

POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ I KRONIČNA BOL – NEUROBIOLOŠKA PODLOGA BIOPSIHOSOCIJALNOG MEĐUODNOSA

MONIKA ŠERIĆ, MARIJANA BRAŠ i VELJKO ĐORĐEVIĆ

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb;
Centar za palijativnu medicinu, medicinsku etiku i komunikacijske vještine (CEPAMET), Zagreb, Hrvatska*

Danas se posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) i kronična bol smatraju stanjima koja se „međusobno podržavaju“, sa značajnim negativnim utjecajem na ishod liječenja i kvalitetu života bolesnika. Pacijenti s kroničnom boli imaju veće stope PTSP-a, a pacijentima s PTSP-om često se dijagnosticiraju brojna stanja kronične boli. Unatoč visokom komorbiditetu boli i PTSP-a, neurobihevioralni mehanizmi u podlozi ovog fenomena još su uvijek nedovoljno razjašnjeni. Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća literatura vezana uz kroničnu bol i PTSP postaje sve sofisticiranija rezultirajući dobro podržanim teorijama i tretmanima za bolesnike. Uvođenje funkcionalne neurodijagnostike pokazana je promjenjena aktivnost pojedinih struktura središnjeg živčanog sustava u osoba s PTSP-om i kroničnom boli, napose amigdale i anteriornog inzularnog korteksa. Stoga je moguće da upravo te strukture imaju veliku ulogu i u nastanku ovog komorbiditeta.

Ključne riječi: posttraumatski stresni poremećaj, PTSP, kronična bol, međuodnos, neurobiološka podloga

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Marijana Braš, dr. med.
Klinika za psihološku medicinu, KBC Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Šalata 2
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: mbras@kbc-zagreb.hr

UVOD

Činjenica da pacijenti s posttraumatskim stresnim poremećajem (PTSP-om) u znatno većem postotku pate od boli i problema vezanih uz bol dobro je dokumentirana u publikacijama tijekom posljednjih 25 godina. Kod ratnih veterana s kroničnim PTSP-om, bol je jedna od najčešćih somatskih pritužbi, a među bolnim sindromima dominiraju križbolje, glavobolje i bolovi u prsima (1). Najnovija istraživanja ukazuju da je bol jedan od najčešćih simptoma u pacijenata s PTSP-om, neovisno o prirodi traumatskog iskustva (npr. rat, prometna nesreća, silovanje). Također postoji sve više spoznaja o tome da traumatski početak boli negativno utječe na same karakteristike boli, razvoj

komorbiditetnih poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja te na stupanj korištenja i troškove zdravstvene zaštite. Iznenađna promjena života nakon neke traume, kao i moguće posttraumatske reakcije, mogu značajno utjecati na sposobnost nošenja s boli. Nadalje, pacijenti s kroničnom boli povezanom s muskuloskeletnom ozljedom, ozbiljnim opeklinama, karcinomom, fibromialgijom i sl., vrlo često imaju simptome PTSP-a. Međutim, unatoč brojnim publikacijama o zajedničkom pojavljivanju tih dvaju poremećaja, priroda njihovog međuodnosa i dalje nije dovoljno razjašnjena. Predloženi su različiti fiziološki, psihološki i bihevioralni mehanizmi koji bi mogli objasniti

tu povezanost. Prethodno postojeći simptomi boli mogu povećati vjerojatnost PTSP-a nakon traumatskog događaja; prethodno postojeći PTSP može povećati rizik od boli nakon izlaganja traumi ili traumatski događaji mogu imati multiple, nepovezane posljedice uključujući bol i PTSP. Smatra se kako su kronična bol i PTSP zamršeno povezani i dijele mehanizme kojima se međusobno podržavaju (2). Osim toga, dio pacijenata s komorbiditetom kronične boli i PTSP-a ima povećan rizik od pojave drugih psihijatrijskih poremećaja (npr. poremećaja raspoloženja), razvoja ovisničkog ponašanja, veće osjetljivosti na bol (3), što je sve značajan izazov za adekvatno liječenje i rehabilitaciju takvih bolesnika.

NEUROBIOLOŠKI ASPEKTI PTSP-A

Unazad nekoliko godina istraživani su brojni biološki pokazatelji PTSP-a. Još prije dvadesetak godina otkriveno je da pacijenti s PTSP-om koji su izloženi traumatskom stimulusu reagiraju višim vrijednostima brojnih fizioloških parametara, kao što su krvni tlak, puls, provodljivost kože, elektromiogram itd. Uočeno je da pojedinci nakon traume, koji kasnije razviju PTSP, imaju viši puls pri samom dolasku u hitnu službu, kao i tjedan dana kasnije (4). Također, u studiji preživjelih nakon traume fiziološki odgovor u smislu pulsa, kožne provodljivosti i elektromiografije nakon mentalne imaginacije kratko vrijeme nakon traume razlikuje se u onih koji će razviti PTSP od onih koji neće (5). U prospektivnoj studiji 239 preživjelih nakon traume, auditorni odgovor na glasnu buku svih preživjelih bio je normalan nakon jednog tjedna. Kod pacijenata koji su kasnije razvili PTSP postao je abnormalan nakon 1-4 mjeseca nakon traume, što pokazuje da je to kritično razdoblje tijekom kojeg se središnji živčani sustav adaptira svojim odgovorom na stimulus kao što je glasna buka i kada kod nekih pojedinaca dolazi do razvoja simptoma PTSP-a (6).

Posljednje je desetljeće razvojem novih mogućnosti prikaza mozga doprinijelo brojnim novim spoznajama o strukturi, neurokemiji i funkciji amigdala, medijalnoga prefrontalnog korteksa i hipokampusa u pacijenata oboljelih od PTSP-a, a mogu se naći i određene neuroanatomske abnormalnosti. Aktualni model kojim se objašnjava PTSP ukazuje na nižu aktivaciju medijalnih prefrontalnih regija te hiperaktivnost amigdala tijekom simptomatskih stanja i tijekom procesuiranja afektivnih informacija povezanih s negativnim emocijama, odnosno traumom. Odgovor amigdala je pozitivno povezan s ozbiljnošću simptoma PTSP-a (7). Nadalje, dorzalni anteriorni korteks girusa cinguli i insula pokazuju sklonost hiperreaktivnosti kod PTSP-a, što se može naći i kod drugih anksioznih poremećaja (8). Suprotno tome, medijalni prefrontalni korteks je volumetrijski manji i hiporeaktivan je tijekom simptomatskih stanja i obavljanja emocionalno obojenih kognitivnih zadataka, a reaktivnost je inverzno povezana s ozbiljnošću simptoma

PTSP-a. Istraživanja su također pokazala smanjeni volumen, neuronalni integritet i funkcionalni integritet hipokampusa u pacijenata s PTSP-om (9). Intruzivni simptomi mogu biti povezani s nesposobnošću viših mozgovnih struktura (hipokampus, medijalni frontalni korteks) da ublaže pobudljivost i distres koji se procesuiraju kroz amigdale u odgovoru na prisjećanje traumatskog događaja (10).

Fiziologija PTSP-a nadalje obuhvaća disregulaciju neurokemijskih sustava uz oslobađanje hormona povezanih sa stresom, kao što su adrenalin, kortizol, vazopresin, noradrenalin i endogeni opiodi (11). Razine kateholamina i kortizola koje se luče kod stresa u zdravog su čovjeka proporcionalne razini stresa. Negativnom povratnom spregom kortizol inhibira funkciju hipofize, hipotalamusa, hipokampusa i amigdala. Kod oboljelih od PTSP-a ustanovljena je povišena i osnovna i stresom provocirana razina noradrenalina u plazmi, što odgovara eksperimentalnim modelima adenalektomije kod pokusnih životinja (12). Pacijenti s PTSP-om mogu razviti adrenergičke receptore koji su negativno regulirani višom koncentracijom cirkulirajućeg noradrenalina (9).

Za razliku od normalne akutne stresne reakcije, gdje povišena razina kortikotropin-oslobađajućeg hormona dovodi do pojačanog lučenja kortizola, kod oboljelih od PTSP-a razine kortizola u krvi trajno su snižene. To se objašnjava pojačanom negativnom spregom u osovini hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA osovina) do čega dolazi tijekom razvoja PTSP-a. HPA osovina postaje pojačano osjetljiva na kortizol te se isključuje prije no što kortizol uspije adekvatno ograničiti reakciju simpatičkoga živčanog sustava. Takva disfunkcionalna regulacija fiziološkog odgovora na stres dovodi do protrahirane pojačane reaktivnosti simpatičkoga živčanog sustava te se manifestira protrahiranom reakcijom straha i kronične povećane pobudenosti kod oboljelih od PTSP-a (8). Hipersenzitivnost receptora u hipofizi koja dovodi do snižene razine kortizola dokazana je deksametazonskim supresijskim testom koji je ponavljano pokazivao pojačanu supresiju kortizola u pacijenata sa PTSP-om (13). Smatra se da postoji nedovoljna razina kortizola u vrijeme same traume, pri čemu druge biološke reakcije nisu inhibirane, tako da se događa prolongirana aktivacija nekih odgovora na stres. Primjerice, studije ukazuju da je razina kortizola odmah nakon prometne nesreće u pacijenata koji su kasnije razvili PTSP bila niža od onih koji su bili dobro ili razvili depresiju (14).

NEUROBIOLOŠKI ASPEKTI KRONIČNE BOLI

Suvremena konceptualizacija kronične boli uključuje biološke, psihološke i socijalne faktore kao dio iskustva boli (15), na koju se gleda kao na kompleksan, subjektivni osjetni fenomen koji uključuje brojne dimenzije (intenzitet, kvalitetu, vremenski tijek, osobno značenje i dr.).

Posljednih pedesetak godina dolazi do korjenitih promjena u poimanju nastanka i biološke svrshodnosti boli, čemu su doprinijela temeljna otkrića u neuroanatomiji, neurofiziologiji, biokemiji, kao i saznanja o molekularnom biološkom endogenom analgetskom sustavu nocicepcije (16). Patofiziologija akutne boli prilično je jasna, uključuje brojne neurotransmitere (GABA, glutamat, NA, serotonin, neurokinin 1, NO, tvar P, glicin, opiodi itd.), no kod kronične boli još je uvijek mnogo nepoznanica. Stanje kronične boli povezano je sa „centralnom senzitivacijom“, gdje stalna aktivacija perifernih neurona u putovima boli djeluje na „neuroplastičnost ovisnu o aktivnosti“. Nova istraživanja ukazuju da sami emocionalni poremećaji mogu uzrokovati ovu centralnu senzitivaciju, tj. da događaj u SŽS-u može pokrenuti doživljaj kronične boli, a bez oštećenja tkiva (funkcionalni somatski sindromi).

Također, postoje podatci koji ukazuju na to da je kronična bol povezana s promijenjenom anatomskom strukturom i funkcioniranjem talamusa, što može narušiti talamokortikalne krugove. Takva poremećena talamokortikalna aktivnost mogla bi rezultirati stalnom percepcijom boli (17).

NEUROBIOLOŠKA PODLOGA MEĐUODNOSA

Bol je kompleksni neurofiziološki i neuropsihološki fenomen. Obuhvaća složene razine funkcioniranja komponenata živčanoga sustava koje sudjeluju u njezinoj percepciji. Osim somatosenzornog i autonomnog (neurovegetativnog) sustava, u doživljavanje boli uključene su i strukture koje određuju kognitivne i emocionalne funkcije čovjeka. Dugotrajna bolna stanja dovode do posebnog kliničkog sindroma koji može uzrokovati psihički poremećaj. I obrnuto, određeni psihički poremećaji mogu kao vodeći simptom imati kroničnu bol. Pacijenti s kroničnim bolnim sindromom imaju povećanu razinu anksioznih simptoma i povećanu prevalenciju svih anksioznih poremećaja u odnosu na opću populaciju (18).

Tradicionalno se doživljavanje boli ispitivalo kao senzorno-diskriminatorno procesuiranje u primarnom i sekundarnom somatosenzornom korteksu i stražnjem parijetalnom korteksu. Uvođenjem funkcionalne neurodijagnostike razjašnjeno je da se i druge strukture središnjega živčanog sustava (prefrontalni korteks, prednja insula, premotorna area i strijatum) aktiviraju bolnim podražajima. Model razvoja kronične boli vrlo je sličan modelu neuroplastičnosti SŽS-a u odgovoru na psihološku traumu i već se u tom smislu može značajno povezati s kroničnim PTSP-om (1,19). Pretpostavlja se da kronificirani stresni poremećaj ima sličan obrazac nastanka u odnosu na akutni stresni podražaj kao i kronična neuropatska bol na periferni bolni podražaj. U oba slučaja nastaje hipersenzitivnost koja mijenja percepciju svijeta i izaziva reakciju i na nenociceptivni podražaj. Stoga, razvoj kronične boli nakon kontinuiranih

i snažnih nociceptivnih podražaja s periferije, s posljedičnim neuroplastičnim promjenama u bazalnim ganglijima i korteksu, može poslužiti kao model za razvoj kroničnoga posttraumatskog stresnog poremećaja.

Kao i kod kroničnog PTSP-a, sve se više ukazuje na nasljednu predispoziciju bolesnika za razvoj kronične boli (20,21). Također, sve je više podataka o zajedničkim genetskim faktorima za osjetljivost na anksioznost, PTSP i bol (22,23).

U svim do sada provedenim neuroslikovnim studijama pronađeno je kako je u osoba s PTSP-om promijenjeno subjektivno iskustvo boli, kao i odgovor mozga na eksperimentalni bolni podražaj. Rezultati istraživanja pokazali su kako postoje značajne razlike u aktivaciji određenih lokusa u mozgu prilikom eksperimentalnog izlaganja boli između skupina oboljelih od PTSP-a i skupina koje PTSP nemaju. Najveći klaster koji je pokazao povećanu aktivnost u bolesnika s PTSP-om nalazi se u desnom anteriornom inzularnom korteksu, dok je najveći klaster čija je aktivnost kod PTSP-a smanjena smješten u desnoj amigdali (24).

Osobito je zanimljiva funkcija intratalamičkih jezgara koje osim prosljeđivanja nociceptivnih podražaja prema korteksu imaju utjecaja na autonomne funkcije i emocije (projekcije prema prednjem girusu cinguli i amigdalama). U tim mjestima se prepliću funkcije straha i boli. Dugotrajni stresni poremećaj koji izaziva pojačani i produženi osjećaj straha dodatno stimulira strukture koje afektivno obilježavaju bol i vjerojatno ih strukturalno modificira. Također, stres i prateći neuroendokrini poremećaji dovode do poremećaja pamćenja, vjerojatno zbog disfunkcije hipokampusa. No još je uvijek nejasno koliki doprinos imaju bol i strukture koje se njome aktiviraju u posttraumatskom stresu na funkciju hipokampusa.

ANTERIORNI INZULARNI KORTEKS

Povećana aktivacija prednjeg inzularnog korteksa često se uočava u oboljelih od anksioznosti i PTSP-a (25) te u gotovo svim neuroslikovnim studijama eksperimentalne ili kliničke boli (26). Neuroanatomske i funkcionalne slikovne studije mozga ukazuju da je prednja inzula uključena ne samo u obradu boli i tjeskobe, već i u integraciju trenutnih interoceptivnih, kognitivnih i emocionalnih iskustava, kao i ugradnju afektivnih (27) i autonomnih odgovora (28). Također, podatci pokazuju kako je prednja inzula neuralni supstrat za emocionalnu zastupljenost (29), emocionalnu svijest i subjektivna osjećajna stanja (26). Precizna anatomska istraživanja podudaraju se s ovim zaključcima, opisujući veze između prednje i srednje inzule te frontalnih režnjeva i limbičkog sustava (30). Sve navedeno u skladu je s nedavno postavljenim modelom koji objašnjava kako je uključivanje prednje inzule ključno u razvoju anksioznih poremećaja, karakteriziranih izmijenjenom emocionalnom i interoceptivnom obradom (27).

AMIGDALA

PTSP je averzivna reakcija na životnougrožavajući, emocionalno nabijeni događaj (31). Većina onih koji dožive takav događaj imaju izraziti stresni odgovor organizma karakteriziran aktivacijom fizioloških i neuroendokrinih sustava (32). Takve stresne reakcije povezane su s hiperaktivacijom u području amigdala. Međutim, funkcionalni neuroslikovni prikaz pokazao je da abnormalna aktivacija amigdala nije prisutna u jednakoj mjeri u svih osoba s PTSP-om (25), što upućuje na mogućnost da i samo iskustvo emocionalne traume može utjecati na značajne razlike u funkcioniranju sklopova za obradu emocija.

Uloga amigdale u nocicepciji je višeznačajna. Starija istraživanja povezivala su amigdalnu silaznom endogenom kontrolom boli (33). Noviji dokazi ukazuju da amigdala može i olakšati i blokirati nociceptivna ponašanja (34). Naime, smatra se da veze amigdale s inzulom posreduju u pro-nociceptivnoj ulozi amigdala (35). Stoga je moguće da negativne emocije (strah, stres), koje stvaraju stresom induciranu analgeziju, najprije aktiviraju amigdalnu te nakon toga smanjuju bol aktivacijom endogenih silaznih puteva za inhibiciju boli koji su povezani s amigdalom. Međutim, kronične negativne emocije (anksiozni poremećaji i depresija) mogu povećati bol aktivacijom puteva povezanih s amigdalom koji bol facilitiraju.

ZAKLJUČAK

U kliničkoj se praksi kronični PTSP i kronična bol često pojavljuju zajedno, a vidljivo je kako dijele određene karakteristike te međusobno negativno utječu u smislu tijeka, ishoda i liječenja. Stoga taj međudnos treba imati u vidu kako prilikom istraživanja etiologije ovih poremećaja, tako i pri izboru optimalnih metoda liječenja. Potrebno je da liječnici koji procjenjuju razinu simptoma PTSP-a kod bolesnika pitaju i za prisutstvo bolnih simptoma, uključujući pitanja o prirodi boli, lokaciji boli i utjecaju boli na svakodnevno funkcioniranje. Jednako tako, tijekom praćenja bolesnika s kroničnom boli treba se opetovano procjenjivati simptome mogućeg PTSP-a, koristeći kliničke intervjue ili samoocjenjske upitnike.

Najbolji pristup u liječenju bolesnika s kroničnim PTSP-om i kroničnim bolnim sindromom svakako je multidisciplinarni, s detaljnom zajedničkom procjenom bolesnika, formulacijom slučaja i određivanjem terapijskog plana (36). Pri tome važnu ulogu ima suradni (*liaison*) psihijatar. Primjenom farmakoterapijskih (37) i psihoterapijskih tehnika te aktivnim uključivanjem bolesnika u liječenje emocionalne komponente kronične boli, moguće je djelovati na način da bol ne bude odrednica koja će definirati pojedinca. Iako je bol često neizbježna, patnju je moguće umanjiti ili izbjeći. Potrebno je modificirati terapijske protokole u slučaju prisutnosti oba poremećaja, na što ukazuje prisutnost

sve više zajedničkih protokola u svijetu. Primjerice, prilagodbom postojećih kognitivno-bihevioralnih terapijskih programa moglo bi se istodobno baviti simptomima PTSP-a i strategijama za liječenje boli. Također, bitno je naglasiti važnost pravilnog odnosa između liječnika i bolesnika s kroničnim PTSP-om i kroničnom boli. U cilju smanjenja patnje liječnik ne smije biti ograničen na rutinsku primjenu lijekova i drugih nefarmakoloških postupaka, već mora biti empatičan i holistički pristupiti bolesniku. Odnos liječnika i pacijenta treba biti prilagođen suvremenim tendencijama i partnerstvu, uz poštivanje informiranog pristanka. Osim toga, u cilju optimalnog liječenja izrazito je važno prepoznati često prisutne komorbiditetne depresivne i anksiozne poremećaje (38), poremećaje spavanja i apetita te kognitivna oštećenja i funkcionalna ograničenja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti koja značajno smanjuju kvalitetu života bolesnika. Prilikom određivanja terapijskog plana treba se pridržavati pravila racionalne polifarmacije, izbjegavati nepoželjne interakcije među lijekovima i paziti na učinak drugih postojećih bolesti i psiho-socijalnih problema. Učinkovito liječenje bolesnika s kroničnim PTSP-om i kroničnim bolnim sindromom zahtijeva specifična znanja i vještine, kao i organizaciju zdravstvene skrbi. Upravo zbog velikog utjecaja koji PTSP i kronična bol imaju i na pojedinca i na društvo, nužna su daljnja istraživanja njihove neurobiološke i kliničke povezanosti, kao i dobro kontrolirane studije koje bi istražile učinkovitost metoda liječenja ovog komorbiditeta.

LITERATURA

1. Beckham JC, Crawford AL, Feldman ME i sur. Chronic posttraumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans. *J Psychosomatic Res* 1997; 43: 379-89.
2. Sharp TJ, Harvey AG. Chronic pain and posttraumatic stress disorder: mutual maintenance? *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 857-77.
3. Morasco B, Lovejoy T, Lu M i sur. The relationship between PTSD and chronic pain: mediating role of coping strategies and depression. *Pain* 2013; 154: 609-16.
4. Shalev AY, Sahar T, Freedman S. A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 55: 553-9.
5. Shalev AY, Orr SP, Pitman RK. Psychophysiological assessment of traumatic imagery in Israeli civilian patients with post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 620-4.
6. Shalev AY, Pitman RK, Orr SP. Auditory startle response in trauma survivors with posttraumatic stress disorder: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 255-61.
7. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N J Acad Sci* 2006; 1071: 67-79.
8. Shvil E, Rusch HL, Sullivan GM, Neria Y. Neural, psychophysiological, and bibehavioral markers of fear processing

- in PTSD: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep* 2013; 15: 358.
9. Andreasen NC. What is post traumatic stress disorder? *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 240-3.
 10. Nutt DJ, Malizia AL. Structural and functional brain changes in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 11-17.
 11. Sherin JE, Nemeroff CB. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 263-78.
 12. Yehuda R. Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 341-68.
 13. Kellner M, Baker DG, Yehuda R. Salivary cortisol and PTSD symptoms in Persian Gulf War combatants. *Ann NY Acad Sci* 1997; 821: 442-3.
 14. McFarlane AC, Atchison M, Yehuda R. The acute stress response following motor vehicle accidents and its relation to PTSD. *Ann NY Acad Sci* 1997; 821: 437-41.
 15. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999; 82(Suppl 6): 121-6.
 16. Persoli-Gudelj M. Kronična bol i njezini izazovi. U: Fingler M, Braš M. *Neuropatska bol: patofiziologije, dijagnostika, liječenje*. Osijek: Grafika, 2006.
 17. Henderson LA, Peck CC, Petersen ET i sur. Chronic pain: lost inhibition? *J Neurosci* 2013; 33: 7574-82.
 18. Skevington SM. *Psychology of Pain*. John Wiley Inc, 1995.
 19. Otis JD, Keane TM, Kerns RD. An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *J Rehabil Res Development* 2003; 40: 397-406.
 20. Backonja MM. The neural basis of chronic pain, its plasticity and modulation. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 435-7.
 21. Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a general population twin study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1675-81.
 22. Stein MB, Jang KL, Livesley WJ. Heritability of anxiety sensitivity: a twin study. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 246-51.
 23. McCarson KE, Enna SJ. Nociceptive regulation of GABA-sub(B) receptor gene expression in rat spinal cord. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1767-73.
 24. Moeller-Bertram T, Keltner J, Strigo IA. Pain and post traumatic stress disorder - Review of clinical and experimental evidence. *Neuropharmacology* 2012; 62: 586-97.
 25. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1476-88.
 26. Craig AD. How do you feel [mdash] now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 59-70.
 27. Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 383-7.
 28. Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol* 2005; 493: 154-66.
 29. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF i sur. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; 27: 2349-56.
 30. Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 1996; 22: 229-44.
 31. Breslau N, Kessler RC. The stressor criterion in DSM-IV posttraumatic stress disorder: an empirical investigation. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 699-704.
 32. Geraciotti TD, Carpenter LL, Owens MJ i sur. Elevated cerebrospinal fluid substance p concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 637-43.
 33. Manning BH. A lateralized deficit in morphine antinociception after unilateral inactivation of the central amygdala. *J Neurosci* 1998; 18: 9453-70.
 34. Neugebauer V. The amygdala: different pains, different mechanisms. *Pain* 2007; 127: 1-2.
 35. Jasmin L, Rabkin SD, Granato A, Boudah A, Ohara PT. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature* 2003; 424: 316-20.
 36. Dadić-Hero E, Torić I, Ružić K, Medved P, Graovac M. Comorbidity – a troublesome factor in PTSD treatment. *Psychiatria Danubina* 2009; 21: 420-4
 37. Kozarić-Kovačić, D. Pharmacotherapy treatment of PTSD and comorbid disorders. *Psychiatria Danubina* 2009; 21: 411-14.
 38. Licanin & Redzic A: Posttraumatic stress disorder (PTSD) and co-morbidity. *Bosn J Basic Med Sci* 2002; 2: 57-61.

SUMMARY

POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER AND CHRONIC PAIN – NEUROBIOLOGIC BASIS OF BIOPSYCHOSOCIAL INTERRELATION

M. ŠERIĆ, M. BRAŠ and V. ĐORĐEVIĆ

University of Zagreb, Medical Faculty, Zagreb University Hospital Center, Center for Palliative Medicine, Medical Ethics and Communication Skill, Zagreb, Croatia

Today, posttraumatic stress disorder (PTSD) and chronic pain are considered to be „mutually supportive“ conditions, with a significant negative impact on patient outcomes and quality of life. Patients with chronic pain have higher rates of PTSD. Likewise, patients with PTSD are often diagnosed with numerous chronic pain conditions. Despite the high pain-PTSD comorbidity, the neurobehavioral mechanisms underlying this phenomenon are not completely understood. Over the past few decades literature related to chronic pain and PTSD has become increasingly sophisticated, resulting in well-supported theories and treatments for the patients. The introduction of functional brain imaging has shown modified activity of certain structures of the central nervous system in people with PTSD and chronic pain, particularly the amygdale and the anterior insular cortex. Therefore, it is possible that these structures play a major role in the emergence of this comorbidity.

Key words: posttraumatic stress disorder, chronic pain, interrelationship, neurobiological basis