

## **Związki między bólem a depresją**

### **Links between pain and depression**

Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>1</sup>, Adam Miller<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieży  
Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

<sup>2</sup>Z Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Dyrektor: lek. med. W. Bieńkiewicz

#### **Summary**

The authors present the review of basic knowledge about aetiological mechanisms of painful symptoms, especially chronic pain and give a detailed description of links between pain and depression (psychologic, biological). Depressive disorders and chronic pain often coexist. Data of studies show that 30-84% of patients with depression have chronic painful symptoms. In the course of depression various kinds of pain occur. Presently we know at least five kinds of links between depression and pain: 1) depression appeared prior to the start of pain, 2) depression is a consequence of chronic pain and stress, 3) depressive episodes cause an increase of risk of next affective episodes in patients with chronic pain, 4) psychologic factors play an important role in the development of depressive symptoms, 5) altered balance between noradrenergic and serotonergic pathways and dysregulation of other neurotransmitter systems (cholinergic, GABA-ergic, dopaminergic) and neuropeptides may cause chronic pain and depressive disorder.

*Słowa klucze:* ból, depresja, wzajemne powiązania

*Key words:* pain, depression, links

#### **Wstęp**

Ból jest subiektywnym, zwykle nieprzyjemnym, jednocześnie zmysłowym i emocjonalnym doświadczeniem, związanym, zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Badań nad Bólem, z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek [1]. Najpopularniejsza definicja podkreśla subiektywność odczuć bólowych – wynika z niej, że „ból jest to, co pacjent tak nazywa”.

Od stuleci uważa się, że ból wiąże się z uszkodzeniem tkanek, często łączy się z cierpieniem, depresją, a depresja – z bólem. Wszystkie te trzy powszechnie akceptowane prawdy, mające początkowo wyłącznie podstawy w obserwacji otaczającego świata, zostały udowodnione w sposób naukowy. W klinicznej praktyce osoby doświadczające bólu przewlekłego można podzielić na trzy grupy. Do pierwszej należą pacjenci,

u których doszło do przewlekłego uszkodzenia tkanek. Szacuje się, że w USA jest co najmniej 30 milionów takich osób. W drugiej grupie są pacjenci, którzy doświadczyli ostrego bólu i chociaż po pewnym czasie nastąpiło u nich wygojenie tkanek – nadal odczuwają dolegliwości bólowe, skojarzone z afektywnymi zaburzeniami. Do trzeciej grupy zalicza się osoby, których doznania bólowe nigdy nie wynikały z uszkodzenia tkanek. Szacuje się, że taki stan dotyczy około 40 milionów Amerykanów [1].

### **Podstawowe informacje o bólu, drogach i mechanizmach jego przewodzenia**

Proces odczuwania bólu jest niezwykle skomplikowany pod względem neurochemicznym i bioelektrycznym. Uczestniczy w nim wiele poznanych i najprawdopodobniej wiele nie zbadanych jeszcze substancji, regionów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego – o.u.n. Jest modyfikowany przez złożone układy hamujące i modulujące, procesy poznawcze i emocjonalne oraz dotychczasowe doświadczenia.

Wiadomo powszechnie, że reakcja organizmu na ból jest złożona – składa się na nią reakcja psychiczna (cierpienie, depresja, lęk), ruchowa (odruchy obronne, skurcze mięśni, grymasy), autonomiczna (np. przyspieszenie tętna, wzrost ciśnienia tętniczego, wzmożona potliwość, przekrwienie) oraz hormonalna (np. uwalnianie adrenaliny, innych hormonów). Wszystkie składowe tej reakcji podlegają modyfikacji wraz z czasem doświadczania bólu.

Popularne podziały bólu uwzględniają wzorzec czasowy: wyróżnia się ból ostry – spowodowany najczęściej jedną, wyraźną przyczyną, uzasadniającą rodzaj i nasilenie dolegliwości, oraz ból przewlekły – utrzymujący się dłużej niż 3 miesiące, uporczywy lub nawracający, o różnej etiologii, którego opanowanie wymaga stałego leczenia przeciwbólowego. Przez ból fizjologiczny (ostry – np. ukłucie) rozumie się ból przewodzony włóknami A-delta i drogą rdzeniowo-wzgórzową, oraz ból patologiczny (przewlekły), przewodzony włóknami C i przez wielosynaptyczny układ wstępujący.

Podział bólu wg mechanizmu jego powstania prowadzi do rozróżnienia bólu receptorowego (nocyceptywnego) i niereceptorowego (nienocyceptywnego), w ramach którego kwalifikuje się ból neuropatyczny, będący wynikiem uszkodzenia obwodowego lub o.u.n., oraz ból zależny od układu współczulnego, a także ból psychogeny – powstający bez uszkodzenia tkanek, choć zgłaszane objawy są właściwe dla takiego uszkodzenia.

Zgodnie z podziałem bólu wg miejsca jego postrzegania istnieje ból zlokalizowany, rzutowany i uogólniony (ang. total pain) – dotyczący całego ciała lub wielu jego okolic. Towarzyszy mu zwykle cierpienie psychiczne i duchowe (egzystencjalne) oraz dramatyczne pogorszenie się funkcjonowania [2].

Ostry ból może być wywołany przez różne bodźce: drażnienie mechaniczne, termiczne, chemiczne receptora somatycznego lub trzewnego nocyceptora – wolnego zakończenia nerwowego pod postacią rozgałęziających się włókien. Uszkodzenie tkanki prowadzi do wydzielania wielu komórkowych czynników, wiążących się i aktywujących zakończenia nerwowe, a następnie do uruchomienia drogi przewodzenia impulsacji bólowej. Mediatory bólu stymulujące receptor bezpośrednio po zadziałaniu

urazu to uwalniane: 1) z tkanek: potas, substancja P, bradykinina, kallidyna, histamina, serotonina, adenylozynotryfosforan – ATP, 2) z polimodalnych receptorów: substancja P, 3) z naczyń krwionośnych: bradykinina, 4) z płytek krwi: serotonina, 5) z komórek tucznych: histamina oraz 6) przez komórki zapalne: prostoglandyny, leukotrieny, cytokiny i wolne rodniki tlenowe.

Salwa impulsów bólowych powstała pod wpływem bodźca uszkadzającego tkanki pobudza nagie zakończenia nerwowe neuronów zwojów rdzeniowych – tzw. I neuron – które odbierają bodźce nocycyptywne i przekazują impulsy bólowe do neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego, gdzie znajduje się II neuron drogi aferentnej. Włókna tych neuronów przechodzą na drugą stronę rdzenia i wstępują do mózgowia w drodze rdzeniowo-wzgórzowej bocznej. III neuron czuciowy znajduje się we wzgórzu (jądrach brzusznych tylnobocznych i tylnoprzyśrodkowych), IV neuron w polach czuciowych kory mózgu [3].

Podstawowym mediatorem przewodzenia w drogach nerwowych jest substancja P, a w obrębie rdzenia kręgowego, wzgórza i podwzgórza ponadto glutaminian oraz peptyd zależny od genu kalcytoniny – CGRP.

Narażenie na chemiczne i infekcyjne czynniki aktywuje system immunologiczny i prowadzi do wydzielania cytokin, stymulujących wstępujące podprzeponowe włókna nerwu błędnego. Aktywacja ich powoduje uogólnioną wrażliwość na ból.

Niektóre aksony neuronów rogu tylnego mają zakończenia w rdzeniu kręgowym i w pniu mózgu, inne wchodzą do układu przednio-bocznego łącznie z drogą rdzeniowo-wzgórzową boczną. Nieliczne wstępują w tylnobocznej części rdzenia kręgowego. Część wstępujących włókien dochodzi do swoistych jąder przekaźnikowych wzgórza i łączy się dalej do zakrętu zaśrodkowego kory mózgu; wiele z nich kończy się w układzie siatkowatym, skąd impulsacja jest przekazywana do jąder nieswoistych wzgórza, środkowych i śródblaszkowych, i dalej do różnych pól w korze mózgu. Inne włókna biegną do podwzgórza lub kończą się w istocie szarej środkowej śródmózgowia, biorącej udział w czuciu bólu.

Bodźce bólowe mogą być odbierane w przypadku braku kory mózgu, korowe bowiem pola czuciowe związane są z interpretacją wrażeń bólowych, oceną ich jakości, różnicowaniem; sama percepcja bólu nie wymaga udziału kory mózgowej.

Bodźce bólowe powodują reakcję unikania i ucieczki. Bólowi zawsze towarzyszy silna składowa afektywna. Informacja przewodzona drogami swoistymi może wywołać, w zależności od dotychczasowych doświadczeń, emocje zarówno przyjemne, jak i nieprzyjemne. Najprawdopodobniej nieprzyjemna składowa zależy od połączeń dróg bólowych w obrębie wzgórza, a jego uszkodzenie prowadzi do nadwrażliwości – zespołu wzgórzowego.

Receptory bólu są swoiste, co oznacza, że czucie bólu nie powstaje przy podrażnieniu innych receptorów; pobudzenie powstaje w wyniku różnie nasilonych bodźców [3].

Receptory czucia bólu w trzewiach są podobne do tych w skórze. Włókna aferentne z narządów wewnętrznych biegną przez drogi współczulne i przywspółczulne do o.u.n. Ciała ich neuronów znajdują się w zwojach rdzeniowych i w odpowiednich zwojach

nerwów czaszkowych. W o.u.n. czucie trzewne jest przewodzone tymi samymi drogami co somatyczne: rdzeniowo-wzgórzowymi i pęczkami wzgórzowo-korowymi. Korowe pola czucia dla narządów wewnętrznych są przemieszane z polami czucia somatycznego w zakręcie zaśrodkowym. Wiadomo, że ból może być przeniesiony – odczuwany w strukturach znacznie odległych od pierwotnego podrażnionego narządu wewnętrznego, lub promieniujący (odczuwany w jednym i drugim miejscu).

W odczuciach bólu bardzo ważną rolę odgrywają przeżyte doznania, czyli nabyte doświadczenie, co prowadzi do zjawiska tzw. bólu odniesienia. Zjawisko konwergencji wyjaśnia zjawisko wstępowania bólu odniesienia. Włókna aferentne somatyczne i trzewne konwergują na tych samych neuronach w drodze rdzeniowo-wzgórzowej. Ból somatyczny występuje częściej niż trzewny i dlatego mózg „nauczył się”, że pobudzenie przewodzone w określonych drogach pochodzi z określonych struktur somatycznych. Tak więc pobudzenie tych samych dróg przez aferentną impulsację z narządów wewnętrznych daje informację, która dla mózgu niczym się nie różni, i ból odniesienia odbierany jest jako płynący ze struktur somatycznych. Zjawisko bólu odniesienia tłumaczy się również powstaniem strefy zwiększonej podprogowo pobudliwości. Impulsy z narządów wewnętrznych obniżają próg pobudliwości neuronów drogi wzgórzowo-rdzeniowej, odbierających impulsację ze struktur somatycznych, dlatego niewielka aktywacja dróg bólowych z tych struktur, normalnie wygasająca na poziomie rdzenia kręgowego, przekazywana jest do mózgu i odbierana jako wrażenie bólu.

Hamowanie w drogach czuciowych o.u.n., lub modyfikacja czucia bólu, wyjaśnia zjawisko znieczulenia wywołanego stresem (np. na polu bitwy). Jednym z miejsc hamowania przewodzenia czucia bólu jest róg tylny rdzenia kręgowego, zwany „bramką”, przez którą impulsy bólowe docierają do drogi rdzeniowo-wzgórzowej bocznej. Uważa się, że impulsacja w bocznych rozgałęzieniach włókien przewodzących lub w neuronach pośredniczących, do których dochodzi, hamuje przewodzenie impulsacji z bólowych włókien korzenia grzbietowego do neuronów dróg rdzeniowo-wzgórzowych, dzięki mechanizmowi hamowania presynaptycznego na zakończeniach pierwszych neuronów czuciowych przekazujących impulsację bólową. Teoria bramki kontrolnej (ang. gate control theory) uwzględnia więc nie tylko wstępujące sygnały bólowe, ale także zstępującą projekcję, która decyduje o tym, jakie sygnały przedostaną się do świadomości [2, 3]. Zgodnie z tą teorią możliwe jest wystąpienie uszkodzenia tkanek bez bólu, ponieważ zstępujące sygnały „zamykają bramkę” do percepcji bólu. Teoria ta nie tłumaczy zjawiska przeciwnego – np. doświadczania bólu w nieistniejącej części kończyny przez niektórych pacjentów po amputacji. Te obserwacje spowodowały zainteresowanie mózgową, wewnętrzną reprezentacją bólu i mechanizmami odbioru i ignorowania sygnałów bólowych.

Wiadomo, że z pierwotnych miejsc sensorycznej reprezentacji (zakończeń włókien nerwowych) impulsacja biegnie przez wtórne sensoryczne pola i jest porównywana z pamięcią dotychczasowych doświadczeń. Ogromna liczba dotychczasowych różnych sensorycznych doświadczeń bierze udział w świadomej percepcji. Do końca nie wiadomo, w jaki sposób mózg decyduje, które bodźce zostają uświadomione, a które zignorowane. Granica pomiędzy świadomą i nieświadomą uwagą może wyjaśniać doświadczanie bólu bez uszkodzenia tkanek.

Przewodzenie czucia bólu łączy się z nieustannie zachodzącymi skomplikowanymi procesami chemicznymi i bioelektrycznymi. Receptory zakończeń włókien C zawierają substancję P, CGRP, glutaminian, BDNF – mózgowy neurotroficzny czynnik wzrostu, ATP, których wydzielanie jest modyfikowane przez presynaptyczne receptory GABA, m-opioidy, adenozyne, NMDA i GluR5 oraz ATP. Postsynaptyczne dendryty zawierają neurokininę-1 (NK-1), metabotropiczny glutaminian, receptory AMPA, NMDA-glutaminianowe, trkB, m-opioidowe, i GABA. Włókna C aferentne inicjują długoterminowe zmiany pobudzenia synaptycznego poprzez promowanie fosforylacji NMDA receptora glutaminianergicznego. Rezultaty wzrostu w odpowiedzi na glutaminianergiczny wyrzut zależą od fenomenu centralnej sensytyzacji.

Neuropeptydy: substancja P, neurokinina A i B wiążą się z neurokininowymi receptorami NK-1, NK-2 i NK-3. Substancja P jest odpowiedzialna za neurogeniczne zapalenie na obwodzie i może modulować sensytywność na ból [2, 3].

Glutaminian, działający poprzez presynaptyczne receptory NMDA, potencjalizuje wydzielanie substancji P, która wzmacnia jego oddziaływanie na postsynaptyczny receptor NMDA, co powoduje wzmocnienie synaptycznej skuteczności. Blokery glutaminianergicznego receptora NMDA i nie-NMDA obniżają zachowania powodowane bólem u zwierząt laboratoryjnych. Antagoniści receptora substancji P mają właściwości antydepresyjne.

Tylny róg rdzenia ma miejsca wiązania opioidów, norepinefryny i serotoniny. Receptory, w tym serotoninowe (5-hydroksytryptamina [5-HT] typ2 [5HT2]), są aktywowane przez włókna z pnia mózgowego, który redukuje wrażliwość wstępującego systemu bólowego.

Niektóre glutaminianergiczne synapsy w rogu przednim są w warunkach normalnych nieaktywne („milczące”), z wyjątkiem zadziałości intensywnych bodźców. Zstępujący wpływ serotoninergiczny z jądra szwu w pniu mózgu aktywuje receptory 5-HT1 do transformacji tych „milczących” glutaminianergicznym synaps w funkcjonujące.

Prostaglandyny mediują percepcję bólu w kilku miejscach drogi bólowej. Aspiryna, acetaminofen i inne niesterydowe środki przeciwzapalne znoszą ból poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy-2, enzymu biorącego udział w syntezie prostaglandyn. W rdzeniu kręgowym prostaglandyna E2, poprzez działanie niektórych kanałów sodowych, bierze udział w uwrażliwieniu nocycceptorów w stanie zapalnym.

Przewlekły ból receptorowy może mieć przyczyny obwodowe (np. przewlekłe zapalenie tkanek prowadzące do stałego działania mediatorów na receptor bólowy), neurogenne (stała stymulacja neuronu obwodowego przez włókna aferentne typu C, włókna współczulne eferentne i uwalniane substancje – np. substancję P, CGRP, prostaglandyny, interleukinę-1, noradrenalinę), centralne – zmiany w rdzeniu kręgowym (produkcja prostaglandyn, substancji P, aktywacja receptora glutaminianergicznego). Ponadto przewlekły ból receptorowy może wiązać się z uszkodzeniem mechanizmów antynocycpcji: zmniejszeniem produkcji endorfin i enkefalin, zarówno na obwodzie, jak i centralnie, zmniejszeniem uwalniania serotoniny i noradrenaliny, zmniejszeniem produkcji somatostatyny hamującej działanie obwodowe i centralne substancji P.

W jednym z modeli chronicznego bólu podkreśla się znaczenie zwiększonego wy-

dzielania substancji P w rdzeniu kręgowym, co powoduje uwrażliwienie go na bodźce bólowe (centralna sensytyzacja). Centralna sensytyzacja jest więc heterosynaptycznym uwrażliwieniem neuronów rogu przedniego rdzenia kręgowego. Zjawisko to może prowadzić do zaburzonej percepcji bólu przy braku stymulacji bólowej. Nadmierna aktywacja substancji P pozwala uczyć się odpowiedzi bólowej. Synapsy stabilizują się poniżej progu bólowego [2, 5, 6].

Jednym z proponowanych mechanizmów przewlekłego bólu neuropatycznego jest uszkodzenie zakończeń nerwowych redukujące liczbę zakończeń w rdzeniu kręgowym. Konsekwencją jest odbieranie bodźców mechanicznych (np. zwykłego dotyku) przez synapsy zarezerwowane normalnie dla odpowiedzi bólowej [5, 6].

Podsumowując, można stwierdzić, że wystąpienie uczucia bólu warunkuje obecność skomplikowanej elektrycznie i neurochemicznie aferentnej impulsacji bólowej, wrażliwości na tę impulsację odpowiednich regionów o.u.n.: ośrodków śródmózgowia, podwzgórza i układu limbicznego. Wrażliwość ww. okolic mózgu może być zmieniona w wyniku zaburzeń w uwalnianiu przez włókna nerwowe neurotransmiterów (przede wszystkim NA, 5-HT, GABA, glutaminianu) na synapsach, zmianę funkcjonowania receptorów opioidowych, wiążących się z peptydami opioidowymi (modulatory synaptyczne) w błonie komórkowej neuronów, rozmieszczonych w tych regionach mózgu. Taka sytuacja ma miejsce między innymi w bólu, który może pojawić się w przebiegu depresji (bez uszkodzenia tkanek i z uszkodzeniem tkanek), podobnie jak zmieniona odpowiedź na ból, np. w istniejącym u osób z depresją bólu przewlekłym związanym z uszkodzeniem tkanek [7, 8, 9].

### **Ból i depresja**

W wielu przeprowadzonych badaniach udowodniono, że pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi mają wiele objawów somatycznych (zmęczenie, brak energii, bóle i zawroty głowy, słabość całego ciała lub jego części, bóle mięśni, żołądka, klatki piersiowej). Współwystępowanie bólu, szczególnie bólu przewlekłego, i depresji jest zjawiskiem znanym od stuleci, lecz stało się przedmiotem szczególnego zainteresowania dopiero w latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Powstała wówczas koncepcja tzw. depresji maskowanej, wg której czynniki psychologiczne prowadzą do powstania objawów somatycznych, maskujących typowe objawy zaburzenia afektywnego. Depresję maskowaną rozpoznawano powszechnie w latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych, choć nie uwzględniono takiej postaci depresji w żadnej znanej klasyfikacji zaburzeń psychicznych. Niektórzy klinicyści uważali, że warunkiem jej rozpoznania jest stwierdzenie, oprócz najsilniej wyrażonych objawów somatycznych, również innych objawów psychopatologicznych depresji. Inni badacze w takiej sytuacji wykluczali diagnozę „depresji maskowanej”. Wśród masek somatycznych dominowały dolegliwości bólowe.

Pod koniec lat dziewięćdziesiątych pojawiła się nowa koncepcja, zgodnie z którą w depresji następuje wzmoczona ekspresja dolegliwości bólowych, a w ostatnich latach udowodniono wspólne uwarunkowania neurochemiczne bólu i depresji, i powszechną obecność skarg somatycznych (przede wszystkim bólu) wśród typowych objawów

depresyjnych.

Objawy pojawiające się w trakcie zaburzeń depresyjnych można podzielić na trzy grupy: afektywne, poznawcze oraz somatyczne. Poza wspólną drogą neurochemiczną, prowadzącą do pojawienia się np. objawów bólowych i objawów depresyjnych, istnieje kilka innych modeli podejmujących próbę wyjaśnienia somatyzacji w depresji. Najbardziej znane z nich to: model kognytywny, socjokulturowy, rodzinny, psychodynamiczny. Zgodnie z modelem kognytywnym, pacjent z różnych powodów nie uświadamia sobie i nie werbalizuje afektywnych objawów depresji. W modelu socjokulturowym zakłada się, że niektóre kultury i społeczeństwa nie mają słów opisujących emocje, nie odróżniają doznań somatycznych od afektywnych i /lub obowiązującym wzorcem kulturowym jest unikanie ekspresji emocji oraz mówienia o emocjach. W modelu rodzinnym somatyzację wyjaśnia się tym, że pacjent przejął wzorzec rodzinny niespostrzegania i nieokazywania emocji. W rodzinach takich konflikty wyrażane są objawami somatycznymi. W modelu psychodynamicznym przyjmuje się, że pacjent z somatyzacją w depresji już od wczesnego dzieciństwa neguje i ukrywa swoje potrzeby emocjonalne; objawy afektywne depresji są dla niego oznaką słabości, stygmatyzują, podczas gdy objawy somatyczne są akceptowane przez niego i otoczenie.

Z przeprowadzonych badań wynika, że skargi na dolegliwości bólowe stwierdzono u 30–84% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [10, 13, 14]. Metaanaliza 21 badań nad współwystępowaniem bólu i depresji, dokonana przez Dworkina i Gitlina [15], wykazała, że duża depresja występuje u 1,5% do 57% pacjentów z bólem przewlekłym, przy czym od 20% do 70% badanych relacjonowało przeżycie zaburzeń depresyjnych w przeszłości. Duże badania epidemiologiczne, m.in. przeprowadzone u 2341 pacjentów z przewlekłym bólem mięśni szkieletowych, potwierdziły, że w tej grupie zaburzenia depresyjne pojawiają się co najmniej kilkakrotnie częściej niż w populacji ogólnej (u 16,4% vs 5,7%) [16]. Z dokonanej oceny współwystępowania bólu przewlekłego w populacji ogólnej, reprezentowanej przez 18 980 osób z pięciu krajów na różnych kontynentach, wynika, że u 17% badanych występowały dolegliwości bólowe, u 4% rozpoznano epizod dużej depresji, a u 43% osób z tymi zaburzeniami stwierdzono jednocześnie obecność bólu przewlekłego. Odsetek pacjentów zgłaszających dolegliwości bólowe był wprost proporcjonalny do liczby objawów depresyjnych. Osoby z dużą depresją czterokrotnie częściej relacjonowały współwystępowanie bólu przewlekłego, w porównaniu z grupą bez depresji [17].

Międzynarodowe badanie 25 916 pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej, przeprowadzone przez Gureje i wsp. [18] wykazało, że u 21,5% badanych (od 5% do 33%, w zależności od ośrodka) pojawiał się ból trwający ponad pół roku, przy czym odsetek kobiet skarżących się na ból był istotnie wyższy niż mężczyzn. Zaburzenia depresyjne lub lękowe (wg ICD-10) rozpoznano czterokrotnie częściej w grupie z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi niż w grupie bez bólu.

Ustalono, że istnieje wyraźny związek między nasileniem bólu a nasileniem depresji.

U pacjentów, u których depresja rozwinęła się w trakcie trwania dolegliwości bólowych, stwierdzono następujące zależności: im dłużej trwały dolegliwości bólowe, tym dłużej trwała depresja, a jej nasilenie było większe. Tę prawidłowość znaleziono

w prawie wszystkich badaniach analizowanych przez Fishbaina i jego współpracowników (w 21 z 23), szczególnie wyraźną w przypadku pacjentów w wieku podeszłym [10]. Nasilenie depresji korelowało również z liczbą okolic bólowych oraz częstością pojawiania się bólu [10].

Autorzy wielu badań sugerują, że pacjenci z depresją oceniają swoje doznania bólowe jako bardziej nasilone niż pacjenci tylko z bólem [19, 11, 12]. Dobrym przykładem są w tym zakresie wyniki badań Kudo i wsp. [20], którzy oceniali natężenie bólu pooperacyjnego w 8 i 16 godzinie po operacji jamy brzusznej i stwierdzili istotnie większe natężenie bólu u pacjentów z depresją, w porównaniu z grupą pacjentów bez tych zaburzeń. Ponadto istniała wyraźna korelacja pomiędzy nasileniem czucia bólu a nasileniem objawów depresyjnych.

Liczni autorzy stwierdzili również częstsze niż w populacji ogólnej występowanie zachowań samobójczych w grupie pacjentów z bólem przewlekłym [10].

Von Korff i Simon [21] wykryli, że u pacjentów z bólem przewlekłym istnieje grupa objawów depresyjnych, których nasilenie jest największe: zaburzenia snu, zamartwianie się, uczucie braku energii, odczuwanie każdej aktywności jako istotnego wysiłku.

Nasilenie odczuwania bólu wiąże się z obniżeniem progu tolerancji bólu – tzn. największym natężeniem odczuwanego bólu, które badany określa jako „jeszcze do zniesienia”. Niektórzy autorzy uważają, że nasilenie odczuwania bólu oraz próg tolerancji bólu u osób z zaburzeniami depresyjnymi zmienia się w wyniku działania czynników emocjonalnych, związanych z istnieniem zaburzeń afektywnych: negatywną percepcją bodźców, obawami związanymi ze stanem somatycznym organizmu, lękiem [22]. Próg bólowy oceniany przy krótkotrwałej stymulacji bodźcem bólowym nie jest zaburzony przez endogenne mechanizmy hamowania czucia bólu, ponieważ dla ich uruchomienia konieczna jest długotrwała stymulacja bólowa [3, 5, 22, 23, 24].

Istniejąca współzależność między bólem przewlekłym a depresją jest złożona, nie w pełni poznana. Istnieje pięć najbardziej znanych hipotez dotyczących współwystępowania bólu i depresji [10]:

- depresja poprzedza wystąpienie bólu
- depresja jest konsekwencją długotrwałego bólu i związanej z nim przewlekłej reakcji stresowej
- epizody depresji występujące przed pojawieniem się bólu predysponują do ponownego pojawienia się depresji u osób z bólem przewlekłym (hipoteza „blizny”)
- czynniki psychologiczne: słabe strategie radzenia sobie, silne oddziaływanie bólu ograniczające aktywność zawodową, społeczną, rodzinną, pośredniczą w powstaniu depresji u osób z bólem przewlekłym (hipoteza pośrednictwa kognitywnego)
- w depresji i bólu przewlekłym działają podobne mechanizmy patogenne na poziomie neurotransmiterów, ale oba te zaburzenia mogą występować niezależnie (hipoteza „niezależności”).

Dokonana przez Fishbaina i wsp. analiza 40 badań związków pomiędzy bólem a depresją wykazała, że częściej depresja jest następstwem bólu niż odwrotnie [10]. Inni autorzy stwierdzili, że obie sytuacje zdarzają się równie często [21, 25].

Magni i wsp. wykazali, że krewni I stopnia osób z bólem przewlekłym mają istotnie statystycznie częściej niż to się zdarza w populacji ogólnej zaburzenia depresyjne (37,8%–69,0%) [16]. Obserwacja ta jest zgodna z hipotezą „blizny” – istnieniem



predyspozycji do wystąpienia epizodu dużej depresji. Ból jest tylko czynnikiem precipitującym pojawienie się zaburzenia afektywnego lub jego nawracanie. Inni badacze nie potwierdzili tych wyników. Zdaniem Fishbaina i wsp. [10], poszczególne hipotezy są słuszne w stosunku do różnych podgrup pacjentów, np. hipoteza „blizny” jest prawdziwa w przypadku pacjentów z dużą depresją, a hipoteza, że depresja jest konsekwencją bólu, dotyczy raczej bólu neuropatycznego.

Obecnie najbardziej akceptowanym modelem zależności pomiędzy bólem a depresją jest model „predyspozycja – stres”. Zakłada się w nim istnienie osobniczej, wrodzonej predyspozycji (diatezy) do choroby. Zachorowanie może wystąpić, gdy działają dodatkowe czynniki – narażenie na stres przewlekły. Stresor może mieć charakter fizyczny lub psychologiczny. Jeśli możliwości adaptacyjne organizmu są niewystarczające, stresor działa długo lub wielokrotnie, to dochodzi do dezadaptacji i, pomimo jego ustąpienia, reakcja stresowa trwa nadal [26]. Ten sam stresor może wyzwoić zarówno ból przewlekły, jak i depresję [27, 28]. Stresorem powodującym depresję może być nie tylko ból przewlekły, ale także spowodowane przez niego stresy wtórne (pogorszenie się funkcjonowania społecznego, fizycznego). Wielu autorów uważa, że w przypadku pacjentów z chronicznym bólem przyczyną przewlekłej reakcji stresowej są właśnie stresy wtórne [3, 5, 29, 30, 31].

Przewlekły stres powoduje długotrwałą aktywację i dysregulację osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN). Dochodzi do osłabienia hamowania zwrotnego w obrębie tej osi, nadprodukcji i nadmiernej sekrecji kortykoliberyny – CRF, adaptacyjnego obniżenia się odpowiedzi hormonu kortykotropowego (ACTH) na CRF, zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów glikokortykoidowych. Podobne zmiany w obrębie osi PPN występują w depresji [33]. Uważa się, że nadmiar CRF w o.u.n. działa depresjogenicznie: powoduje obniżenie nastroju, nasilenie lęku, spadek łaknienia i aktywności [28, 29]. Przewlekła aktywacja osi PPN uszkadza neurony hipokampa oraz zaburza działanie hipokampalnych receptorów glikokortykoidowych, co może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych, szczególnie pamięci [33]. Jednocześnie dochodzi do dysregulacji ośrodkowych układów monoaminergicznych, m.in. poprzez zaburzenia metabolizmu substancji przekąźnikowych (np. kortyzol zmniejsza dostępność tryptofanu niezbędnego do syntezy serotoniny) [5, 32]. Sprzężenie z układem serotonergicznym ma miejsce na poziomie hipokampa (głównie poprzez receptory 5-HT<sub>1A</sub>). Uwarunkowany genetycznie defekt tego układu może prowadzić do utrzymywania się reakcji stresowej i rozwoju depresji.

W bólu przewlekłym również dochodzi do podwyższonej, długotrwałej aktywacji osi PPN, zwiększonego uwalniania hormonu kortykotropowego – ACTH oraz spadku odpowiedzi kory nadnerczy na ACTH. Hiperaktywacja osi PPN koreluje ze stopniem nasilenia depresji [28, 29, 33]. Korszun [29] stwierdziła, że u pacjentów z atypowymi bólami twarzy występują bardzo wysokie stężenia kortyzolu w ciągu dnia, dużo wyższe niż w przypadku depresji czy fibromialgii. Autorka sugeruje, że atypowy ból twarzy pojawia się u podatnych osób, u których występuje ukryte zaburzenie odpowiedzi hormonalnej na stres, powodujące wystąpienie tak wysokich stężeń kortyzolu, choć możliwe jest, że sam ból twarzy jest silnym aktywatorem osi PPN.

Istnieje wiele danych wskazujących na związki między bólem a depresją na

poziomie neuroprzeżytkowania. Zgodnie z monoaminergiczną koncepcją patogenezy depresji, zmieniona równowaga w zakresie przekazywania noradrenergicznego i serotonergicznego, a także dysregulacja innych układów neuroprzeżytkowych (cholinergicznego, GABA-ergicznego i dopaminergicznego), odgrywa istotną rolę w pojawieniu się objawów [33].

Neuropeptydy, m.in. Beta-endorfiny oraz substancja P, są prawdopodobnie czynnikami biorącymi również udział w patogenezie depresji. Istnieje wiele dowodów, że u pacjentów z depresją dochodzi do wzrostu stężenia substancji P oraz zmiany gęstości receptorów, do których substancja P wykazuje selektywne powinowactwo – tj. receptorów neurokinin typu 1 (rNK1) [34, 35, 36, 37, 38]. Stwierdzono pojawienie się objawów depresyjnych (obniżenie nastroju, anhedonia) oraz podwyższenie stężenia kortyzolu u zdrowych, młodych mężczyzn, którym podawano substancję P [33].

Rupniak i Kramer dowiedli, że antagonistą substancji P był podobnie skuteczny w leczeniu depresji jak paroksetyna [36, 4].

Zgodnie z hipotezą neurokininową, prawdopodobnie wszystkie neurokininy (substancja P, neurokinina A i B) biorą udział w patogenezie depresji poprzez regulacyjny wpływ na neuroprzeżytkownicy monaminowe oraz poprzez receptory neurokininowe w ciele migdałowatym, odpowiedzialnym za kontrolę emocji, a także wpływając na neurogenezę w hipokampie [36, 37, 38]. Stwierdzono obniżone stężenia beta-endorfin w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych w okresie nawrotu depresji [33].

Układy serotonergiczny i noradrenergiczny biorą udział w procesie hamowania impulsacji bólowej, który zachodzi w rogach tylnych rdzenia kręgowego oraz w obrębie zstępującego układu antynocycyptycznego, w skład którego wchodzi: układ limbiczny (głównie ciało migdałowate), substancja szara okołokomorowa w podwzgórzu, substancja szara okołowodociągowa w śródmózgowiu, boczne i grzbietowo-boczne segmenty mostu zawierające neurony adrenergiczne, brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego, zawierająca neurony serotonergiczne (jądro wielkie szwu). Jak wcześniej wspomniano, serotonina uwalniana jest w rogach tylnych rdzenia z zakończeń zstępujących włókien neuronów serotonergiczných jądra wielkiego szwu. Postsynaptycznie serotonina hamuje neurony dróg rdzeniowo-wzgórzowych, a presynaptycznie uwalnianie substancji P (neuroprzeżytkownika bólu) z zakończeń pierwotnych włókien aferentnych, oraz aktywuje poprzez receptor 5-HT<sub>3</sub> GABA-interneurony, co w sumie prowadzi do osłabienia przewodzenia bodźca bólowego. Noradrenalina, uwolniona ze zstępujących neuronów jądra siatkowatego rzekomooolbrzymiokomórkowego, działa przeciwbólowo poprzez uaktywnienie presynaptycznych i postsynaptycznych receptorów alfa 2 adrenergicznych rogów tylnych rdzenia kręgowego oraz pośrednio poprzez aktywację neuronów serotonergiczných jądra wielkiego szwu. Stymulując receptory presynaptyczne hamuje uwalnianie nocycyptycznych neuroprzeżytkowników (substancji P, glutaminianu). Uaktywniając receptory postsynaptyczne, osłabia aktywność neuronów w rogach tylnych rdzenia, bezpośrednio i pośrednio, poprzez aktywację hamujących neuronów serotonergiczných, cholinergiczných, enkefalinergiczných i GABA-ergiczných [33].

Układy: cholinergiczny i GABA-ergiczny również uczestniczą w procesie hamowania impulsacji bólowej. Pobudzenie receptorów cholinergiczných (muskarynowych i nikotynowych) powoduje uwolnienie antynocycyptycznych przekazywników w układzie noradrenergicznym i serotonergicznym. Acetylocholina poprzez receptory muska-

rynowe oraz gamma-aminomasłowy (receptory GABA – A i B) prowadzi do zahamowania uwalniania pronocyceptywnych neuroprzekazników (neurokininy A – NKA, substancji P, aminokwasów pobudzających – EAA). Podobny mechanizm działania wykazują agoniści receptorów opioidowych: endomorfiny, endorfiny, enkefaliny, dynorfiny [33, 39, 40, 41].

Badania na modelach zwierzęcych wskazują, że układ dopaminergiczny prądkowia hamuje przekazywanie impulsacji bólowej poprzez receptory D2. Istnieją również badania wskazujące na obniżenie stężeń dopaminy w prądkowiu i hipofunkcję nigrostriatalnego układu dopaminergicznego u badanych z bólem przewlekłym [42].

W bólu, jak i w depresji, dochodzi do podobnych zmian w obrębie tych samych układów neurotransmiterów. Spadek aktywności noradrenergicznej, serotoninerdycznej, cholinergicdnej i dopaminergicdnej oraz GABA-ergicdnej, występujący w depresji, zaburza proces hamowania przewodzenia impulsacji bólowej. W warunkach fizjologicznych stan równowagi – GABA w synapsach rogu tylnego, stanowi przeciwwagę dla pobudzającego glutaminianu (zapobiega nadmiernemu jego uwalnianiu z neuronów aferentnych) i substancji P. W przewlekłych stanach bólowych i w depresji równowaga zanika, a oddziaływania o charakterze pobudzającym (glutaminian) tłumią hamujący wpływ GABA [40].

Dysregulacja w zakresie neuropeptydów (nadmiar substancji P, niedobór beta-endorfin), nasilająca odczucie bólu, najprawdopodobniej odgrywa również pewną rolę w patogenezie depresji. Prawdopodobnie zaburzenia równowagi neuroprzekaznictwa prowadzące do depresji mogą również nasilać odczuwanie bólu, a nawet go wyzwać. Jednocześnie te same zaburzenia mogą prowadzić najpierw do powstania bólu i wtórnie do depresji [3, 5, 35, 36].

Teoretycznie w depresji mogą pojawić się lub nawet współistnieć różne rodzaje bólów przewlekłych: niereceptorowy psychogeny, neuropatyczny, a także, choć prawdopodobnie rzadziej – receptorowy, nasilony podczas depresji (zarówno percepcja, jak i ekspresja). Wykazano, że przetrwanie któregośkolwiek z nich zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania remisji, a w razie uzyskania poprawy w zakresie innych objawów depresyjnych łączy się z wysokim ryzykiem nawrotu depresji. Z tych powodów niezwykle istotne jest poznanie wzajemnych powiązań między bólem a depresją oraz podjęcie oddziaływań terapeutycznych, znoszących zarówno depresję, jak i ból.

## Ńā'čē ēlčāō āiēüt č āld'dlńńčlé

### Ńāiāčēričī

Ā drāińl d'dlāńńrāēlīū mīāiūl čiōiđēfōčē īf nleō ēlōričēčēiā d'ī āēlic' āiēlāūō iūōūlicē, mīāiūl ōđiic=lnējē āiēc. Īadrūlī āicēričī īf rīfēcč ēiāi=čnēlīūō đrčmāđrčīūō iāōńńđiūičō Ńā'člē ēlčāō āiēüt č āld'dlńńčlé. Đđē āld'dlńńčē ēiāōń d'ī āē'nūń', čēč ēl Ńińōūlńńāiārmū đrčēč=iūl Ńēđ'ū ōđiic=lnējē āiēc. Čč d'diāiāliūō čńēlāiāričē čńōiāč,=ńi črēiāū īf āiēlāūl iūōūlic' d'dčōńńāōiđ ō 30–84%% đ'fōēlīāiā Ń āld'dlńńčāiūēc īrdōrlīč ēč. Ččālnńiū d' nū āčđ'īlč, īńiń ūčōń' ē Ńińō-ūlńāiāričē āi adlē' āiēc č āld'dlńńčē: 1) āld'dlńńč' d'diāōđ'dlēārīń d'ī āēlicēl āiēc, 2) āld'dlńńč' 'āē' īńń' đlčōēūńrīē āēčńlēūiē āiēc č, Ńā' črīiē Ń īlē, āēčńlēūiē Ńńđlńńāiē đlřēčēlē, 3) ūđ'čēiāū āld'dlńńčē, d'ī āē' iūčlā' d'īđlā d'ī āēlicēl āiēc đrńđ'rēārīđ ē d'ī āēlicēđ āld'dlńńčē ō ēčō Ń ōđiic=lnē-čēč āiē' ēč, 4) đ'ńčōiēiāč=lnēčl ōrēńiđū Ńđ'ińiāńāōiđ d'ī āēlicēđ āld'dlńńčē ō ēčō Ń ōđiic=lnēčēč āiē' ēč, 5) đ'đē āld'dlńńčē č ōđiic=lnējē āiēc ālēńāōiđ Ńōiāiūl đ'rīāliūl ēlōričēčēū īf ōđiāiđ īlēđiđrīńčēčlđiā, iāiřēi iār ūčē īrdōrlīč' ēiāōń đ'dčōńńāiārmū īlčřāčńčēi āđōā īń āđōāř.. Ččēlīlīl đrāiālnēl ā iāēřmēc īđřāđlīđāč=lnējē d'īđlār=č č Ńiđińiđāč=lnēiāi đ'điōlńńř, īřēēl

čřúú ílédřđlđlárñ÷čęřáúú nčnňlě (řřčřýđáč÷lňęřř, ĀRĀR-ýđáč÷lňęřř č řřřčřřýđáč÷lňęřř), ř řřčř ř đřčřřł ílédřđlđňčřř čđřřň řóúłňňřřřřř đřřü ř đřřřřřřřł řđđřłňčč č řřč.

## Zusammenhänge zwischen Schmerz und Depression

### Zusammenfassung

In der Arbeit wurden Grundinformationen über Mechanismen der Entstehung des Schmerzempfindens vorgestellt, besonders des chronischen Schmerzens. Es wurde auch eine ausführliche Analyse der unterschiedlichen, zweiseitigen Zusammenhänge zwischen dem Schmerz und der Depression besprochen. Im Verlauf der Depression können unterschiedliche Arten der chronischen Schmerze erscheinen oder sogar existieren. Aus den durchgeführten Studien geht hervor, dass die Klagen wegen Schmerzbeschwerden bei 30 – 84% der Patienten mit Depressionsstörungen festgestellt wurden. Es gibt fünf bekannte Hypothesen zur Komorbidität in der Zeit des Schmerzens und der Depression:

1. Die Depression geht dem Schmerz voraus
2. Die Depression ist eine Konsequenz des langanhaltenden Schmerzens und einer mit ihm zusammenhängenden Stressreaktion
3. Die Depressionsepisode, die vor dem Schmerz erscheinen, prädisponieren zum Auftreten der Depression bei den Personen mit chronischem Schmerz
4. Psychologische Faktoren vermitteln bei dem Entstehen der Depression bei den Personen mit chronischen Schmerz
5. In der Depression und im chronischen Schmerz wirken ähnliche pathogene Mechanismen auf dem Level der Neurotransmitter, aber die beiden Störungen können unabhängig auftreten.

Das geänderte Gleichgewicht im Bereich der noradrenergen und serotoninergen Transmission und der anderen Neurotransmittersysteme (cholinergisch, GABA – ergisch, dopaminergisch) und im Bereich der Neuropeptide spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Depression und des Schmerzens.

## Les liaisons de la douleur et de la dépression

### Résumé

Ce travail présente les informations de base concernant les mécanismes étiologiques de la douleur, surtout chronique, et les corrélations multiples de la douleur et de la dépression. Au cours de la dépression on note la coexistence de plusieurs genres de la douleur. D'après certaines recherches la plupart (30–84%) de patients dépressifs souffre de la douleur. Aujourd'hui on connaît cinq hypothèses concernant la coexistence de la douleur et de la dépression: 1) dépression précède la douleur, 2) dépression est la conséquence de la douleur chronique et du stress qui l'accompagne, 3) épisodes de la dépression avant la douleur prédisposent la dépression des patients souffrant de la douleur chronique, 4) facteurs psychologiques jouent le rôle important dans le développement de la dépression, 5) dans la dépression et la douleur les mêmes mécanismes pathogènes des neurotransmetteurs agissent, pourtant ces troubles peuvent agir séparément. L'équilibre troublé du système des neurotransmetteurs (cholinergique, GABA-ergique, dopaminergique) et des neuropeptides joue le rôle important dans la pathogénie de la douleur et de la dépression.

### Piśmiennictwo

1. *Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* International Association for the Study of Pain. Subcommittee on Taxonomy. Pain 1986; 35: 874–876.

2. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. *Functional imaging of an illusion of pain*. *Nature* 1999; 384: 258.
3. Dolin SJ, Padfield NL, Pateman JA. *Pain clinic manual*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1996.
4. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramok JJ, Reines SA, Liu G, Snavely D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicci GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NMJ. *Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors*. *Science* 1998; 281:1640–1669.
5. Melzack R, Wall PD. *Pain mechanisms: A new theory*. *Science* 1965; 150: 971–993.
6. Sarno JE. *Healing back pain*. New York: Warner Books; 1991.
7. Tolle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgansberger W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P. *Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: A positron emission tomography correlation analysis*. *Ann. Neurol.* 1999; 45: 40–48.
8. Wahlestedt C. *Reward for persistence in substance P research*. *Science* 1998; 281: 1624–1639.
9. Zeltzer L, Bursch B, Walco G. *Pain responsiveness and chronic pain: A psychobiological perspective*. *Dev. Behav. Pediatr.* 1997; 18: 413–421.
10. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff H, Rosomoff RS. *Chronic pain – associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review*. *Clin. J. Pain* 1997; 13: 116–137.
11. Magni G. *On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion*. *Pain* 1987; 31: 1–21.
12. Romano JM, Turner JA. *Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship?* *Psychol. Bull.* 1985; 97: 18–34.
13. France RD. *Psychiatric aspects of pain*. *Clin. J. Pain* 1989; 5 (supl. 2): 35–42.
14. Dickens C, McGowan L, Dale S. *Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis*. *Psychosom. Med.* 2003; 65: 369–375.
15. Dworkin RH, Gitlin MJ. *Clinical aspects of depression in chronic pain patients*. *Clin. J. Pain* 1991; 7: 79–94.
16. Magni G, Marchetti M, Moreschi CL, Merskey H, Luchini SR. *Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the National Health and Nutrition Examination. International epidemiological follow-up study*. *Pain* 1993; 53: 163–168.
17. Ohayon MM, Schatzberg AF. *Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 140–144.
18. Gureje O, Von Korff, Simon GE, Gater R. *Persistent pain and well-being: World Health Organization Study in Primary Care*. *JAMA* 1998; 280: 147–151.
19. Krause SJ, Wiener RL, Tait RC. *Depression and pain behavior in patients with chronic pain*. *Clin. J. Pain* 1994; 10: 122–127.
20. Kudoh A, Katagai H, Takazawa T. *Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients*. *Anesth. Analg.* 2002; 95: 114–118.
21. Von Korff M, Simon G. *The relationship between pain and depression*. *Brit. J. Psychiatry* 1996; 168 (supl. 30): 101–108.
22. de Walden-Gałaszko K. *Ból a depresja*. *Dysk. Depr.* 2002; 21: 5–9.
23. Lautenbacher S, Sernal J, Strian D, Fassbender K, Krumrey K, Krieg JC. *Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder*. *Psychosom. Med.* 1999; 61: 822–887.
24. Mico JA, Rojas-Corrales MO, Berrocoso E, Elorza J. *The pathophysiology of pain in depression*. *JECNP* 2003; 13 (supl. 4): 98.
25. Gureje O, Simon GE, Von Korff M. *A cross-national study of the course of persistent pain in*

- primary care*. Pain 2001; 92: 195–200.
26. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. *Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations*. Psychosom. Med. 2002; 64: 773–786.
  27. Landowski J. *Stres w patogenezie zaburzeń psychicznych*. Post. Psychiatr. Neurol. 2002; 11 (supl. 3): 7–17.
  28. Kessler RC. *The effects of stressful life events on depression*. Ann. Rev. Psychol. 1997; 48: 191–214.
  29. Korszun A. Facial pain, depression and stress – connections and directions. J. Oral Pathol. Med. 2002; 31: 615–619.
  30. Banks SM, Kerns RD. *Explaining high rates of depression in chronic pain: a diathesis – stress framework*. Psychol. Bull. 1996; 1: 95–110.
  31. Mc Berth J, MacFarlane GJ, Silman AJ. *Does chronic pain predict future psychological distress?* Pain 2002; 96: 239–245.
  32. Landowski J. *Depresja jako przewlekły stres*. Dysk. Depr. 2001; 17: 2–6.
  33. Pużyński S. *Neurobiologia chorób afektywnych*. CML – Psychiatr. 2001; 3: 53–61.
  34. Neeck G, Reidel W. *Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome*. Ann. NY Acad. Sci 1999; 879: 325–338.
  35. Lieb K, Ahlvers K, Dancker K. *Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men*. Neuropsychopharmacol 2002; 27: 1041–1049.
  36. Rupniak NM, Kramer MS. *Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) agonists*. Trends Pharmacol. Sci. 1999; 20: 485–490.
  37. Rupniak NM. *Elucidating the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists*. Curr. Op. Invest. Drugs 2002; 3: 257–261.
  38. Steinberg R, Alonso R, Griebel G, Bert L, Jung M, Oury-Donat F, Poncelet M, Gueudet C, Desvignes C, Le Fur G, Soubrie P. *Selective blockade of neurokinin-2 receptors produces antidepressant-like effects associated with reduced corticotropin-releasing factor function*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 299: 449–458.
  39. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. *Depression and pain comorbidity*. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2433–2445.
  40. Dobrogowski J, Wordliczek J, red. *Ból przewlekły*. Kraków: Wydawnictwo MCKP UJ; 2002, s. 23–25, 37–38.
  41. Hakeberg M, Hallberg LR, Berggren U. *Burning mouth syndrome: experiences from the perspective of female patients*. Eur. J. Oral. Sci. 2003; 111: 305–311.
  42. Jaaskelainen SK, Rinne JO, Forssell H, Tenovu O, Kaasinen V, Sonninen P, Bergman J. *Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa – PET study*. Pain 2001; 15: 257–260.

*Praca zamówiona  
przez redakcję*

Adres: Jolanta Rabe-Jabłońska  
Katedra Psychiatrii UM w Łodzi  
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10