

Cortical processing of pain : a bridge between experimental findings and clinical implications

Citation for published version (APA):

Vossen, H. G. M. (2010). Cortical processing of pain : a bridge between experimental findings and clinical implications. Maastricht: Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2010

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CORTICAL PROCESSING OF PAIN:

***A BRIDGE BETWEEN EXPERIMENTAL FINDINGS AND CLINICAL
IMPLICATIONS***

Summary/Samenvatting

Helen. G.M. Vossen

Summary

Pain is a subjective experience. This means that not only psychical factors but also psychological, cognitive, social and environmental factors influence the way pain is perceived. This subjective character makes direct measurement of pain impossible. Pain Event-Related Potentials (pain-ERP) represent the cortical response to pain and are thought to be a more objective measure compared to self-report measures such as Visual Analogue Scales. However, the pain-ERP is a rather complex measure which contains considerable variability. This variability most probably is caused by other (pain-related) information which needs to be identified. This thesis discusses the use of Event-Related Potentials in pain research. More specifically, it discusses methodological concerns and ideas about unravelling the pain-ERP.

Chapter 1 discusses the phenomenology and background of pain. It describes the development of different pain theories and how this development has changed over time. The theory that still dominates, the Gate-Control Theory (GCT), is described. The multidimensionality character of pain, which plays a central role in the GCT is discussed. A brief overview of the different brain areas that are involved in the processing of pain, is given. The difficulty in measuring pain as well as how Event-Related Potentials can serve as a more objective measure of pain compared to for instance Visual Analogue Scales, is described. Finally, an outline of the different chapters is given.

Chapter 2 describes a study that led to the formation of the following chapters. This is the preliminary part. The purpose of this study was to examine the influence of neuroticism and its subfacets anxiety and depression on the way pain is processed cortically. Healthy students received painful and non painful electrical stimulation, while EEG was measured. The variance surrounding the ERP curve was explained by neuroticism and its subfacets. Neuroticism significantly moderated the ERP amplitudes, in that higher neuroticism scores were associated with higher ERP amplitudes. Furthermore, differential effects were found for the subfacets: anxiety reduced, whereas depression augmented pain-ERP amplitudes. These findings suggest that a personality trait reflecting bias towards negative emotions may moderate the way pain is processed cortically, with directionally different effects depending on whether the trait is expressed predominantly in the realm of anxiety or depression.

In **Chapter 3** a new way of statistically analyzing Event-Potentials is proposed. Although multilevel analysis is not new, it has not yet been used in ERP research despite the clear theoretical advantages of this technique. Using data from an experimental design, in which pain-free controls with a broad age range received electrical stimulation while they underwent EEG registration, these theoretical advantages were tested in practice. The ability in multilevel analysis to include single trial data and to model beyond polynomial contrasts, led to the finding that the amplitude of specific pain components of the ERP tend to follow an inverse ($1/x$) decreasing pattern (habituation) across trials. Furthermore, the ability to test for random slopes resulted in the significant finding that individuals differ in their response across stimulus intensities and differ in their habituation pattern. Finally, because of the ability to include single trial data, it was possible to test within-subject covariates and this led to the finding that the intensity of the previous stimulus is in interaction with the intensity of the present stimulus. In other words, how persons cortically react to certain stimulus intensity, depends on the intensity of the stimulus given previous to the present one. The general conclusion was that the multilevel technique is a promising technique for explaining the variance surrounding the ERP curve.

In **Chapter 4** the relation between specific pain peak components of the ERP and the subjective experience of pain measured with Numeric Rating Scales is investigated. Using the multilevel technique, described in chapter 3 it was attempted to get a more detailed view on this relation compared to the bivariate correlations found in scientific literature. The results from previous studies could be replicated, though, in a weaker fashion. The multilevel technique did reveal that the relation between ERP peak components and the subjective experience of pain was moderated by stimulus intensity and trial (habituation). These results suggest that a direct translation from the pain-ERP to subjective experience is delicate and that factors such as stimulus intensity and habituation must be taken into account.

Chapter 5 further explores the relation between the pain-ERP and subjective pain. However, in this chapter the subjective ratings of clinical pain are investigated. The aim of this study is to explore whether the pain-ERP measured in the laboratory has predictive value for clinical pain experience in daily life. Chronic low back pain patients filled in a two-week registration of their pain complaints. At baseline pain-ERPs were measured. The analyses reveal that not only the subjective ratings of the experimental pain stimuli (NRS), but, most interestingly, also the N2-component at Cz and C4 of the pain-ERP, significantly predict the subjective experience of clinical pain in daily life. Furthermore, when the N2 components and the NRS were corrected for each other, the ERP measures remained significant

predictors, whereas the subjective NRS did not. This study demonstrates that the pain ERP measured in an experimental laboratory setting has predictive value for clinical pain in daily life.

In **Chapter 6** cortical differences between chronic low back pain patients and pain free controls are investigated. More specifically, it is demonstrated that chronic low back pain patients show less habituation over trials compared to pain free controls. This suggests that chronic pain patients may perceive a painful stimulus longer as painful than pain free controls. Furthermore, depressive symptoms were found to moderate this difference in habituation. In pain free controls, depressive symptoms have no effect on habituation, while in chronic low back pain patients they lead to a complete absence of habituation. One could speculate that this dysfunction in habituation might cause the development or perseverance of chronic pain complaints. Longitudinal data is needed to validate this speculation.

Chapter 7 describes a study that investigated the influence of specific gene polymorphisms on the cortical processing of pain. The COMT Val158Met, BDNF Val66Met and OPRM1 A118G polymorphisms are hypothesized to be pain gene candidates. The results of this study could not replicate previous findings in which a difference in allele or genotype distribution was found between chronic pain patients and pain free controls. Neither, differences in cortical pain processing between the alleles were found. However, it was found that the influence of these polymorphisms on the cortical pain processing was moderated by the presence of chronic pain complaints. Only in the presence of chronic pain complaints did the expected pain augmenting effect of the Met allele of the COMT and BDNF polymorphism occur. Furthermore, in the presence of chronic pain complaints the expected pain reducing effect of the G allele of the OPRM1 polymorphisms turned into a pain augmenting effect. So the influence of genes on the cortical processing of pain is different for chronic pain patients than for pain free controls.

Chapter 8 discusses and summarizes the results described in the previous chapters. A model is presented which combines all the different results. An attempt is made to bridge the gap between experimental findings and clinical applications in the use of Event-Related Potentials. Finally, directions for future research are provided.

Samenvatting

Pijn is een subjectieve ervaring. Dit betekent dat niet alleen fysieke factoren maar ook psychologische, cognitieve, sociale en omgevings factoren invloed hebben op de ervaring van pijn. Vanwege het subjectieve karakter van pijn is het onmogelijk om pijn direct te meten. Pijn 'Event-Related Potentials' (pijn-ERP) zijn weergaven van de corticale verwerking van pijn en worden gezien als een objectievere maat van pijn in vergelijking tot zelfrapportage, met behulp van bijvoorbeeld visuele analoge schalen. Echter, het pijn-ERP is een complexe maat die aanzienlijk veel variabiliteit bevat. Deze variabiliteit wordt hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door andere (pijn-gerelateerde) informatie die geïdentificeerd dient te worden. Dit proefschrift bespreekt het gebruik van Event-Related Potentials in pijnonderzoek en meer specifiek, methodologische kritiekpunten en ideeën over het ontrafelen van het pijn-ERP.

Hoofdstuk 1 betreft de algemene introductie van dit proefschrift. Het bespreekt de fenomenologie en achtergrond van pijn. Het beschrijft de ontwikkeling van verschillende pijn theorieën en hoe deze veranderden door de eeuwen heen. De theorie die tegenwoordig het meest wordt aangehouden, de Gate Control Theory (GCT), wordt uitvoerig in dit hoofdstuk besproken. Verder wordt het multidimensionele karakter van pijn, dat een centrale rol speelt in de GCT, behandeld. Een kort overzicht wordt gegeven van de verschillende hersengebieden die actief zijn bij de verwerking van pijn. Daarnaast wordt de moeilijkheid van het meten van pijn besproken en hoe Event-Related Potentials als objectievere maat van pijn ten opzichte van bijvoorbeeld Visual Analogue Scales kunnen dienen. Ten slotte geeft de algemene introductie een overzicht van de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift.

Hoofdstuk 2 beschrijft een studie die leidde tot de totstandkoming van de navolgende hoofdstukken. Dit is de proloog. Het doel van deze studie was om de invloed van neuroticisme en twee onderliggende subfacetten (angst en depressie) op de corticale verwerking van pijn te onderzoeken. Gezonde studenten ontvingen pijnlijke en niet-pijnlijke stimuli, terwijl het EEG werd gemeten. De variantie rondom de ERP curves kon worden verklaard door neuroticisme en de subfacetten. Een significant hoofdeffect van neuroticisme liet zien dat personen met hogere neuroticisme scores, hogere ERP amplitudes hadden. Daarnaast werden er tegenovergestelde effecten van de subfacetten angst en depressie op het pijn-ERP gevonden: angst was gerelateerd aan lage amplitudes, terwijl depressie gerelateerd was aan hogere amplitudes. Deze resultaten suggereren dat een persoonlijkheidstrek, die een neiging tot het ervaren van negatieve emoties representeert, de corticale verwerking van pijn

beïnvloedt, waarbij de richting van het effect afhankelijk is van of deze trek overwegend geuit wordt in het subfacet angst of depressie.

In **hoofdstuk 3** wordt een nieuwe manier gepresenteerd om Event-Related Potentials statistisch te analyseren. Deze manier is multilevel regressie ook wel mixed regression genoemd. Hoewel multilevel regressie geen nieuwe techniek is, is het tot nu toe nog niet gebruikt in de analyse van ERPs. Dit is opmerkelijk aangezien multilevel regressie op theoretische basis duidelijke voordelen biedt. In dit hoofdstuk worden deze theoretische voordelen in de praktijk getest met behulp van data uit een experimentele studie waarbij gezonde proefpersonen, met uiteenlopende leeftijden, elektrische stimulatie kregen toegediend terwijl EEG werd gemeten. De mogelijkheid om in multilevel analyses losse trials te includeren en meer dan alleen polynomiale contrasten te modelleren, heeft tot de bevinding geleid dat de amplitude van pijn specifieke componenten van het ERP een niet lineair patroon van habituatie volgen over trials. Daarnaast, de mogelijkheid om 'random slopes' te modelleren heeft geresulteerd in de bevinding dat individuen verschillen van elkaar in de mate van habituatie. Tenslotte, het feit dat multilevel regressie data van losse trials kan analyseren heeft het mogelijk gemaakt om binnenpersonen covariantie te analyseren en dit leidde tot de bevinding van een interactie tussen stimulus intensiteit van de huidige prikkel en stimulus intensiteit van de voorgaande prikkel. Dit betekent dat hoe personen corticaal reageren op een bepaalde stimulus intensiteit, afhankelijk is van de intensiteit van de voorgaande prikkel. De algemene conclusie van dit hoofdstuk is dat de multilevel regressie techniek een veelbelovende techniek is voor het verklaren van de variantie die om de ERP curve bestaat.

In **hoofdstuk 4** wordt de relatie onderzocht tussen specifieke pijn componenten van het ERP en de subjectieve ervaring van pijn, gemeten met de Numeric Rating Scale (numerieke scores). Met behulp van de multilevel techniek, beschreven in hoofdstuk 3, is getracht om meer gedetailleerde informatie te verkrijgen over deze relatie dan de bivariate correlaties die gevonden zijn in de literatuur. De resultaten van de literatuur konden gerepliceerd worden in de huidige studie, hoewel de effecten minder sterk leken. De multilevel regressie heeft verder laten zien dat de relatie tussen het ERP en de subjectieve ervaring van pijn gemodereerd wordt door stimulus intensiteit en habituatie (de hoeveelste prikkel). Deze resultaten geven aan dat men voorzichtig moet zijn met een directe vertaling van het pijn ERP naar subjectieve ervaring van pijn en dat er rekening dient te worden gehouden met factoren zoals stimulus intensiteit en habituatie.

Hoofdstuk 5 gaat verder met het onderzoek naar de relatie tussen het pijn-ERP en de ervaring van pijn. In dit hoofdstuk wordt echter de subjectieve ervaring van klinische pijn onderzocht. Het doel van de studie beschreven in dit hoofdstuk, is om te onderzoeken of het pijn-ERP, dat gemeten is in het lab, een voorspellende waarde heeft voor de ervaring van klinische pijn in het dagelijks leven. Chronische lage rugpijn patiënten vulden gedurende twee weken elke dag een vragenlijst in over hun pijn klachten. Bij het begin werd tevens een pijn-ERP gemeten. The analyses lieten zien dat naast een sterk voorspellende waarde van de subjectieve ervaring van experimentele pijn (NRS), ook het pijn-ERP (N2-component op Cz en C4) een sterk voorspellende waarde heeft voor de ervaring van pijn in het dagelijks leven. Daarnaast, wanneer de NRS en het pijn-ERP voor elkaar werden gecorrigeerd, bleek dat het pijn-ERP een significante voorspeller bleef, terwijl dit niet het geval was voor de NRS. Deze studie demonstreert dat het pijn-ERP, gemeten in een laboratorium, predictieve waarde heeft voor klinische pijn in het dagelijks leven.

In **hoofdstuk 6** worden corticale verschillen tussen chronische lage rugpijn patiënten en pijnvrije controles onderzocht. Specifiek wordt er gedemonstreerd dat chronische lage rugpijn patiënten minder habituatie vertonen over meerdere trials in vergelijking tot controles. Dit lijkt aan te geven dat chronische pijn patiënten een pijnlijke stimulus als langer pijnlijk ervaren dan pijnvrije controles. Daarnaast werd gevonden dat depressieve klachten hier een interacterend effect op hebben. In pijnvrije controles hebben depressieve klachten geen effect op de gewenning aan prikkels maar bij chronische pijn patiënten zorgen depressieve klachten voor een nog mindere habituatie van de prikkels. Men zou kunnen denken dat deze disfunctie in habituatie de oorzaak is van het ontstaan en in stand houden van chronische pijnklachten. Echter, longitudinaal onderzoek is nodig om dit te bevestigen.

Hoofdstuk 7 beschrijft een studie naar de invloed van specifieke gen polymorfismen op de corticale verwerking van pijn. De COMT Val158Met, BDNF Val66Met en OPRM1 A118G polymorfismen zijn gehypothetiseerde pijn gen kandidaten. De resultaten van deze studie konden niet eerder bevindingen repliceren waarin een verschil in allel of genotype distributie werd gevonden tussen chronische pijn patiënten en pijnvrije controles. Daarnaast werden er ook geen verschillen in corticale pijnverwerking gevonden tussen risico allel dragers en de 'niet-dragers'. Wat echter wel werd gevonden was dat de invloed van deze genpolymorfismen op de corticale pijnverwerking werd gemodereerd door het al dan niet hebben van chronische pijnklachten. Alleen in de aanwezigheid van chronische pijnklachten werd het verwachte pijnversterkende effect van het Met allel van zowel het COMT als BDNF polymorfisme gevonden. Daarnaast veranderde, in de aanwezigheid van chronische pijnklachten, het verwachte

pijndempende effect van het G allel van het OPRM1 genpolymorfisme in een pijnversterkend effect. Deze resultaten geven aan dat de invloed van genen op de verwerking van pijn in de hersenen verschillend is voor chronische pijnpatiënten als voor pijnvrije mensen.

Hoofdstuk 8 bespreekt de resultaten van de voorgaande hoofdstukken en geeft een samenvatting. Een model wordt gepresenteerd waarin alle resultaten worden gecombineerd. Een poging wordt gedaan om een brug te slaan tussen experimentele bevindingen en klinische toepassingen van het ERP. Tenslotte worden aanwijzingen voor gegeven toekomstig onderzoek.