



ISSN: 2745-8687

Review Articles

Sanus Medical Journal

DOI 10.22236/sanus.v3i1.8525

Received: February, 2022

Accepted: February, 2022

Published online: February, 2022

Pengaruh Nyeri Kronik dalam Penurunan Fungsi kognitif

Fahreza Arraisyi^a, Yudhisman Imran^b

^a Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

^b Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

Keywords

Nyeri kronik, fungsi kognitif, grey matter

Abstrak

Nyeri merupakan gejala yang sering dikeluhkan masyarakat, Di Indonesia sendiri nyeri kronik adalah alasan paling umum pasien untuk berkunjung ke klinik rawat jalan. Nyeri kronik merujuk pada nyeri yang berkelanjutan lebih dari tiga bulan. Penyebab nyeri kronik tersering adalah nyeri punggung bawah kronik, diikuti oleh nyeri leher kronik, migrain, osteoarthritis, gangguan muskuloskeletal lainnya, nyeri kepala akibat penggunaan obat yang berlebihan, dan polineuropati diabetikum

Prevalensi nyeri kronik meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Nyeri kronik merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, mempengaruhi 19% orang dewasa Eropa dan 20,4% di Amerika Serikat.

Keluhan subjektif pasien nyeri kronik dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa nyeri kronik dikaitkan dengan defisit kognitif. Pada pasien nyeri kronik terjadi interaksi antara nyeri dan fungsi kognitif secara lebih kompleks. Hal ini menyebabkan gangguan fungsi otak yang berkembang mengikuti progresi dari nyeri kronik. Pada nyeri kronik dijumpai aktifitas neuron yang berlebihan, disfungsi jaringan dan pengurangan volume grey matter. Kehilangan grey matter dijumpai dalam amigdala, korteks entorinal girus hipokampus, girus singulata anterior, thalamus dan insula.

Hubungan antara nyeri kronik dan penurunan fungsi kognitif selayaknya diperhatikan lebih lanjut dikarenakan memiliki implikasi terhadap fungsi dan kualitas hidup individu. Berbagai penelitian menunjukkan hasil hubungan signifikan terbalik penurunan dari atensi, memori, proses informasi dan fungsi eksekutif pada pasien dengan nyeri kronik.

© 2022 SMJ, Jakarta



Pendahuluan

Nyeri merupakan gejala yang sering dikeluhkan masyarakat. Di Indonesia sendiri nyeri kronik adalah alasan paling umum pasien untuk berkunjung ke klinik rawat jalan (nomor satu dari 10) penyakit umum, dan nyeri adalah gejala paling umum yang sering di rujuk ke dokter ahli saraf.¹

Nyeri adalah gejala penyakit yang paling umum, yang sudah sejak usia muda. Nyeri merupakan sensorik subjektif dan pengalaman emosional, pengalaman akibat kerusakan jaringan. Nyeri juga merupakan mekanisme perlindungan tubuh untuk merespons stimulus berbahaya.²

Nyeri berdasarkan onsetnya dapat diklasifikasikan sebagai akut dan kronik. Nyeri akut biasanya merupakan hasil dari stimulasi nyeri yang berfungsi untuk menghindari atau meminimalkan kerusakan jaringan. Nyeri kronis merujuk pada nyeri yang berkelanjutan lebih dari tiga bulan.³

Nyeri kronik adalah masalah yang umum, kompleks, dan mengganggu, yang memiliki dampak signifikan terhadap masyarakat dan individu. Nyeri kronik biasanya muncul sebagai akibat dari cedera atau penyakit dan bukan hanya merupakan gejala penyerta dari penyakit lain. Di seluruh dunia, beban yang disebabkan oleh rasa sakit kronis meningkat hingga 1,9 miliar orang ditemukan menderita nyeri kepala tipe tegang yang merupakan gejala paling umum.⁴ Nyeri kronis mempengaruhi 25% sampai 33% orang dewasa yang lebih tua, dan prevalensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pada orang yang berusia lebih tua memiliki kemungkinan untuk pulih dari rasa sakit kronis lebih kecil, dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.⁵

Nyeri yang berlangsung lama dianggap patologis bila secara klinis tidak dapat diobati dan dijelaskan oleh pasien. Nyeri kronik dapat secara signifikan mempengaruhi fungsi otak dan berdampak terhadap kehidupan biopsikososial.⁶

Laporan subjektif oleh pasien nyeri kronik dan berbagai penelitian menunjukkan bahwa nyeri kronik dikaitkan dengan defisit fungsi kognitif dalam berbagai ranah fungsi termasuk, atensi, memori kerja, dan fungsi eksekutif.⁷ Nyeri patologis berkorelasi dengan komorbiditas kognitif dan gangguan mood.⁶ Berbagai penelitian menunjukkan hubungan antara rasa sakit dan keluhan keluhan yang sering terjadi pada geriatri seperti jatuh, gangguan fungsional penurunan kognitif dan demensia.⁵

Fisiologi Nyeri

Fisiologi terjadinya nyeri didasari oleh proses-proses yang terdiri dari nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral, eksitabilitas ektopik, reorganisasi struktural, dan penurunan inhibisi.⁸ Proses dari munculnya cedera jaringan hingga munculnya pengalaman subjektif meliputi 4 tahap yaitu: transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.⁸

Transduksi adalah proses dimana rangsangan berbahaya diubah menjadi sinyal listrik dalam nociceptors oleh ujung saraf bebas. Nociceptors dengan mudah menanggapi berbagai modalitas berbahaya seperti rangsangan termal,

mekanik atau kimia.⁹

Transmisi ialah proses berjalannya impuls melalui kornu dorsalis medula spinalis, kemudian sepanjang traktus sensorik hingga ke thalamus dan berakhir di korteks serebri.

Modulasi adalah proses amplifikasi sinyal neural terkait nyeri yang terjadi di kornu dorsalis medula spinalis dan ditemukannya sejumlah reseptor opioid seperti mu, kappa, dan delta.⁸ Pada proses modulasi ini merepresentasikan perubahan yang terjadi pada sistem saraf dalam merespon rangsangan berbahaya dan memungkinkan sinyal berbahaya yang diterima di cornu dorsalis medulla spinalis dihambat sehingga memodifikasi transmisi sinyal ke susunan saraf pusat yang lebih tinggi. Sistem modulasi nyeri endogen yang terdiri dari neuron perantara di dalam lapisan superfisial medula spinalis dan saluran saraf desendens dapat menghambat transmisi sinyal nyeri.¹⁰

Persepsi nyeri adalah kesadaran akan pengalaman nyeri. Persepsi merupakan hasil dari interaksi proses transduksi, transmisi, modulasi, aspek psikologis, dan karakteristik individu lainnya.⁸

Nyeri Kronik

Asosiasi Internasional untuk Studi Nyeri (IASP) mendefinisikan nyeri kronis sebagai: nyeri persisten atau berulang yang berlangsung lebih dari 3 bulan.¹¹ Nyeri kronik merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, mempengaruhi 19% orang dewasa Eropa dan 20,4% di Amerika Serikat.¹¹ Meskipun angka kematian tertinggi untuk penyakit jantung, stroke, penyakit menular, kanker, dan diabetes, namun nyeri kronik adalah sumber utama penderitaan manusia dan disabilitas.

Nyeri dan banyak penyakit yang berhubungan dengan nyeri kronik tidak langsung mengancam nyawa namun membuat penderitanya terus hidup dengan rasa sakit mereka. Penyebab nyeri kronik tersering adalah nyeri punggung bawah kronik, diikuti oleh nyeri leher kronik, migrain, osteoarthritis, gangguan muskuloskeletal, nyeri kepala akibat penggunaan obat yang berlebihan, dan polineuropati diabetikum.¹²

Faktor Risiko

Berbagai faktor risiko nyeri kronik, termasuk sosio-demografis, psikologis, klinis, dan faktor biologi. Manfaat dari mengetahui faktor-faktor risiko tersebut memungkinkan untuk melakukan identifikasi dan tindakan preventif beserta faktor predisposisinya dan dampak dari nyeri kronik.⁴

Patofisiologi Nyeri

Stimulasi noxious di saraf perifer menyebabkan aktivasi nosiseptor dan transmisi sinyal ke sistem saraf pusat yang akan menimbulkan persepsi nyeri akut (Nyeri pertama). Jika cedera jaringan terjadi, sejumlah peristiwa sekunder terjadi baik di perifer dan sentral yang jika tidak dimodulasi atau

dimoderasi, akan menyebabkan keadaan hipersensitisasi, allodinia, dan hiperalgesia (Nyeri Kedua). Hal ini juga berlaku untuk nyeri viseral. Jika kondisi ini tidak teratasi, pada jangka waktu kronik akan menyebabkan nyeri menetap (Nyeri ketiga). Demikian juga, cedera saraf perifer atau pusat menyebabkan pemrosesan neuronal abnormal dari stimulasi tidak berbahaya, yang juga mengarah ke keadaan hipersensitivitas allodynia, hiperalgesia dan nyeri kronis.¹³

Fungsi Kognitif

Fungsi kognitif terdiri dari beberapa ranah, yaitu: atensi, working memory, episodic memory, verbal learning, fungsi eksekutif, dan visuospatial.^{14,15} Fungsi kognitif dapat mengalami penurunan akibat pertambahan usia, ataupun karena penyakit cedera otak seperti trauma kepala, stroke bahkan pada penyakit degeneratif seperti hipertensi dan diabetes mellitus.¹⁵

Kognitif adalah fungsi tertinggi dari otak. Gangguan pada fungsi kognitif dalam jangka waktu lama dan tidak dilakukan tatalaksana adekuat dapat mengganggu aktivitas sehari-hari seperti pikun atau demensia.¹⁶

Sebelum seseorang menjadi demensia, terdapat kondisi transisi antara usia lanjut sehat dengan demensia yang disebut gangguan kognitif ringan. Kondisi ini terjadi akibat dari proses degeneratif disebut *mild cognitive impairment* (MCI) atau disebabkan gangguan vaskular yaitu *vascular cognitive impairment* (VCI). MCI kedepannya dapat berkembang menjadi demensia selama kurun waktu 5-6 tahun.¹⁷

Penilaian fungsi kognitif penting dilakukan untuk menilai tingkat kemampuan fungsional yang berguna untuk penanganan dan prognosis kedepannya. Penilaian fungsi kognitif dapat menggunakan beberapa parameter antara lain *Mini Mental State Examination* (MMSE) dan *Montreal Cognitive Assessment Indonesia* (Moca Ina).¹⁶ Hasil pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan MoCA-Ina dan MMSE dapat berbeda, MoCA-Ina lebih dapat menggambarkan gangguan fungsi kognitif ringan daripada pemeriksaan MMSE, karena tingkat komponen yang diperiksa oleh MoCA-Ina lebih banyak dibandingkan dengan MMSE.^{16,18}

Hubungan Nyeri Kronik dengan Fungsi Kognitif

Nyeri kronik adalah kondisi yang dapat menurunkan biopsikososial seseorang dalam berbagai domain fungsi termasuk, perhatian, memori kerja, dan fungsi eksekutif. Namun, masalah gangguan kognitif yang berhubungan dengan nyeri masih kurang banyak diteliti oleh karena berbagai hambatan metodologis.⁷

Penelitian mengenai hubungan nyeri kronik dan fungsi kognitif telah dilakukan dengan berbagai metode baik dengan menggunakan pemeriksaan radiologi berupa *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) ataupun dengan binatang percobaan.¹⁹ Penelitian yang dilakukan pada tikus pada percobaan oleh Ji dkk (2010) memperlihatkan bahwa interaksi antara amigdala dan korteks pre-frontal (PFC) berkontribusi terhadap hubungan nyeri dan penurunan fungsi kognitif. Studi ini menguji hipotesis bahwa hiperaktivitas basolateral amigdala (BLA) yang berhubungan dengan nyeri, seperti sentral amigdala (CeA), berkontribusi pada aspek emosional-afektif nyeri; namun, tidak seperti CeA, hiperaktivitas BLA menonaktifkan medial prefrontal kortikal (mPFC) melalui

glutamat, yang mengakibatkan gangguan dalam pengambilan keputusan. Hiperaktivitas neuron BLA yang berhubungan dengan nyeri berkontribusi tidak hanya pada aspek emosional-afektif nyeri tetapi juga pada defisit pengambilan keputusan terkait nyeri melalui interaksi amigdala-kortikal yang melibatkan peningkatan penghambatan sinaptik GABAergik yang digerakkan oleh glutamat pada neuron PFC²⁰.

Nyeri inflamasi mempengaruhi *emotional decision making*.²¹ Hipokampus berhubungan dengan fungsi memori dan learning, terutama untuk memfasilitasi konsolidasi memori melalui long-term potentiation (LTP).²² Goncalves dkk (2008) menemukan peningkatan volume amigdala akan meningkatkan proliferasi neuron dalam amigdala.²³

Penderita nyeri kronik menunjukkan volume *gray matter* yang abnormal yang dapat dijumpai dari hasil pemeriksaan neuroimaging. Kehilangan volume *gray matter* dijumpai dalam amigdala, korteks tentorial, girus hipokampus, girus cingulate anterior, thalamus, insula, korteks prefrontal dorsolateral, dan korteks prefrontal medial.²⁴

Duric dkk (2006) menyatakan bahwa nyeri bekerja sebagai stressor untuk menurunkan neurogenesis dan ekspresi dari brain derived neurotrophic factor (BDNF) dalam hipokampus. Gangguan neurogenesis pada daerah ini menimbulkan efek negatif terhadap memori dan learning.²⁵ BDNF merupakan protein yang meningkatkan kelangsungan hidup neuron dan sinapsis yang berperan dalam proses belajar dan memori, memegang peranan penting dalam mengatur plastisitas sinaptik, proses memori dan penyimpanan long-term memory.^{25,26}

Nyeri kronik dihubungkan dengan perubahan neuronal mediators cytokine, sel glia, enzim dan factor neurotrofik. Gangguan dari mediator-mediator ini akan mempengaruhi kemampuan proses kognitif.²⁷

Pasien nyeri kronik mengalami interaksi antara nyeri dan fungsi kognitif secara lebih kompleks. Hal ini menyebabkan gangguan fungsi otak yang berkembang mengikuti progresi dari nyeri kronik. Pada nyeri kronik dijumpai pengurangan volume grey matter pada korteks prefrontal²⁸. Hasil penelitian dari Carl dkk (2012) membuktikan bahwa nyeri berhubungan dengan perubahan dalam otak berupa aktifitas neuron yang berlebihan, disfungsi jaringan dan variasi densitas grey matter.²⁹ Cao dkk (2019) menyatakan dari hasil observasi klinis menunjukkan bahwa intensitas nyeri mempunyai korelasi positif dengan derajat penurunan fungsi kognitif.³⁰ Hasil penelitian lainnya menyatakan bahwa nyeri berhubungan dengan Alzheimer's disease dan demensia.³¹

Ranah memori merupakan suatu aspek yang penting dari kognitif yang terlihat pengaruhnya pada pasien dengan nyeri kronik. Meskipun nyeri kronik mempengaruhi short-term dan woking memory pada beberapa penelitian, namun yang paling dipengaruhi nyeri kronik adalah *long term memory*.³²

Nyeri kronik berhubungan dengan aliran darah otak regional yang tidak normal³³ dan daerah yang terlibat dengan *emotional decision making*. Keadaan ini dapat menjelaskan bagaimana nyeri dapat menurunkan fungsi kognitif.³⁴

Nyeri kronik berhubungan dengan sebagian area otak yang meliputi persepsi sensorik, komponen yang berpengaruh terhadap nyeri dan fungsi kognitif.³⁵ Kehilangan grey matter dijumpai dalam amigdala, korteks entorhinal girus hipokampus, girus singulate anterior, thalamus dan insula.³⁶

Mekanisme patologis yang berbeda memberikan kontribusi atrofi grey matter pada nyeri kronik dan penyakit Alzheimer dan terlihat interaksi pada 2 penyakit yang secara

sinergis meningkatkan neurodegenerasi dan penurunan fungsi kognitif. Penebalan korteks prefrontal dan ventromedial berhubungan dengan sindrom nyeri regional kompleks. Perubahan struktur ini menjelaskan disfungsi eksekutif pada pasien dengan nyeri kronik.³⁷

Hasil penelitian Moriarty dkk (2017) pada pasien dengan *chronic neuropathic and radicular pain* dibandingkan dengan kontrol. Pada pasien dengan nyeri kronik dijumpai gangguan memori verbal dan spasial, hal ini kemungkinan disebabkan gangguan *inhibitory control*. Dijumpai juga interaksi yang signifikan antara nyeri kronik dan usia, dimana pada pasien dengan usia yang lebih tua dijumpai gangguan yang lebih berat. Selain gangguan memori juga dijumpai gangguan atensi.⁷

Beberapa peneliti menemukan defisit kognitif pada migrain³⁸, fibromyalgia³⁹ dan neuropati diabetik.⁴⁰ Peneliti lainnya menemukan pada berbagai nyeri (rheumatoid arthritis, muskuloskeletal dan fibromyalgia) dijumpai gangguan atensi. Pasien dengan nyeri radicular dan spinal lumbal dijumpai gangguan *emotional decision making*. Gangguan kognitif secara umum dirasakan lebih berat dan terdapat hubungan yang positif antara nyeri dan fungsi eksekutif.⁴¹

Penelitian yang dilakukan oleh Whitlock (2017) menunjukkan nyeri persisten berhubungan dengan penurunan fungsi memori dan peningkatan risiko terjadinya demensia. Pasien dengan nyeri persisten, penurunan memorinya 15% berlangsung lebih cepat, dan setelah diikuti selama 10 tahun 90% lebih tinggi kemungkinan untuk terjadi demensia.⁵

Hubungan antar nyeri kronik dan penurunan fungsi kognitif layak untuk diperhatikan lebih lanjut dikarenakan memiliki implikasi terhadap fungsi dan kualitas hidup individu. Hasil neuropsikologik secara detail menunjukkan hasil hubungan signifikan terbalik antara penurunan atensi, memori, proses informasi dan fungsi eksekutif pada pasien dengan nyeri kronik.⁴²

Kesimpulan

Nyeri kronik adalah kondisi yang dapat menurunkan biopsikososial dan kualitas hidup seseorang. Berbagai penelitian menunjukkan adanya hubungan antara nyeri kronik dengan penurunan fungsi kognitif melalui mekanisme menurunkan neurogenesis dan ekspresi BDNF dalam hipokampus, perubahan neuronal mediators cytokine, sel glia, enzim dan factor neurotrofik.

Hasil pemeriksaan fungsi kognitif menunjukkan ranah memori terutama memori jangka panjang, atensi dan eksekutif adalah yang sering terganggu pada nyeri kronik.

Referensi

1. Purwata TE, Sadeli HA, Yudianta, Anwar Y, Amir D, Asnawi C, et al. Characteristics of neuropathic pain in Indonesia: A hospital based national clinical survey. 2015. *Managing pain effectively*. Lancet. 2011;25;377(9784):2151. doi:10.1016/S0140-6736(11)60942-2. PMID: 21704854.
2. Paulina S, Rafał F, Andrzej P, Mariola D, Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2013;0(1):2-7.
3. Woessner J. Overview of Pain: Classification and Concepts. *Pain management*. 2006;1:35-37
4. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 2019;123 (2):doi:273 -- 293. Doi:10.1016/j.bja.2019.03.023
5. Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Glymour MM, et al. Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. *JAMA Intern Med*, 2017; 17(8):1147-53. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1622
6. Saab CY. Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials. *Trends in Neurosciences*, 2012;35(10):629-37 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2012.06.002>
7. Moriarty O, Ruane N, O'Gorman D, et al. Cognitive Impairment in Patients with Chronic Neuropathic or Radicular Pain: An Interaction of Pain and Age. *Frontiers in behaviour neuroscience*. 2017;11:1-3. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00100
8. Bahrudin M. Patofisiologi nyeri. *Saintika Medika*, 2017;13(2):7-13. <https://doi.org/10.22219/sm.v13i1.5449>
9. Yam MF, Loh YC, Tan CS, et al. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int. J. Mol. Sci*, 2018; 19 (2164) :1-23 doi:10.3390/ijms19082164
10. Vanderah TW. Pathophysiology of Pain. *Med Clin N Am*. 2007; 91:1-12. doi:10.1016/j.mcna.2006.10.006
11. Raffaelli W, Tenti M, Corrado A, et al. Chronic Pain: What Does It Mean? A Review on the Use of the Term Chronic Pain in Clinical Practice. *Journal of Pain Research* 2021;14:827-835. <https://doi.org/10.2147/JPR.S303186>
12. Treedea RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain Journal online*. 2019; 160(1):19-27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384
13. Berger JM, Zelman V. Pathophysiology of Chronic Pain. *Pain medicine*. 2016;2(2):29-49
14. Pramana P, Imran Y. Hubungan antara trauma kepala dan fungsi kognitif pada usia dewasa muda, *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 2019; 2(4):149-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.18051/JBiomedKes.2019.v2.149-153>
15. Luthfiana A, Harliansyah. Pemeriksaan Indeks Memori, MMSE (Mini Mental State Examination) dan MoCA-Ina (Montreal Cognitive Assessment Versi Indonesia) Pada Karyawan Universitas Yarsi. *JURNAL KEDOKTERAN YARSI*, 2019; 27(2):62-68.
16. Wibowo MM, Karema W. Maja. PSJ. Gambaran fungsi kognitif dengan INA-MoCA dan MMSE pada penderita post stroke di poliklinik saraf BLU RSUP Kandou Manado November-Desember 2014. *Jurnal e-Clinic (eCI)*, 2015; 3(3):754-757
17. Husein N, Lumempouw S, Ramli Y, et al. Uji validitas dan reliabilitas Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) untuk skrining gangguan fungsi kognitif. *Neurona*, 2010; 27(4)
18. Athika N, Maja PSJ, Mawuntu AHP. Gambaran skor MMSE dan MoCA-INA pada pasien cedera kepala ringan dan sedang yang dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic (eCI)*;4(1).
19. Seminowicz DA, Laferriere AL, Millicamps M, Yu JSC, Coderre TJ and Bushnell MC. MRI structural brain changes associated with sensory and emotional function in a rat model of long-term neuropathic. *Neuroimage*. 2009; 47(3): 1007-1014 doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.068
20. Ji G, Sun H, Fu Y, Li Z, Pais-Vieira M, Galhardo V et al. Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *J. Neurosci*. 2010;30:5451-5464. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0225-10.2010
21. Zeeb FD, Robbins TW, Winstanley CA. Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behaviour as assessed using a novel rat gambling task. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34:2329-43. doi: 10.1038/npp.2009.62.
22. Kodama D, Ono H, Tanabe M. Altered hippocampal long-term potentiation after peripheral nerve injury in mice. *Euro J Pharmacol*; 574:127-32. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.054
23. Goncalves, L., Silva, R., Pinto-Ribeiro, F. et al., Neuropathic pain is associated with depressive behaviour and induces neuroplasticity in the amygdala of the rat. *Exp. Neurol*. 2008;213:48-56
24. Cao S, Fisher DW, Yu T et al. The link between chronic pain and Alzheimer disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2019; 16(204):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1608-z>
25. Duric, V., McCarron, K.E., 2006. Persistent pain produces stress-like alterations in hippocampal neurogenesis and gene expression. *J. Pain*. 2006; 7: 544-555.
26. Adriani A, Imran Y, Mawi M, et al. Effect of Brain Gym® exercises on cognitive function and brain-derived neurotrophic factor plasma level in elderly: a randomized controlled trial, *Universa Medicina* 2020; 39(1): 34-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.18051/UnivMed.2020.v39.34-41>
27. Inoue K, Tsuda M. Microglia and neuropathic pain. *Glia* 2009;57:1469-70
28. Seminowicz DA, Ceko Marta. Can we exploit cognitive brain networks to treat chronic pain? *Pain Manag* 2015;5(6):399-402
29. LeBlanc BW, Mection is the ventral posterolateral thalamus reverses microglial reactivity and thermal hypnicocyclin in the ventral posterolateral thalamus reverse microglial reactivity and thermal hyperalgesia secondary to sciatic neuropathy. *Neurosci Lett*. 2011;498:138-43
30. Cao S, Qin B, Zhang Y, et al. Herpes Zoster reactivation to postherpetic neuralgia induces brain activity and gray matter volume change. *Am. J. Transl Res* 2018;10: 184-99
31. Ikram M, Innes K, Sambamoorthi U. Association of osteoarthritis and pain with Alzheimer's diseases and related dementias among older adults in the United States. *Osteoarthr Cartil*. 2019;27(10):1470-80. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.05.021>
32. Kreitler S, and Niv D. "Cognitive impairment in chronic pain," *Pain*, vol. 15, no. 4, pp. 1-4, 2007
33. Martelli MF, Zasler ND, Mancini AM, et al. Psychological assessment and applications in impairment and disability evaluations, in *Guide to Functional Capacity Evaluations with impairment rating applications*, May RV and Martelli MF. Eds. NADEP, Richmond Va, USA. 1999:313-84
34. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004;24:10410-5.
35. Ng SK, Urquhart DM, Fitzgerald PB, Cicuttini FM, Hussain

- SM, Fitzgibbon BM. The relationship between structural and functional brain changes and altered emotion and cognition in chronic low back pain brain changes: a systematic review of MRI and MRI studies. *Clin J Pain*. 2018;34:237–61.
37. Kang D, McAuley JH, Kassem MS, Gatt JM, Gustin SM. What does the grey matter decrease in the medial prefrontal cortex reflect in people with chronic pain? *Eur J Pain*. 2019;23:203–19.
 38. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*. 2011;93:385–404.
 39. Mongini F, Kelle, R, Deregibus A, et al. Frontal lobe dysfunction in patients with chronic migraine: a clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Res*. 2005; 133: 101–106. doi:10.1016/j.psychres.2003.12.028
 40. Luerding R, Weigand T, Bogdahn, U, and Schmidt-Wilcke, T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 2008; 131(12): 3222–31. doi: 10.1093/brain/awn229
 41. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, and Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993;36:329–34. doi:10.1007/BF00400236
 42. Provedano M, Gascon J, Galvez R. et al. Cognitive function impairment in patients with neurotrophic pain under standard conditions of care. *J Pain Symptom Manage* 2007;33: 78-79
 43. Van der Leeuw G, Eggermont LH, Shi L, et al. Pain and cognitive function among older adults living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(3):398-405.