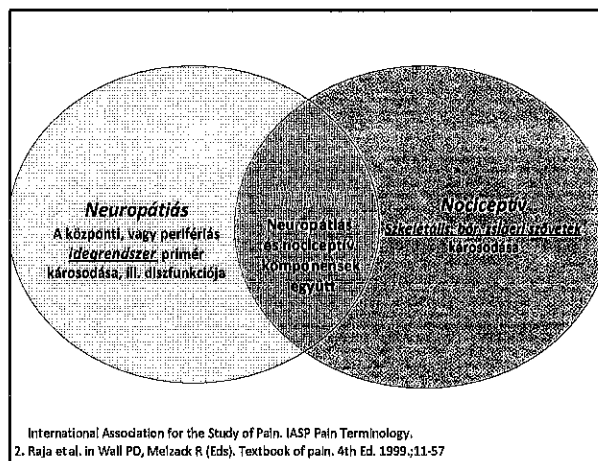
Övsömör



Sempati Kumar P et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:274-280

Mayo Clinic Proceedings

© 2007 Mayo Foundation for Medical Education and Research



Gyakoriság I.

- **"Pain is the most common reason in this country for patients to visit their physicians,"**
conference co-chair Ajay Wasan, MD, Harvard Medical School in Boston
American Academy of Pain Medicine (AAPM) 26th Annual Meeting February 3-6, 2010.
 - Chronic Pain Management: Role of Newer Antidepressants and Anticonvulsants Hullsøz D, Moore N. US Pharm. 2007;32(5):55-61.
- Chronic pain - pain that lasts longer than three to six months - affects over 75 million Americans making it one of the most common and debilitating health problems in the United States today.**
- A lakosság cca. 6-8 %-a szenved neuropátiás fájdalomban**
Bouhassira Pain 2009;136:980-7

Gyakoriság III.

A neuropátiás fájdalom gyakoriságát illetően nincsenek pontos hazai epidemiológiai adatok:

- a **diabéteszes** neuropátiás betegek **egyharmada**
- az **ismeretlen eredetű** polyneuropátiások **65 – 80 %-a**
- a **stroke-on** átesett betegek **8 % -a** a százaléka
- a **gerincvelő sérültek, övsömörön** átesett 60 év feletti betegek **50 %-a**
- a **trigeminus neuralgia** prevalenciája **100-200/1 millió** lakos körüli

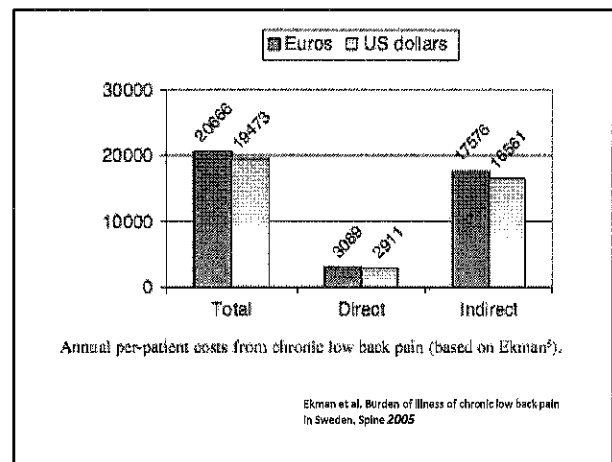
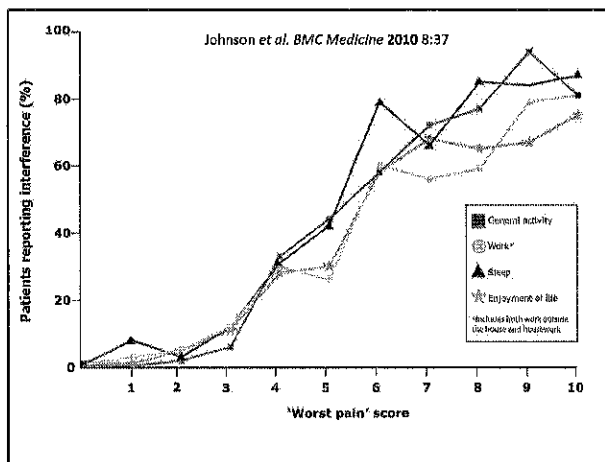
Következmények

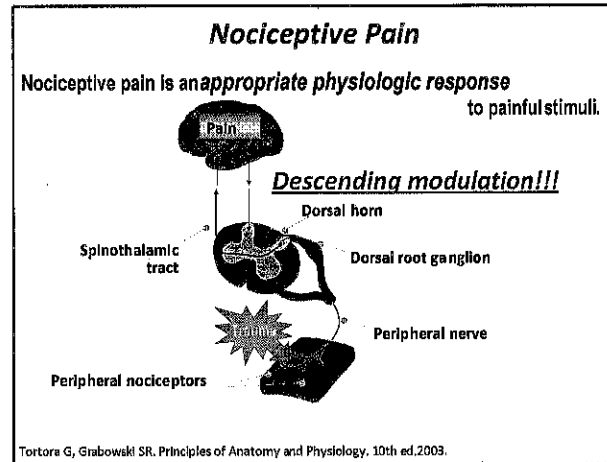
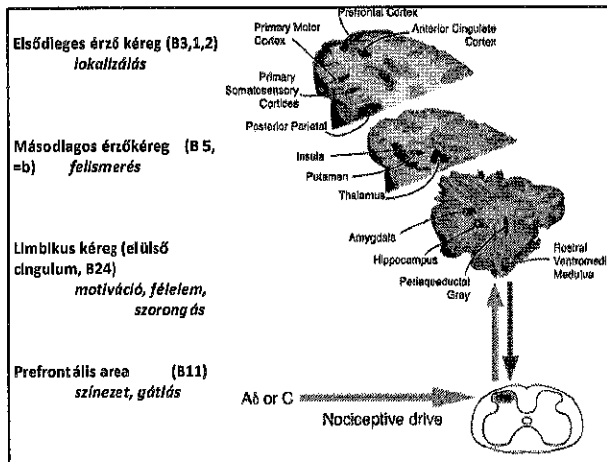
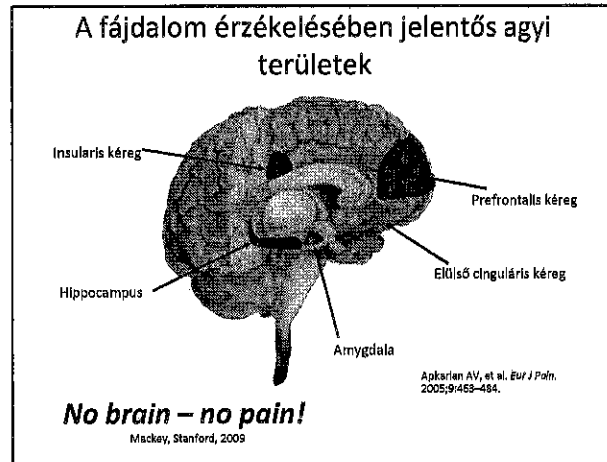
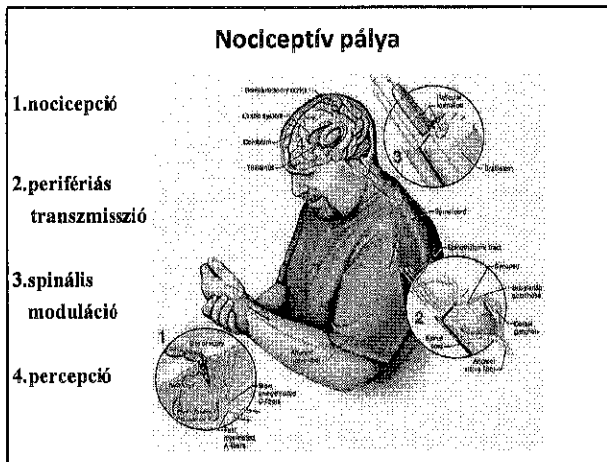
- A terhek:
 - testiek
 - lelkiek
 - anyagiak
- Érintettek:
 - a beteg
 - a család
 - a társadalom (pl. TBI)

Table 1.1 Impact of chronic pain (based on Breivik¹)

Impact	Percentage
Sleep disturbance	65
Mood affected	21
Restricted household chores	54
Restricted social activities	47
Job changed due to pain	29
Job lost due to pain	19

Breivik et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006





Krónikus neuropátiás fájdalom patomechanizmusa

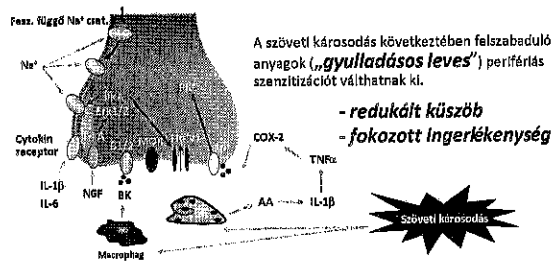
- **Membrán hyperexcitabilitás**
 - Ektópiás kisülések
- **Szenzitizáció**
 - Perifériás
 - Centrális
- **Gátló mechanizmusok sérülése**

Krónikus fájdalom idegi-strukturális komponensei

(Arch Neurology 2001;58:1547-1550)

- **Nem múltó nociceptív ingerek** a folyamatosan fennálló perifériás ingerek **megváltoztatják a központi idegrendszerben a fájdalom ingerek feldolgozását (processing)**, ennek eredményeként **nem-fájdalmas ingerek is fájdalom érzetet okoznak !!!**
- ez a jelenség a **szenzitizáció**
 - perifériás
 - centrális

Perifériás szenzitizáció



AA=arachidonsav; BK=bradykinin; COX-2=cyclooxygenáz-2; EP=prostaglandin E receptor; Erk1/2=extracelluláris signal-regulated kinázok; IL=interleukin; MOR=μ opioid receptor; NGF=nerve growth factor; PGE₂=prostaglandin E₂; PKC=protein kinázok C; A₂TNFα=tumor necrosis factor alpha; TrkA=neurotrophic tyrosine kináz A receptor; TRPV1=transient receptor potential vanilloid 1

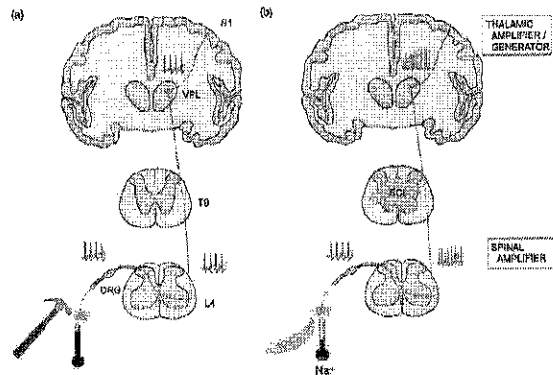
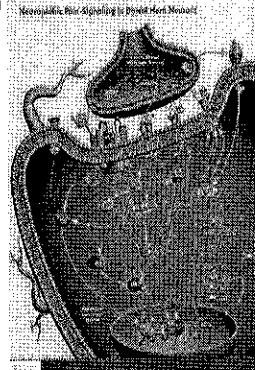
Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-451. Baron R. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2:95-105.

Centrális szenzitizáció

- A hátsó szarv neuronjainak *prolongált depolarizációja* - *prolongált fájdalom impulzus propagáció*

- Posztsinaptikus membrán receptor módosulások:

- redukált aktivációs küszöb (*allodynia*)
- megnövekedett receptív mező
- küszöb feletti ingerekre *fokozott válasz (hyperalgesia)*



Waxman et al. TRENDS in Neurosciences 2006 April

Allodynia:
csökkent küszöb

Hyperalgesia:
fokozott
válaszkészség

A neuropátiás fájdalom klinikai jellemzői

- Folyamatosan, vagy rohamokban:

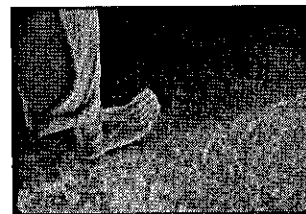
- sajgó
- égő
- lökötő
- villanó
- szúró
- éjszakai túlsúly

- Paresztéziák

- Hyperalgesia, allodynia

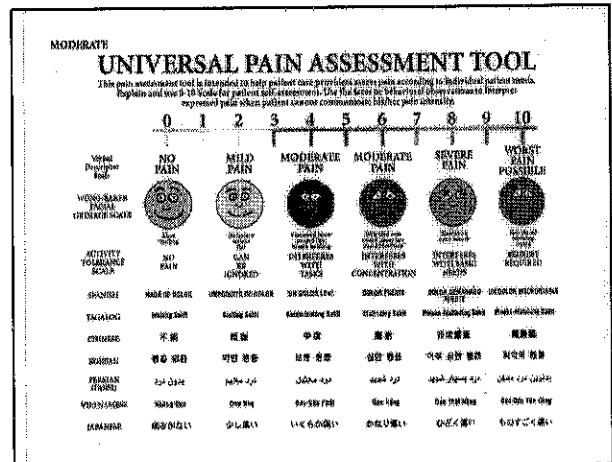
- Pszichés tünetek:

depressió-szorongás-álmászavar-fájdalom circulus vitiosus!!!



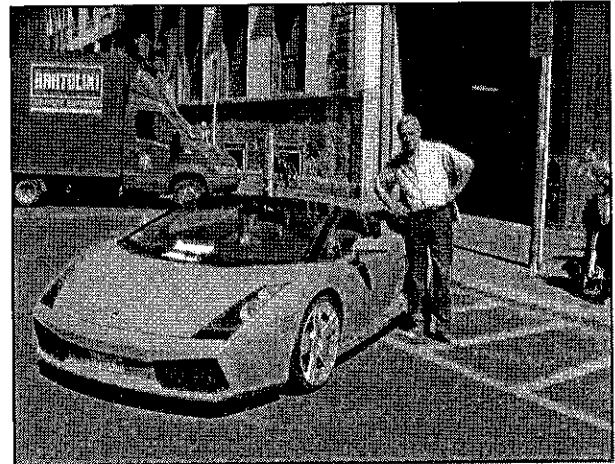
A krónikus neuropátiás fájdalom diagnosztikája

- **kórtörténet** (etiológia, tünettan, eddigi th., stb.)
- **fizikális vizsgálat** (általános és neurológiai)
 - motorium, **érzőkör**, vegetatívum, **skálák (DN4, painDETECT, VAS)**
- **eszközs vizsgálatok:**
 - labor
 - képalkotók (CT, **fMRI**, PET)
 - elektrofiziológia (ENG-EMG, kiváltott válasz, QST)
 - szövettan

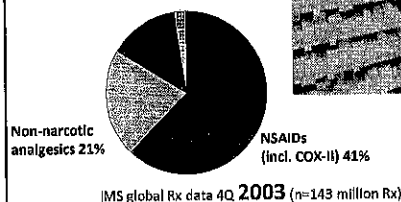


A krónikus fájdalom kezelése

- Fizioerápia (torna, masszázs, TENS, stb.)
- Ideg blokád, gerincvelő stimuláció, intrathecalis pumpák
- Psycho-fizioerápiák (cognitív, relaxációs, bio feedback, stb.)
- **Gyógyszerek**



Kezelés ???



Guías de práctica clínica del dolor neuropático

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, Bogotá, Colombia, Asociación Ecuatoriana de Endocrinología, Quito, Ecuador.

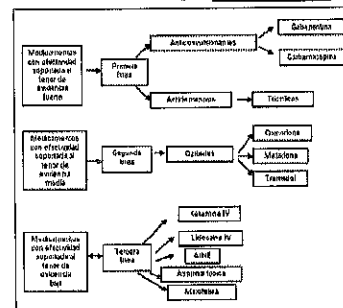


Figure 8. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático. Aguilera-Munoz et al. Rev Neurol 2005;40(5):303-319

Eur J Neurol 2006 Nov

¹ Neurologiai Szakmai Kollegium, Magyarországi Élföldön Társaság

Letölthető: neurology.pote.hu

Table 2 Classification of evidence for drug treatments in painful polyneuropathy (PFN), postherpetic neuralgia (PHN), trigeminal neuralgia (TN), and central pain, with recommendations for first- and second-line treatments

Pain condition	Level A rating	Level B rating	Level C rating or weak/discrepant results with level A/B evidence	Recommendations for first line	Recommendations for second or third line
PPN	Gabapentin Opioids ^a Propofol ^b SNRI TCA Tramadol	Lamotrigine	Capacitine, topical CBZ Lidocaine Mefenidone NMDA antagonists OXC SSRI ^c Topiramate Valproate	Gabapentin Propofol ^b SNRI TCA	Lamotrigine Opioids SNRI Tramadol
PHN	Gabapentin Opioids ^a Propofol ^b TCA	Capacitine, topical Lidocaine, topical Tramadol Valproate	NMDA antagonists Topiramate Mefenidone	Gabapentin Propofol ^b Lidocaine, topical (<i>for pre- and intra-</i> <i>area of pain only</i>) TCA	Capacitine Opioids Tramadol Valproate
TV	CBZ	OXC	Baclofen Lamotrigine	OXC CBZ	Surgery
Control pain	Cannabidiols ^d (in AS) Gabapentin ^e (in SCI) Propofol ^b (in SCI) Antipsychotics (in CPSP) Antidepressants (in CPSP) Lamotrigine (in CPSP)	Mefenidone Opioids ^a (in multiple -aetiology pain) Valproate		Amtripyridine clonidine Propofol ^b	Cannabidiols ^d Lamotrigine Opioids

2005 EFNS European Journal of Neurology 13,1153–1169

[illegible]

	First-line and second-line recommendations	Third-line and fourth-line recommendations	Not recommended
Neuropathic pain ^a	First-line: tricyclic antidepressants, SNRI and pregabalin; Second-line: antiepileptics (gabapentin, pregabalin, lacosamide, lamotrigine, sodium valproate)	Dibenzazepines, carbamazepine, clonidine, clonazepam, lamotrigine, gabapentin, pregabalin, sodium valproate, sodium phenytoin, mexiletine, lidocaine	
Orbital pain of the lip or knee	Paracetamol, NSAIDs, tramadol		Cocaine, salicylic, glutaric, levodopa, opiates, doxamine
Fibromyalgia ^b	Muscle relaxants, tricyclic antidepressants, SNRI and SNRI antidepressants, tramadol, antiepileptics (gabapentin or pregabalin)		Opioids ^c
Low back pain ^a	Paracetamol, NSAIDs, COX2 inhibitors, muscle relaxants, tramadol	Opioids ^c , antidepressants, anticonvulsants	Benzodiazepines, systemic corticosteroids

^a Any low or moderate recommendations from previous guidelines remain the same for the last decade. COX2, cyclooxygenase 2; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SNRI, selective serotonin reuptake inhibitor. ^b First-line low recommendation due to only one of the two previous indications. Opioids are potentially harmful, have a narrow therapeutic window and are not recommended for the management of chronic non-malignant pain.

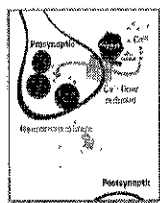
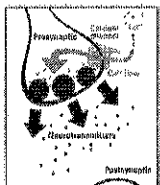
Published online September 25, 2013 | <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.08.003>

Drug	n	NNT (approx.)
TCA	397	0.5
Valproate	83	0.5
Carbamazepine/lanotrigine/phenytoin	103	0.5
Opoids	143	0.5
Tramadol	150	0.5
GBP/PGB	1057	0.5
SNRI: Duloxetine	778	0.5
Moxetine*	120	0.5
NMDA antagonists*	468	0.5
Capredon	368	0.5
SSRI: paroxetine, citalopram, fluoxetine	81	0.5
Topiramate*	214	0.5

Jensen T. et al. Diabetes Vasc Dis Res. 2006;3:108-119

- opioidok
- tramadol **200 - 600 mg**

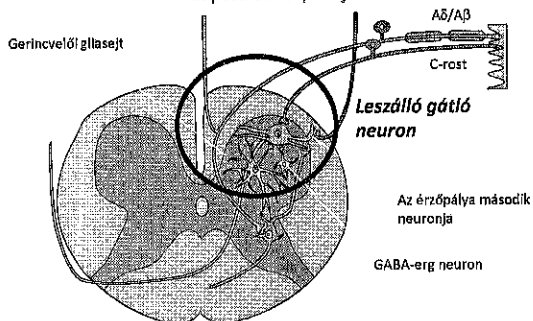
A membrán hyperexcitabilitás csökkentése



A krónikus neuropátiás fájdalom gyógyszeres kezelése

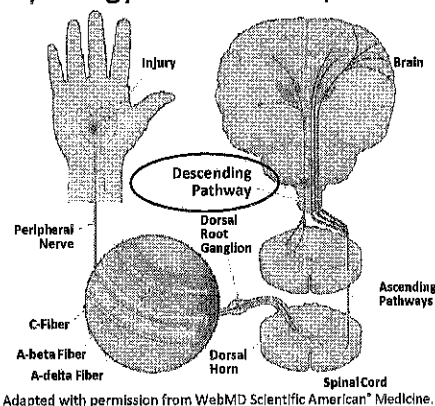
- antikonvulzívumok : a membrán hyperexcitabilitást csökkentik
 - gabapentin 2400 - 3600 mg
 - pregabalin 300 - 600 mg
- **antidepresszánsok:** a leszálló gátló pályákat aktiválják
 - amitriptiline 10 - 100 mg
 - duloxetin 60 - 120 mg
- opioidok
 - tramadol 200 - 600 mg

A gerincvelői hátsó szarv, mint a fájdalmi átvivő folyamatok kapcsolódási pontja



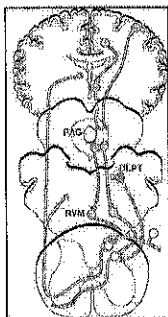
Baron R. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;2:95-106.

Physiology of Pain Perception



Adapted with permission from WebMD Scientific American® Medicine.

Leszálló pályák aktiválása - antidepresszánsok



- = szerotonerg
- = noradrenerg

Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of Pain*, 4th ed. Churchill Livingstone, London, UK; pp. 310, 1999

- Tüneti szerek!!!
- Tartós kezelés (min. 6 hónap?)
- Lassan kialakuló korlátozott hatás
- Mellékhatások (szomatikus, pszichés)
- Titrálni kell!
- A terápia **személyre szabott:**
 - hatás, mellékhatás, életminőség, ár

Factors to consider in choosing first-tier agents for DPNP*		
Factor	Recommended	Avoid
Medical comorbidities		
Glaucóma	Any other first-tier agent†	TCAs
Orthostatic phenomena	Any other first-tier agent†	TCAs
Cardiac or electrocardiographic abnormality	Any other first-tier agent†	TCAs
Hypertension	Any other first-tier agent†	TCAs
Renal insufficiency	Any first-tier agent†	
Hepatic insufficiency	Any other first-tier agent†	Duloxetine
Falls or balance issues	Any other first-tier agent†	Pragabalin, TCAs
Psychiatric comorbidities		
Depression†	Duloxetine, TCAs	Oxycodone CR, pregabalin
Anxiety	Any other first-tier agent†	Oxycodone CR
Solubility issues	Duloxetine, pregabalin	TCAs, oxycodone CR
Somnolence issues		
Sleep	Any first-tier agent†	
Erectile dysfunction	Second-tier agent venlafaxine	All first-tier agents
Other factors		
Cost	TCAs, generic oxycodone CR	Duloxetine, pregabalin
Drug interactions	Oxycodone CR, pregabalin	Duloxetine, TCAs
Withdrawal	Duloxetine, oxycodone CR	TCAs, pregabalin
Diarrhea	Any other first-tier agent†	Pregabalin

Mayo Clin Proc.
April 2006;81
(4, suppl):S3-S11

Mayo Clin Proc. 2010 March; 85(3 suppl)				
TABLE 2. Prescribing Recommendations for First-Line Medications and Opioid Agonists*				
Medication class	Starting dosage	Titration	Maximum dosage	Duration of adequate trial
Reversible-acting TCAs Nortriptyline† or desipramine† (use venlafaxine or TCAs only if venlafaxine or TCAs not available)	25 mg at bedtime	Increase by 25 mg/d every 3-5 d as tolerated	150 mg/d. If blood concentration of active medication and its metabolite is <100 ng/mL, continue titration with caution	6-8 wk with at least 2 wk at maximum tolerated dosage
SSRI				
Citalopram	30 mg once daily	Increase to 60 mg once daily after 1 wk	60 mg twice daily	4 wk
Escitalopram	10 mg once daily	Increase by 10 mg every 1-2 d as tolerated	20 mg twice daily	4-6 wk
Cyclobenzaprine	10-30 mg at bedtime or 100-300 mg 3 times daily	Increase by 100-300 mg 3 times daily every 1-2 d as tolerated	350 mg/d (1200 mg 3 times daily); reduce if impaired renal function	3-4 wk for titration plus 1 wk at maximum dosage
Pregabalin†	50 mg 3 times daily at onset or 75 mg twice daily as tolerated	Increase to 300 mg/d after 3-7 d, then by 150 mg every 3-7 d as tolerated	600 mg/d (200 mg 3 times or 300 mg twice daily); reduce if impaired renal function	4 wk
Tricyclic antidepressant (TCA) patch	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	None needed	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12-18 h	3 wk
Opioid agonists				
Morphine, oxycodone, hydrocodone, and buprenorphine†	10-15 mg morphine every 4-6 h or as needed (avoiding long-acting opioids and combining short-acting medication as needed)	After 1-2 wk, convert total daily dosage to long-acting opioid analgesic and continue short-acting medication as needed	No maximum dosage with careful titration; consider evaluation by pain specialist at relatively high dosages (eg, morphine > 120-180 mg/d; oxycodone > 60 mg/d); consider evaluation by pain specialist if usual for other opioid analgesics	4-6 wk
Tramadol†	50 mg twice or three times daily	Increase by 50-100 mg/d in divided doses every 3-7 d as tolerated	400 mg/d (100 mg 4 times daily); in patients > 75 y, 300 mg/d	4 wk

Összefoglalás I.

- **Prevenção**
- **Szemiéletváltás!**
 - léteznek különböző fájdalom típusok!
 - az **idült fájdalom nem egyszerűen a heveny fájdalom tartós fennállása, hanem betegség, amely több mechanizmussal is létrejöhet**
 - a **diagnózis klinikai: fül!!!**
 - **felvilágosítás:**
 - a körkép lényegét, a kezelés részleteit illetően
 - **reális elvárások** keltése:
 - a kezelés krónikus
 - a hatékonyság korlátozott – cca. 30 - 50 %
 - mellékhatások



Összefoglalás II.

- **kezelés speciális szerekkel, személyre szabottan**
- **pszichés tünetek kezelése**
(alvászavar, depresszió, szorongás)
- **pszichoszociális tényezők figyelembe vétele**
(társadalmi helyzet, IQ, munkakör, szociális körülmények, stb.)
- **életminőség javulás = „szomatikus” kezelés + pszichés + szociális tényezők modulálása**

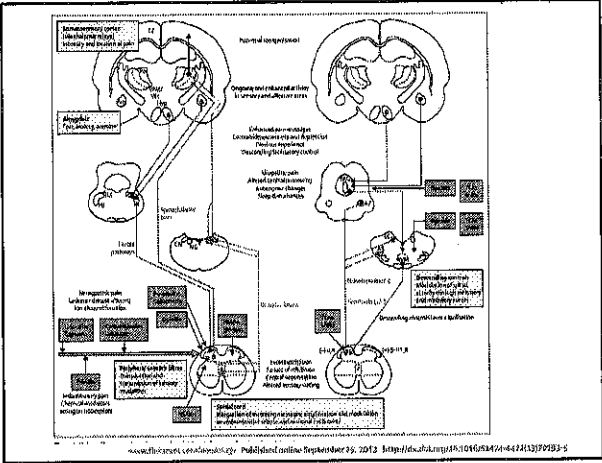
Időnként elmegyek az orvoshoz, és megvizsgáltatom vele magam, mert az orvos is élni akar.
Aztán elmegyek a gyógyszerért, és kiváltom az orvosságot, mert a patikus is élni akar.
Aztán a gyógyszert a csatornába öntöm - mert én is élni akarok.



Mark Twain

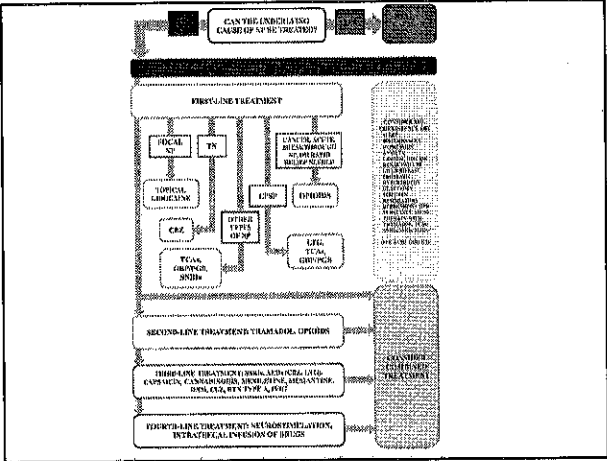
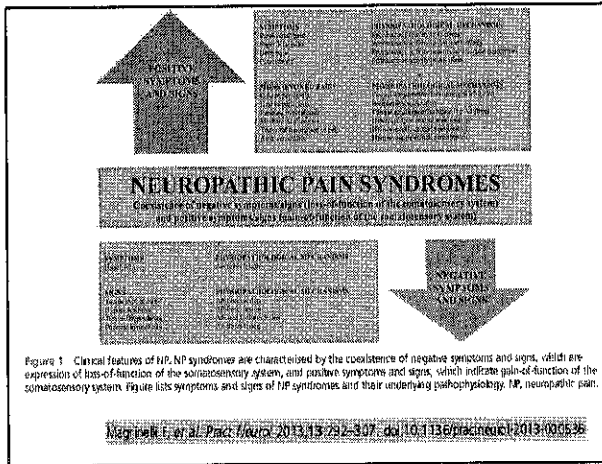
- **Neuropátiás fájdalom kezelése**
- 1.: A neuropátiás fájdalom csillapításában jól beváltak a:
 - A. szalicilát
 - B. paracetamol
 - C. triciklikus antidepresszáns
- 2. A fájdalom csillapításban jelentős fiziológiai szerepe van
 - A. a leszálló gátló pályáknak
 - B. a lokális hűtésnek
 - C. az érző pályák műtéti átvágásának

The treatment of diabetic NP follows the treatment algorithm (figure 5). Better glycaemic control, improving other metabolic markers and reducing cardiovascular risk factors are recommended but their effect on NP is still unclear. Intravenous α -lipoic acid may reduce NR but there is insufficient evidence on the efficacy of the oral preparation. Tricyclic antidepressants, α 2-8 ligands and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors are the first line drugs, while tramadol and opioids are second line treatments.



Level of the nervous system	Pathophysiological mechanisms
PIS	
Peripheral nerve	- Release of pain-related mediators (BK, PG, THFα, His, AB, ATP and prostano land) - Upregulation of TRP proteins in injured C-fibres - Dysregulation of the synthesis or the functioning of voltage-gated sodium channels - Dysregulation of the synthesis or the functioning of potassium channels
Dorsal root ganglion	- Increased activity in dorsal root ganglions - Dorsal root ganglion infiltration by activated macrophages - Increased synthesis of proinflammatory cytokines in dorsal root ganglions
CNS	
Spiral cord neurones	- Functional reorganisation (neuroplasticity) of dorsal horn nociceptive neurones - Increased release of glutamate and substance P - Increased expression of TRPV1 in dorsal horn second-order neurones - Increased activity in voltage-gated calcium channels - Selective upregulation of GABA-releasing interneurons - Reduction of KCC2 to inhibit Cl^- currents - Intracellular changes induced by the activation of NMDA receptors or other receptors (e.g. glutamate metabotropic receptors) by excitatory amino acids released by primary afferents - Microglial activation
Brainstem (descending pain-controlling systems)	- Loss of function in descending inhibitory pathways and noradrenergic pathways - Changes in the modulatory control of nociceptive pathways
Brain	Functional reorganisation (neuroplasticity) of thalamic and cortical (prefrontal and sensorimotor) nociceptive neurones

Level of the nervous system	Pathophysiological mechanisms
PIS	
Peripheral nerve	- Release of pain-related mediators (BK, PG, THFα, His, AB, ATP and prostano land) - Upregulation of TRP proteins in injured C-fibres - Dysregulation of the synthesis or the functioning of voltage-gated sodium channels - Dysregulation of the synthesis or the functioning of potassium channels
Dorsal root ganglion	- Increased activity in dorsal root ganglions - Dorsal root ganglion infiltration by activated macrophages - Increased synthesis of proinflammatory cytokines in dorsal root ganglions
CNS	
Spiral cord neurones	- Functional reorganisation (neuroplasticity) of dorsal horn nociceptive neurones - Increased release of glutamate and substance P - Increased expression of TRPV1 in dorsal horn second-order neurones - Increased activity in voltage-gated calcium channels - Selective upregulation of GABA-releasing interneurons - Reduction of KCC2 to inhibit Cl^- currents - Intracellular changes induced by the activation of NMDA receptors or other receptors (e.g. glutamate metabotropic receptors) by excitatory amino acids released by primary afferents - Microglial activation
Brainstem (descending pain-controlling systems)	- Loss of function in descending inhibitory pathways and noradrenergic pathways - Changes in the modulatory control of nociceptive pathways
Brain	Functional reorganisation (neuroplasticity) of thalamic and cortical (prefrontal and sensorimotor) nociceptive neurones



Fájdalmat moduláló tényezők

- placebo hatás
- genetika
- nem, kor

• pszichés állapot

• egyéb betegségek

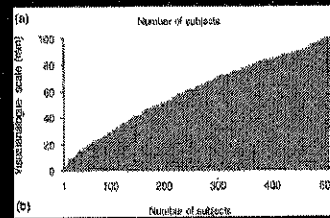
• szociális tényezők

• neveltetés, vallás

- **pszichés állapot**
- **egyéb betegségek**
- **szociális tényezők**
- **neveltetés, vallás**

Individual Differences – Thermal Pain Sensitivity

- 500 healthy volunteers
- All received 49°C (120°F) stimulus
- Gender, opioid receptor (OPRD1) polymorphism, personality temperment primary determinants of pain sensitivity



Kim H, et al, Pain 2004