

Fisiopatología del dolor

Todd W. Vanderah, PhD

*Departments of Pharmacology and Anesthesiology, University of Arizona,
College of Medicine, 1501 N. Campbell Avenue, Tucson, AZ 85724, USA*

Naturaleza del dolor

El dolor se describe como una **sensación desagradable** asociada con una parte específica del organismo [1]. Se produce por procesos que lesionan o pueden lesionar los tejidos. Estos estímulos perjudiciales se denominan «nocivos» y se detectan por receptores sensitivos específicos denominados «nociceptores» [2]. **Los nociceptores se identifican como fibras C y A δ** . Por definición, los nociceptores responden selectivamente a estímulos nocivos. Estos nociceptores **son terminaciones nerviosas libres**, con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces posteriores, y terminan en las capas superficiales del asta posterior de la médula espinal. Aquí **transmiten mensajes por liberación de neurotransmisores, como glutamato [3], sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) [4,5]**. Estos neurotransmisores del «dolor» activan la neurona de segundo orden a través de su receptor correspondiente. **La neurona de segundo orden cruza la médula espinal hacia el lado contralateral y asciende hacia el fascículo espinotalámico hasta que llega al tálamo**. Desde aquí, se activa **la neurona de tercer orden, viajando del tálamo a la corteza somatosensitiva**, que permite la percepción del dolor. Debe mencionarse que, a nivel de la médula espinal, las neuronas de segundo orden producen una activación directa de las motoneuronas inferiores en el asta anterior de la médula espinal, provocando una retirada refleja del estímulo nocivo. De forma análoga, **existen interneuronas a nivel de la médula espinal que modulan la información del dolor entrante**.

Procesamiento neural de las señales de dolor

Pueden identificarse varios pasos en el procesamiento neural de las señales nocivas que conducen a la aparición de dolor.

- (1) La **transducción** es el proceso por el que los estímulos nocivos se convierten en señales eléctricas en los nociceptores. A diferencia de otros receptores sensitivos, los nociceptores no están especializados desde el punto de vista estructural (a diferencia de, p. ej., los corpúsculos de Pacini o los discos de Merkel), sino que existen como terminaciones nerviosas libres. Los nociceptores responden fácilmente a diferentes modalidades nocivas, como estímulos térmicos, mecánicos o químicos, pero *no responden a estímulos inocuos*. Además, y a diferencia de otros tipos de receptores sensitivos, *los nociceptores no se adaptan*. Es decir, la estimulación continuada produce una descarga repetitiva o continua del nociceptor y, en algunos casos, la estimulación continuada realmente produce una disminución del umbral al que responden los nociceptores (es decir, sensibilización de nociceptores) [6-8].

Las fibras aferentes nociceptivas suelen ser neuronas pseudounipolares, con un extremo periférico y uno central. Los neurotransmisores que se producen en el cuerpo celular (es decir, en los ganglios de la raíz posterior) son iguales en las terminaciones centrales y periféricas de la fibra nerviosa. Los neurotransmisores se liberan en los dos extremos y participan en la producción de la señal del dolor a nivel periférico, además de promover acontecimientos que llevan a una percepción del dolor a nivel central. La liberación de neurotransmisores desde los extremos periféricos de las fibras aferentes es realmente una función «eferente» de estas neuronas aferentes. La liberación periférica de sustancias neurotransmisoras produce el clásico «reflejo axonal». Este reflejo produce cambios periféricos que se identifican como indicadores del dolor: enrojecimiento, tumefacción y dolor a la palpación [9].

El dolor producido puede deberse a la activación de los nociceptores periféricos por los neurotransmisores liberados, además de por descensos en el umbral de respuesta de la fibra nociceptiva y los nociceptores circundantes (*sensibilización* nociceptora). Además, después de producirse la lesión tisular se reclutan los nociceptores «durmientes» o «silentes», habitualmente inactivos, y entonces pueden responder a diversos tipos de estímulos [10,11]. Una vez activados, estos nociceptores previamente silentes se disparan de forma persistente. Cuando los nociceptores se sensibilizan, responden a estímulos nocivos de forma más enérgica, es decir, el mismo estímulo produce ahora más dolor. Esto se denomina *hiperalgesia*. Curiosamente, los estímulos normalmente inocuos también pueden producir dolor, un fenómeno denominado «alodinia».

Es importante destacar que los receptores opioides localizados en las terminaciones nerviosas periféricas, cuando son activadas por opioides endógenos o exógenos (es decir, administración de morfina) muestran una inhibición del disparo aferente. La morfina que actúa en los receptores opioides μ (receptores acoplados a proteínas G) produce la apertura *indirecta* de los canales del potasio. El potasio, con su carga positiva, sale del nociceptor dejando el interior de la neurona más negativo. La mayor carga intracelular negativa hiperpolariza el nociceptor, produciendo un descenso de la actividad nociceptora (es decir, analgesia).

- (2) La **transmisión** es la segunda fase del procesamiento de señales nocivas. La información desde la periferia se transmite a la médula espinal, luego al tálamo y, por último, a la corteza. La información nociva se transmite principalmente a través de dos tipos diferentes de neuronas nociceptivas aferentes primarias que conducen a diferentes velocidades.

Las *fibras C* son fibras amielínicas que conducen en el rango de 0,5 a 2 m/s. Las fibras C nociceptivas transmiten información nociva de diversos tipos de estímulos, como mecánicos, térmicos y químicos. Por esta razón, se denominan *nociceptores polimodales C*.

Las *fibras A δ* son fibras finamente mielinizadas que conducen en el rango de 2 a 20 m/s. Todas las fibras responden a una estimulación mecánica de alta intensidad y, por tanto, se denominan *mecanorreceptores de alto umbral*. Algunas fibras A δ , pero no todas, también responden a estímulos térmicos; estas últimas se denominan *receptores mecanotérmicos* [12].

Estas fibras aferentes sinapsan luego en una neurona de segundo orden en la capa superficial de la médula espinal. Esta neurona de segundo orden enviará su axón a través de la línea media y formará el fascículo espinotalámico ascendente que conduce hasta el tálamo. En el tálamo la célula de segundo orden establece una sinapsis con la célula de tercer orden que se proyecta a la corteza sensitiva.

Las células de segundo orden en el asta posterior medular también tienen la capacidad de cambiar sus patrones de respuesta en caso de descarga sostenida de fibras aferentes (como sucedería en caso de una lesión). En estas circunstancias, estas células responden a umbrales más bajos y forman inputs en un área más amplia en la periferia (es decir, tienen «campos receptivos» expandidos). Es decir, las células de segundo orden se «sensibilizan». Esto se denomina «sensibilización central», y también contribuye a los fenómenos de hiperalgesia y alodinia [13].

Una vez los aferentes nociceptivos han terminado en el asta posterior de la médula espinal, transmiten la señal desde la periferia, liberando neurotransmisores específicos que se asocian con el dolor. Uno de los neurotransmisores más importantes para el dolor y el aferente primario es el glutamato, que puede interactuar con receptores de aminoácidos excitadores de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) y de tipo no NMDA. Otro transmisor importante asociado con la transmisión del dolor es un aminoácido de 11 péptidos, denominado sustancia P, que interactúa con la familia de receptores de las taquicinas (receptores acoplados a proteínas G).

- (3) La modulación es el tercer aspecto, críticamente importante, en el procesamiento de los estímulos nocivos. Este proceso representa cambios que se producen en el sistema nervioso en respuesta a estímulos nocivos, y permite que las señales nocivas recibidas en el asta posterior de la médula espinal sean inhibidas selectivamente, de forma que se modifica la transmisión de la señal a los centros superiores. Un sistema de modulación endógena del dolor, que consiste en neuronas intermedias bien definidas en las capas superficiales de la médula espinal y fascículos neurales descendentes, puede inhibir la transmisión de la señal de dolor [14]. Los opioides endógenos y exógenos pueden actuar sobre el terminal presináptico del nociceptor aferente primario a través del receptor opioide μ por bloqueo indirecto de los canales del calcio dependientes del voltaje, además de abrir los canales del potasio. La inhibición de la entrada de calcio en el terminal presináptico, además del eflujo de potasio (hiperpolarización), inhibe la liberación de neurotransmisores del dolor por las fibras aferentes primarias; por tanto, se produce analgesia. Los opioides tienen un segundo lugar de acción a nivel de la médula espinal. Los receptores opioides en el nervio postsináptico (la neuro-

na de segundo orden), cuando son activados por un opioide, abren *indirectamente* los canales del potasio, produciendo una hiperpolarización del nervio.

Se piensa que la activación del sistema neural descendente cortical interviene en la liberación supraespinal de neurotransmisores como β -endorfinas y encefalinas [15]. Estos péptidos representan dos familias de péptidos endógenos que, se supone, alivian el dolor, principalmente en situaciones de estrés. Esto es críticamente importante para el médico, porque al aliviar el dolor de los pacientes con narcóticos, administra fármacos que simulan las acciones de estos neurotransmisores endógenos.

- (4) **Sistemas moduladores descendentes.** La activación del sistema descendente por las endorfinas se produce a través de receptores específicos denominados «receptores opioides». Estos sistemas se activan en y alrededor de la región gris periacueductal (GPA) del mesencéfalo. Estas neuronas se proyectan entonces a lugares en la formación reticulada medular y el *locus ceruleus* (la principal fuente de células serotoninérgicas y noradrenérgicas en el cerebro, respectivamente) a través de circuitos indeterminados (probablemente, por desinhibición, es decir, inhibición de una interneurona inhibidora tónicamente activa). Estas fibras descendentes se proyectan luego al asta posterior de la médula espinal a lo largo del fascículo denominado cordón dorsolateral (localizado en la porción dorsolateral de la médula espinal) para realizar sinapsis con la neurona aferente primaria entrante, la neurona de segundo orden de transmisión del dolor o interneuronas. Estas neuronas moduladoras descendentes del dolor: 1) liberan neurotransmisores en la médula espinal, especialmente serotonina (5HT) y noradrenalina (NA), o 2) activan pequeñas interneuronas que contienen opioides en el asta posterior espinal para liberar péptidos opioides (de nuevo, por desinhibición). La NA y la 5HT liberadas actúan para: 1) inhibir directamente la liberación de transmisores del dolor desde la señal aferente nociceptiva entrante, y 2) inhibir la célula de segundo orden de transmisión del dolor. La activación del sistema modulador del dolor descendente es un buen ejemplo de por qué los sujetos no tienen sensación de dolor en condiciones de estrés, o quizás en otras situaciones en las que, aunque se siente el dolor, el grado parece muy modulado [16-18].

Resumen de los lugares de acción de los opioides. Se pueden identificar cuatro lugares en los que los opioides pueden actuar para aliviar el dolor. Cuando se administra morfina u otros opiáceos a los pacientes: 1) se activan los receptores opioides en el mesencéfalo y «encienden» los sistemas descendentes (por desinhibición); 2) se activan receptores opioides en las células de segundo orden de transmisión de dolor para prevenir la transmisión ascendente de la señal de dolor; 3) se activan receptores opioides en los terminales centrales de las fibras C en la médula espinal, evitando la liberación de neurotransmisores del dolor, y 4) se activan los receptores opioides en la periferia para inhibir la activación de los nociceptores, además de inhibir células que pueden liberar mediadores inflamatorios.

Mecanismos intracelulares de la analgesia opioidea

La clonación reciente ha identificado tres genes distintos, cada uno de los cuales codifica cada uno de los tres receptores opioides (μ , δ , κ) [19-22]. Los tres receptores perte-

necen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR). La unión de agonistas a los receptores opioides produce un cambio conformacional en el propio receptor opioide. Este cambio conformacional produce la activación de una proteína intracelular denominada proteína G. La proteína G consta de tres subunidades proteicas separadas, denominadas α , β y γ . La porción α de la proteína G en un estado inactivado se asocia con el difosfato de guanosina (GDP), denominándose proteína G. Habitualmente, la porción α con su GDP se une a las subunidades β y γ , y existen como proteína trimérica intracelular. Aunque existen más de 100 tipos diferentes de receptores acoplados a proteínas G, se cree que la diversidad de las combinaciones de subunidades de proteínas G ofrece una diversidad entre mensajes intracelulares de agonistas. Cuando un opioide se une a un receptor opioide, este receptor sufre un cambio conformacional en el receptor. Esto produce el intercambio del GDP por un trifosfato de guanosina (GTP) en la subunidad $G\alpha$. Este intercambio de GDP por GTP activa el complejo de proteína G. Los receptores opioides normalmente se acoplan a la subunidad $G\alpha_i$ y, una vez producido el intercambio de GDP por GTP, la subunidad α_i se disocia de la subunidad β e inhibe la actividad de la adenilato ciclasa, una enzima unida a la membrana próxima. En condiciones de reposo, la adenilato ciclasa convierte el ATP en monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) a velocidad basal. El AMPC actúa como segundo mensajero en la célula, dando lugar a varios eventos, como la activación de las proteincinasas y proteínas de transcripción génica. La activación de los receptores opioides por un opioide produce la activación de la subunidad $G\alpha_i$ e inhibe la adenilato ciclasa, disminuyendo significativamente los niveles basales intracelulares de AMPC. Este opioide, a través del descenso de AMPC inducido por el receptor, inhibe indirectamente los canales del calcio dependientes del voltaje en las neuronas presinápticas. Estos canales son importantes en la liberación del neurotransmisor y en la transducción de la comunicación neuronal. Los receptores opioides localizados en los terminales presinápticos de las fibras nociceptivas C y fibras A δ , cuando son activadas por un agonista opioide, inhibirán indirectamente estos canales del calcio dependientes del voltaje a través del descenso de los niveles de AMPC, bloqueando por tanto la liberación de neurotransmisores del dolor, como glutamato, sustancia P y CGRP, desde fibras nociceptivas que producen analgesia.

Además de la inhibición indirecta de los canales del calcio dependientes del voltaje por los receptores opioides, la subunidad $\beta\gamma$ de la proteína G abre los canales de potasio rectificadores de entrada (GIRK) y permite que el K^+ disminuya su gradiente de concentración y salga de la célula transportando su carga (+). Esto produce un entorno más negativamente cargado en la célula, denominado hiperpolarización. Esta hiperpolarización inducida por opioides produce un descenso de la excitabilidad celular, lo cual atenúa la transmisión neuronal [23].

Dolor crónico

Los estados de dolor crónico, habitualmente de origen inflamatorio o neuropático, se caracterizan por una **mayor percepción del dolor a un estímulo nociceptivo (es decir, hiperalgesia)** y la **percepción nueva de estímulos habitualmente inocuos que son dolorosos (es decir, alodinia)**. Han aumentado considerablemente nuestros conocimientos sobre los mecanismos que dirigen estos estados aumentados de dolor anor-

males, y se sabe que los estados de dolor crónico dependen, en parte, de la sensibilización de la médula espinal, la activación de vías nociceptivas que se proyectan en lugares medulares y del mesencéfalo y la activación de sistemas facilitadores de dolor descendentes. Esto último parece esencial para mantener un estado sensibilizado de la médula espinal.

Se supone que la sensibilización espinal es un resultado directo de un mayor número de descargas aferentes primarias en la médula espinal, que mantienen un estado de excitación. Los nervios lesionados muestran descargas ectópicas y espontáneas por neuromas inducidos por lesión, y la estimulación mecánica de los neuromas produce sensaciones que oscilan entre disestesias menores y dolor intenso [24-26]. La descarga ectópica espontánea se generó en el ganglio de la raíz posterior (GRP) de los nervios lesionados que persistía tras la escisión del neuroma [27-29]. La formación de potenciales de acción ectópicos y descargas espontáneas de nervios periféricos lesionados aumentó en el período inmediato poslesión y fueron máximos en la semana siguiente a la lesión, disminuyeron muy rápidamente en 3 semanas, y se perdieron básicamente en 10 semanas [30-32]. Por contraste, las manifestaciones de conducta de la lesión nerviosa persisten durante meses después de la lesión inicial [33-35]. Las pruebas actuales indican que las descargas iniciales inician un estado de sensibilización central, pero los cambios neuroplásticos en el sistema nervioso central (SNC) mantienen el estado sensibilizado a largo plazo del asta posterior espinal [33,36,37]. Se describe la activación neuroplástica de los componentes ascendentes y descendentes de un sistema facilitador del dolor.

Inputs aferentes primarios y sensibilización espinal

La mayor actividad aferente primaria en el período inmediato posterior a una lesión nerviosa produce un estado similar a la potenciación a largo plazo, conocido habitualmente como sensibilización espinal [38,39]. Se ha propuesto un tipo específico de sensibilización por el fenómeno del *wind-up*, que se observa como respuestas progresivamente crecientes de las neuronas del asta posterior espinal después de una estimulación eléctrica repetitiva de fibras C [40,41]. Este fenómeno implica que un estímulo inicial produce una excitación suficiente de células postsinápticas, y que estas células no están totalmente repolarizadas antes de llegar el siguiente estímulo y, por tanto, están preparadas para producir una respuesta aumentada. Es importante destacar que el *wind-up* es específico nociceptivo [40-42]. Las despolarizaciones lentas de estas neuronas del asta posterior permiten el desarrollo de una suma temporal de inputs de fibras C aferentes primarias, que puede traducirse en un aumento del dolor [43,44].

Estas observaciones se relacionan bien con los estudios realizados con estímulos naturales. Los estímulos nocivos aplicados a la piel aumentan la excitabilidad de unidades del asta posterior, de forma que las respuestas a estímulos posteriores son exageradas, y estímulos condicionantes repetitivos de fibras C causaron reflejos de flexión prolongada en ratas [44,45]. También se cree que las descargas aferentes espontáneas persistentes después de una lesión nerviosa periférica producen un estado sensibilizado similar, aumentando el dolor observado en el estado neuropático [39,46-48].

Las pruebas de una mayor actividad aferente primaria se confirman en estudios de microdiálisis que muestran que la liberación de glutamato y aspartato de aferentes primarios aumenta en respuesta a la capsaicina intradérmica, la formalina o la estimulación eléctrica repetida de fibras C [49-51]. En un estudio reciente con microdiálisis, se halló que la administración espinal de NMDA produjo una liberación prolongada de prostaglandina PGE2 y, por consiguiente, de aminoácidos excitadores. La liberación espontánea y evocada por estímulos de sustancia P, CGRP y glutamato de terminales aferentes primarios aumenta después de una lesión nerviosa periférica [52-54]. La mayor liberación de neurotransmisores excitadores de aferentes primarios, como glutamato, sustancia P y CGRP, potencia la sensibilización de neuronas diana, y puede producir hiperalgesia por la mayor respuesta de la célula excitada [55,56]. El flujo de salida aferente primario aumenta por la acción del glutamato a nivel de los autorreceptores de NMDA presinápticos excitadores en los terminales aferentes primarios [57,58]. Este aumento del flujo de salida aferente primario amplifica la actividad de las neuronas de segundo orden, que liberan óxido nítrico (NO) y PGE2 que, después, potencian la liberación de glutamato y neuropéptidos excitadores de terminales aferentes primarios [59,60]. Globalmente, estos estudios indican que los estímulos nocivos repetidos o persistentes pueden causar un aumento del flujo de salida de neurotransmisores excitadores que pueden interactuar y potenciar sus funciones excitadoras, preparando el escenario para el desarrollo de una sensibilización central.

Las vías facilitadoras de dolor descendentes mantienen la sensibilización central

Se considera que la médula superior medial (RVM) es el relé común final en cuanto al procesamiento y modulación nociceptivo, y recibe inputs del asta posterior espinal y también de la corteza [61-63]. Hace tiempo que se ha identificado el papel de la RVM en la modulación del sistema inhibitor del dolor; ahora se sabe que la RVM también actúa como fuente de facilitación descendente de inputs nociceptivos a nivel del asta posterior espinal [37,64-68]. La estimulación eléctrica aplicada al núcleo magno del rafe de la RVM y al tejido circundante produjo respuestas excitadoras en neuronas de las astas posteriores espinales [69]. Aunque la estimulación eléctrica focal de la RVM con corriente de intensidades altas inhibe las respuestas conductuales y electrofisiológicas a estímulos nociceptivos, la estimulación con intensidades bajas realmente promueve respuestas nociceptivas [70,71]. De forma similar, la microinyección de glutamato, neurotensina o colecistocinina (CCK) en la RVM promueve una respuesta conductual nociva percibida [70-73]. Las manipulaciones que atenúan la actividad de la RVM han bloqueado la mayor nocicepción causada por diversos métodos. La hiperalgesia inducida por la retirada precipitada de naloxona se bloqueó con la microinyección de lidocaína en la RVM [74]. Tomadas juntas, estas observaciones indican la existencia de un sistema facilitador de dolor endógeno que surge de la RVM [75].

Las líneas convergentes de pruebas indican que el desarrollo de estados de dolor anormales depende del establecimiento de mecanismos facilitadores descendentes que surgen en la RVM. La aplicación de un estímulo térmico nocivo en la cola facilitó el reflejo de retirada de la pata trasera, aumentó la actividad celular eléctrica de la RVM

y se anuló con la microinyección de lidocaína en la RVM [76]. Estos resultados coinciden con la hipótesis de que las manifestaciones conductuales de los estados de dolor crónico dependen de la facilitación descendente de input nociceptivo espinal de la RVM, dado que esta región es una fuente importante de proyecciones descendentes [61,66].

Un número considerable de pruebas existentes indica que la activación de la facilitación descendente desde la RVM es esencial para mantener las características de conducta del estado de dolor neuropático [36,37,73,77,78]. Los signos conductuales del dolor neuropático se bloquearon con la microinyección de lidocaína en la RVM [33,64,77,79,80]. La activación selectiva de células *on* con microinyección de CCK en la RVM produjo hipersensibilidad a estímulos mecánicos y térmicos nocivos e ino cuos [81-83]. Las pruebas electrofisiológicas indican claramente que es probable que la población de neuronas de la RVM que expresan el receptor opioide μ dirijan la facilitación descendente [84-86]. El desarrollo y mantenimiento de los estados de dolor neuropático pueden estar relacionados con la mayor expresión o disponibilidad de CCK en la RVM.

Resumen

Procesar e interpretar las señales de dolor es un proceso complejo que comporta la excitación de nervios periféricos, las interacciones locales en el asta posterior espinal y la activación de circuitos ascendentes y descendentes que forman un asa de la médula espinal a estructuras supraespinales y, por último, inputs nociceptivos excitantes a nivel raquídeo. Aunque los «circuitos» aquí descritos parecen ser parte del procesamiento normal del dolor, el sistema demuestra una capacidad destacada de sufrir transformaciones neuroplásticas cuando los inputs nociceptivos se prolongan y estas adaptaciones actúan como un asa de retroalimentación pronociceptiva positiva. Las manipulaciones dirigidas a alterar cualquiera de los nodos de esta asa facilitadora del dolor pueden alterar de forma eficaz el mantenimiento del estado de dolor sensibilizado y disminuir o anular el dolor neuropático. El conocimiento de los circuitos facilitadores del dolor ascendentes y descendentes permite diseñar tratamientos racionales que no interfieren en el procesamiento sensitivo normal.

Bibliografía

- [1] Melzack R, Katz J. Pain assessment in adult patients. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 5th edition. Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 291-304.
- [2] Sherington CS. *The integrative action of the nervous system*. New York: Scribner; 1906.
- [3] Jęftinija S, Jęftinija K, Liu F, et al. Excitatory amino acids are released from rat primary afferent neurons in vitro. *Neurosci Lett* 1991;125:191-4.
- [4] Lawson SN, Crepps BA, Perl ER. Relationship of substance p to afferent characteristics of dorsal root ganglion neurons in guinea-pigs. *J Physiol* 1997;505:177-91.
- [5] Lawson SN, Crepps BA, Perl ER. Calcitonin gene related peptide immunoreactivity and afferent receptive properties of dorsal root ganglion neurons in guinea-pigs. *J Physiol* 2002; 540:989-1002.
- [6] LaMotte RH, Thalhammer JG, Torebjork HE, et al. Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. *J Neurosci* 1982;2:765-81.

- [7] Meyer RA, Campbell JN. Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science* 1981;213:1527–9.
- [8] Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, et al. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain* 1994;117:385–96.
- [9] Schmelz M, Petersen LJ. Neurogenic inflammation in human and rodent skin. *News Physiol Sci* 2001;16:33–7.
- [10] Meyer RA, Davis KD, Cohen RH, et al. Mechanically insensitive afferents (MIAs) in cutaneous nerves of monkey. *Brain Res* 1991;561:252–61.
- [11] Handwerker HO, Kilo S, Reeh PW. Unresponsive afferent nerve fibers in the sural nerve of the rat. *J Physiol* 1991;435:229–42.
- [12] Meyer RA, Matthias R, Campbell JN, et al. Peripheal mechanisms of cutaneous nociception. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 5th edition. Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 3–34.
- [13] LaMotte RH, Shain CN, Simmone DA, et al. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991;66:190–211.
- [14] Yaksh TL. Central pharmacology of nociceptive transmission. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. 5th edition. Edinburgh, UK: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 371–414.
- [15] Fields HL, Levine JD. Placebo analgesia—a role for endorphins? *Trends Neurosci* 1984;7:271–3.
- [16] Mayer DJ, Price DD. Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain* 1976;2:379–404.
- [17] Boivie J, Meyerson BA. A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. *Pain* 1982;13:113–26.
- [18] Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:219–45.
- [19] Evans CJ, Keith DE Jr, Morrison H, et al. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 1992;258:1952–5.
- [20] Kieffer B, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, et al. The delta opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:12048–52.
- [21] Chen Y, Mestek A, Liu J, et al. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol* 1993;44:8–12.
- [22] Yasuda K, Raynor K, Kong H, et al. Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6736–40.
- [23] Jordan B, Devi LA. Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J Anaesth* 1998;81:12–9.
- [24] Devor M. Sensory basis of autotomy in rats [editorial]. *Pain* 1991;45:109–10.
- [25] Wall PD, Gutnick M. Ongoing activity in peripheral nerves: the physiology and pharmacology of impulses originating from a neuroma. *Exp Neurol* 1974;43:580–93.
- [26] Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature* 1974;248:740–3.
- [27] Bennett GJ. An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle Nerve* 1993;16:1040–8.
- [28] Kirk EJ. Impulses in dorsal spinal nerve rootlets in cats and rabbits arising from dorsal root ganglia isolated from the periphery. *J Comp Neurol* 1974;155:165–75.
- [29] Koltzenburg M, Torebjork HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain. *Brain* 1994;117(Pt 3):579–91.
- [30] Han HC, Lee DH, Chung JM. Characteristics of ectopic discharges in a rat neuropathic pain model. *Pain* 2000;84:253–61.

- [31] Liu CN, Wall PD, Ben-Dor E, et al. Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain* 2000;85: 503–21.
- [32] Liu X, Eschenfelder S, Blenk KH, et al. Spontaneous activity of axotomized afferent neurons after L5 spinal nerve injury in rats. *Pain* 2000;84:309–18.
- [33] Burgess SE, Gardell LR, Ossipov MH, et al. Time-dependent descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains, but does not initiate, neuropathic pain. *J Neurosci* 2002;22:5129–36.
- [34] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods* 1994;53:55–63.
- [35] Malan TP, Ossipov MH, Gardell LR, et al. Extraterritorial neuropathic pain correlates with multisegmental elevation of spinal dynorphin in nerve-injured rats. *Pain* 2000;86: 185–94.
- [36] Heinricher MM, Pertovaara A, Ossipov MH. Descending modulation after injury. In: Dostrovsky DO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. *Proceedings of the 10th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press; 2003. p. 251–60.
- [37] Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002;25:319–25.
- [38] Ji RR, Kohno T, Moore KA, et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26:696–705.
- [39] Ma QP, Woolf CJ. Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain* 1995;61:383–90.
- [40] Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 1999;79:75–82.
- [41] Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp Neurol* 1966;16:316–32.
- [42] Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 1996;66:105–8.
- [43] Ren K. Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain* 1994;59: 157–8.
- [44] Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293–9.
- [45] Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686–8.
- [46] Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anaesthetics produces a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain* 1985;23: 361–74.
- [47] Ziegler EA, Magerl W, Meyer RA, et al. Secondary hyperalgesia to punctate mechanical stimuli. Central sensitization to A-fibre nociceptor input. *Brain* 1999;122(Pt 12):2245–57.
- [48] Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429:23–37.
- [49] Paleckova V, Palecek J, McAdoo DJ, et al. The non-NMDA antagonist CNQX prevents release of amino acids into the rat spinal cord dorsal horn evoked by sciatic nerve stimulation. *Neurosci Lett* 1992;148:19–22.
- [50] Skilling SR, Smullin DH, Beitz AJ, et al. Extracellular amino acid concentrations in the dorsal spinal cord of freely moving rats following veratridine and nociceptive stimulation. *J Neurochem* 1988;51:127–32.
- [51] Sluka KA, Willis WD. Increased spinal release of excitatory amino acids following intradermal injection of capsaicin is reduced by a protein kinase G inhibitor. *Brain Res* 1998;798: 281–6.
- [52] Koetzner L, Hua XY, Lai J, et al. Nonopioid actions of intrathecal dynorphin evoke spinal excitatory amino acid and prostaglandin E2 release mediated by cyclooxygenase-1 and -2. *J Neurosci* 2004;24:1451–8.

- [53] Gardell LR, Vanderah TW, Gardell SE, et al. Enhanced evoked excitatory transmitter release in experimental neuropathy requires descending facilitation. *J Neurosci* 2003;23:8370–9.
- [54] Wallin J, Schott E. Substance P release in the spinal dorsal horn following peripheral nerve injury. *Neuropeptides* 2002;36:252–6.
- [55] Ma QP, Woolf CJ. Involvement of neurokinin receptors in the induction but not the maintenance of mechanical allodynia in rat flexor motoneurons. *J Physiol* 1995;486:769–77.
- [56] Sun R-Q, Lawand NB, Lin Q, et al. Role of calcitonin gene-related peptide in the sensitization of dorsal horn neurons to mechanical stimulation after intradermal injection of capsaicin. *J Neurophysiol* 2004;92:320–6.
- [57] Liu H, Wang H, Sheng M, et al. Evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate autoreceptors in the spinal cord dorsal horn. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:8383–7.
- [58] Ohishi H, Nomura S, Ding YQ, et al. Presynaptic localization of a metabotropic glutamate receptor, mGluR7, in the primary afferent neurons: an immunohistochemical study in the rat. *Neurosci Lett* 1995;202:85–8.
- [59] Kawamata T, Omote K. Activation of spinal N-methyl-D-aspartate receptors stimulates a nitric oxide/cyclic guanosine 3,5-monophosphate/glutamate release cascade in nociceptive signaling. *Anesthesiology* 1999;91:1415–24.
- [60] Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI. NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors. *Nature* 1997;386:721–4.
- [61] Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. 4th edition. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1999. p. 309–29.
- [62] Fields HL, Bry J, Hentall I, et al. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci* 1983;3:2545–52.
- [63] Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308:361–74.
- [64] Calejesan AA, Kim SJ, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex. *Eur J Pain* 2000;4:83–96.
- [65] Fields HL. Is there a facilitating component to central pain modulation? *APS Journal* 1992;1:71–8.
- [66] Gebhart GF. Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;27:729–37.
- [67] Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7687–92.
- [68] Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol* 1997;78:746–58.
- [69] Cervero F, Wolstencroft JH. A positive feedback loop between spinal cord nociceptive pathways and antinociceptive areas of the cat's brain stem. *Pain* 1984;20:125–38.
- [70] Zhuo M, Gebhart GF. Characterization of descending inhibition and facilitation from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Pain* 1990;42:337–50.
- [71] Zhuo M, Gebhart GF. Characterization of descending facilitation and inhibition of spinal nociceptive transmission from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *J Neurophysiol* 1992;67:1599–614.
- [72] Urban MO, Zahn PK, Gebhart GF. Descending facilitatory influences from the rostral medial medulla mediate secondary, but not primary hyperalgesia in the rat. *Neuroscience* 1999;90:349–52.
- [73] Xie YY, Herman DS, Stiller C-O, et al. Mediation of opioid-induced paradoxical pain and antinociceptive tolerance by cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. *J Neurosci* 2005;25(2):409–16.
- [74] Kaplan H, Fields HL. Hyperalgesia during acute opioid abstinence: evidence for a nociceptive facilitating function of the rostral ventromedial medulla. *J Neurosci* 1991;11:1433–9.

- [75] Urban MO, Gebhart GF. Characterization of biphasic modulation of spinal nociceptive transmission by neurotensin in the rat rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 1997; 78:1550–62.
- [76] Morgan MM, Fields HL. Pronounced changes in the activity of nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla in response to prolonged thermal noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1994;72:1161–70.
- [77] Vanderah TW, Suenaga NMH, Ossipov MH, et al. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2001;21(1):279–86.
- [78] Ossipov MH, Lai J, Malan TP Jr, et al. Tonic descending facilitation as a mechanism of neuropathic pain. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG, et al, editors. *Neuropathic pain: pathophysiology and treatment*. Seattle: IASP Press; 2001. p. 107–24.
- [79] Mansikka H, Pertovaara A. Supraspinal influence on hindlimb withdrawal thresholds and mustard oil-induced secondary allodynia in rats. *Brain Res Bull* 1997;42:359–65.
- [80] Pertovaara A, Wei H, Hamalainen MM. Lidocaine in the rostroventromedial medulla and the periaqueductal gray attenuates allodynia in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1996;218: 127–30.
- [81] Heinricher MM, Neubert MJ. Neural basis for the hyperalgesic action of cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 2004;92:1982–9.
- [82] Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, et al. Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. *Pain* 2000;87: 265–73.
- [83] Friedrich AE, Gebhart GF. Modulation of visceral hyperalgesia by morphine and cholecystokinin from the rat rostroventral medial medulla. *Pain* 2003;104(1–2):93–101.
- [84] Heinricher MM, Morgan MM, Fields HL. Direct and indirect actions of morphine on medullary neurons that modulate nociception. *Neuroscience* 1992;48:533–43.
- [85] Heinricher MM, Morgan MM, Tortorici V, et al. Disinhibition of off-cells and antinociception produced by an opioid action within the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 1994;63:279–88.
- [86] Pan ZZ, Williams JT, Osborne PB. Opioid actions on single nucleus raphe magnus neurons from rat and guinea-pig in vitro. *J Physiol* 1990;427:519–32.