

Ağrı ve Analjezinin Fizyolojik Temelleri

Dr. Cafer MARANGOZ

O.M.Ü.Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

- ✓ Ağrı koruyucu ve oldukça kompleks bir duydur. Nosisseptörler serbest sinir uçlarıdır. Derideki nosisseptörler iki sınıfa ayrılır. A-delta nosisseptörleri sadece şiddetli mekanik uyarılara maruz kalınca deşarj yaparlar. Diğer taraftan, C liflerinin nosisseptörleri sadece şiddetli mekanik uyarılara değil, ağırlı termal ve kimyasal uyarıları da cevaplarlar. Rexed'in I. ve II. tabakalarında bulunan nöronlar nosisseptörlerden giriş alırlar. Nosisseptif inforasyon çeşitli yollardan geçerek beyne ulaşır. Periaquaduktal gri madde ile beyindeki bazı alanların uyarılması analjeziye sebep olur. İnci yollar ağrının algılanmasını düzenlerler. Nosisseptif iletiyi etkileyen çok sayıda yol ve bu yollarda etkili olan çok çeşitli transmitter vardır. A-delta ve A-beta gibi (nosisseptif olmayan) aferent liflerin uyarılması ağrı algılanmasını baskılar. Ağrı algılanmasında beyin korteksinin önemli bir rol oynadığına dair çok sayıda delil vardır. Ağrı ile ilgili sendromların daha iyi anlaşılması ve daha kolay tedavi edilebilmesi için ağrının düzenlenmesiyle görevli devrelerde rol alan nörotransmitter sistemlerinin iyice açıklanması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Ağrı, reseptör spesifikliğı, santral ağrı yolları, sensitizasyon, analjezi

Physiologic Bases of Pain and Analgesia

- ✓ Pain is a useful and highly complex perception. Nociceptors are free nerve endings. Cutaneous nociceptors fall into two classes. A-delta mechanical nociceptors are discharge only when subjected to intense mechanical stimuli. C fiber nociceptors, on the other hand, respond not only to intense mechanical stimuli but also respond to noxious thermal and chemical stimuli. Neurons in layers I and II of Rexed receive synaptic input from nociceptors. Nociceptive information is conveyed to the brain along several ascending pathways. Stimulation of periaquaductal gray and some other regions of brain results in analgesia. Pain perception can be controlled by descending pathways. A number of different pathways, using several different neurotransmitters, can affect nociceptive transmission. Pain sensation can be suppressed by stimulation of A-alfa or A-beta (non-nociceptive) afferent fibers. There is considerable evidence that the cerebral cortex plays an important role in pain sensation. It has been concluded that the unravelling of all the neurotransmitter systems underlying endogenous pain control circuitis is necessary to get the better understanding and easier treatment of pain syndromes.

Key words: Pain, receptor specificity, central nervous pathway, sensitization, analgesia

Ağrı duyusu sadece insanların değil, hemen hemen diğer bütün kompleks yapılı canlıların da sahip olduğu koruyucu bir duydur. Çünkü, o sadece tehlikeyi haber vermekle kalmaz, insana tehlikeyi önleyecek çareleri aramasını da ihtar eder. Çeşitli ilaçlar, akupunktur, cerrahi müdahale, korku, sevinç, stres, hipnoz ve daha birçok faktör ağrı hissini etkiler ve onu değıştirebilir.

Ağrı ile nosisepsiyon terimleri aynı anlama gelmez. Doku hasarıyla ilgili inforasyonu taşıyan özel reseptörlerin (nosisseptör) uyarılması sonucu meydana gelen sinyallerin merkez sinir sisteminde algılanmasına **nosisepsiyon** denir. Nosisseptörleri uyarın bütün uyarınlar ağrı olarak algılanmaz. Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan ve hoşla gitmeyen bir duyunun algılanmasıdır. Bir insan için

ağrılı olan uyaran, başkası için olmayabilir veya vücudun bir organı için ağrılı olan uyaran diğeri için ağrılı olmayabilir. Normal yatağında olmayan kan, iskemi ve vücut temperaturünden farklı bir havanın dış kavitesine verilmesi ağrı hissini doğurur.

Ağrı duyusu, somatik ve viseral ağrı olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Somatik ağrının deriden kaynaklanan tipine **yüzeysel ağrı**, eklem, kas, bağ dokusu ve kemiklerden kaynaklanan tipine de **derin ağrı** denir. Yüzeysel ağrı hızlı ve yavaş ağrı denen iki alt grubu kapsar. Viseral ağrı ise mide, barsak, safra kesesi gibi iç organlardan kaynaklanır.

Ağrı duyusu ve özellikle kronik ağrı çok önemli sosyal ve ekonomik problemlerden birisidir. Çünkü, büyük ölçüde ilaç tüketimine, ayrıca işgücü kaybına sebep olur^(1,2).

AĞRI RESEPTÖRLERİ (NOSİSEPTÖRLER)

Ağrı duyusuyla ilgili bilgi derideki veya deri altı dokulardaki serbest sinir uçlarıyla alınır. Bunlar morfolojik bakımdan en az değişikliğe uğramış reseptörlerdir. Deri, kemik, kas, tendon, kan damarı, böbrek ve diğer iç organlarda yaygın olarak bulunurlar. Beynin nöral dokusu gibi bazı dokularda ağrı reseptörü bulunmaz. Nosiseptörlerden ağrılı uyaranları nakleden primer aferent nöronların hücre gövdeleri arka kök gangliyonu ile trigeminal ganglionlarda bulunur^(2,3,4).

Derideki primer nosiseptif aferentler daha iyi araştırılmıştır. Bunlar genel olarak iki sınıfa ayrılır.

1. Derinin A-delta tipi mekanik nosiseptörleri: Aksonları ince ve miyelinlidir. İletim hızları 5-30 m/sn'dir. Şiddetli mekanik uyaranlarla uyarılırlar. Bir nosi-

septörün reseptif alanı, her birinin çapı 1 mm'den az olan 3-20 nokta kadardır⁽⁵⁾. Uyarılma eşikleri somatik mekanoreseptörlerinkinden 5-1000 kat daha yüksektir⁽⁶⁾.

2. Polimodal nosiseptörler: Şiddetli mekanik, kimyasal ve termal uyaranlarla uyarıldıklarından polimodal veya multimodal nosiseptörler diye adlandırılırlar. Aksonları ince, miyelinsiz C lifleridir. İletim hızları 0,5-2 m/sn kadardır. Reseptif alanları bir veya birkaç noktadan ibarettir. Uygun uyaranları 45°C ve üstü termal uyarandır⁽⁷⁾. Bu sinir uçları histamin, asetilkolin, bradinin, K⁺ ve H⁺ gibi kimyasal maddeler tarafından da uyarılırlar⁽⁸⁾.

Zararlı uyaran serbest sinir uçlarında membranı depolarize ederek nosiseptörü uyarır. Meydana gelen aksiyon potansiyeli katarları merkez sinir sistemi (MSS)ne iletilir. Eğer her iki tip nosiseptörün bulunduğu bölgeye kısa süreli, eşik üstü bir uyaran verilirse bu bilgiyi MSS'ne A-delta lifleri C liflerinden daha çabuk iletir. Neticede iki ayrı ağrı hissedilir. İlk duyulana hızlı, ikinci duyulana da yavaş ağrı denir. Hızlı ağrı keskindir ve kolay lokalize edilir. Yavaş ağrı ise 0,5 sn latensli, yanıcı, lokalizasyonu zor ve yavaş kaybolan bir duyudur.

Nosiseptörlerde Sensitizasyon

Periferik dokular zedelendiğinde ağrılı uyaranlara verilen cevap artar. Yani zedelенmiş dokudan serbestlenen bazı kimyasal maddeler nosiseptörlerin deşarj eşiğini düşürür. Bu olaya **hiperaljezi** denir. Zedelенmiş odakta eşğin düşmesine **primer hiperaljezi** bu odağın çevresindeki sağlam bölgede ağrı eşğinin düşmesine **sekonder hiperaljezi** adı verilir⁽¹⁾. Derideki A-delta nosiseptörleri normalde sıcaklık uyarısına cevap vermez, fakat 45°C'lik bir

termal uyarın tekrarlanan biçimde verildiğinde bu reseptörler deşarj yapmaya başlarlar⁽⁹⁾. Diğer taraftan, eklemlerdeki nosiseptörler normal hareket esnasında sessizdirler. Fakat, eklemde inflamasyon olunca bu reseptörler normal eklem hareketlerinde bile deşarj yaparlar. İşte bu, eklem iltihabında görülen ağrıyı açıklamaktadır⁽¹⁰⁾.

Dokuda tabii olarak bulunan ve zedelenme veya inflamasyon sonucu serbestlenen bazı kimyasal maddeler nosiseptörleri daha duyarlı hale getirir. Potasyum, serotonin, bradikinin, histamin, prostoglandinler, lökotrienler, ATP, P maddesi, NGF (sinir büyüme faktörü) ve asetilkolin bu tür maddelerdendir. Aspirin ve diğer nonsteroid anti enflamatuar analjezikler siklo-oksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini durdurup ağrı hissini azaltırlar. Sensitizasyonun oluşmasında, bir retrograd transmittir olduğu düşünölen nitrik oksidin (NO) rolü daha sonra ele alınacaktır.

Periferik sinir zedelenmesinden sonra sempatik sinir sisteminin aferentlerinde aktivite artışı da yanıcı tipte bir ağrıya sebep olur. Bu duruma **kausalji** veya **sempatik distrofi sendromu** denir^(1,2). Ayrıca periferden omuriliğe bilgi taşıyan aferentlerin kaybolması da normalde ağrı oluşturmıyan uyarınların ağırlı olmasına sebep olur. Aferentleri kaybolan arka boynuz nöronları hiperaktivite gösterirler. Kaybedilen bir organdan geldiği hissedilen **fantom ağrı**'nın sebebi arka boynuz nöronlarının aşırı aktivite göstermeleri ve beyin korteksinin ilgili kısmının genişlemesidir⁽¹¹⁾.

PRİMER AĞRI AFERENTLERİ

Hücre gövdeleri omuriliğin arka kök gangliyonlarında bulunan A-delta ve C tipi nosiseptif lifler arka köklerin lateralinden

omuriliğe girerek dallara ayrılır. Bu dallar Lissauer yoluna katılarak 1-3 segment kadar yukarı çıkar veya aşağı iner. Akson kollateralleri arka boynuzdaki nöronlarla sinaps yapar^(1,2). Nosiseptif lifler özellikle marjinal zon ve substansia jelatinoza (Rexed'in I. ve II. tabakaları) gibi arka boynuzun yüzeysel kısımlarında sonlanırlar (Şekil 1).

Nosiseptif aferentler arka boynuzda şu üç tip nöron ile sinaps yapmaktadır:

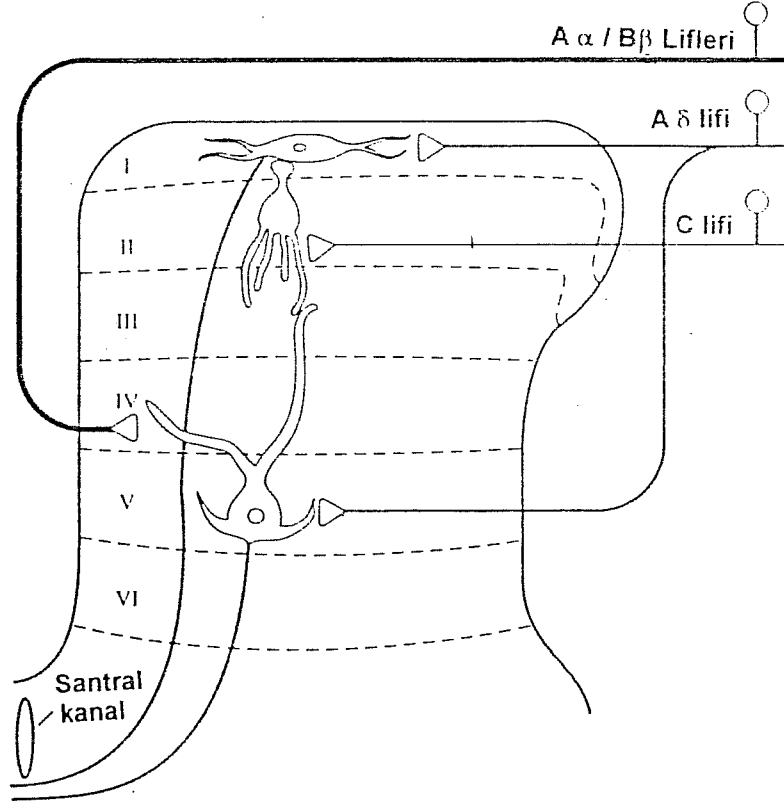
1. Omuriliğe gelen bilgiyi üst merkezlere nakleden projeksiyon nöronlarıyla.
2. Duyu girişlerini projeksiyon nöronlarına aktaran lokal uyarıcı aranöronlarla.
3. Nosiseptif informasyonun üst merkezlere akışını düzenleyen inhibitör aranöronlarıyla.

Omuriliğin arka boynuzundaki I. tabakada çok sayıda projeksiyon nöronu bulunur. Bunlardan bazıları sadece A-delta ve C tipi nosiseptör lifleriyle uyarılır. Yani zararlı, uyarınlara spesifik nöronlardır. İkinci grup projeksiyon nöronları, nosiseptörlere ilave olarak düşük eşikli mekanoreseptörlerden de giriş alır. Arka boynuzun V. ve VI. tabakalarında bulunan bu hücrelere de **geniş dinamik alanlı nöronlar** veya **multimodal** (geniş duyarlılık) nöronlar denir⁽¹²⁾.

Mekanik bası önce A-delta liflerini ve bu liflerle taşınan hızlı-keskin ağrıyı bloklarken; novokain gibi lokal anestetikler önce ince C lifleri ile bu liflerin ilettiği yavaş ağrıyı etkiler.

Primer Aferentlerde Bulunan Transmitterler

Nosiseptör terminallerinin ince yapısını aydınlatan araştırmalar bu terminal-



Şekil-1: Nosiseptörlerden gelen aferent liflerin sonlanması. I. tabakadaki projeksiyon nöronları A-delta liflerinden direkt, C liflerinden ise II. tabakadaki ara nöronlar yoluyla dolaylı girişler alır. V. tabakadaki nöronlar hem A-delta ve C tipi nosiseptif aferentlerden, hem de A-alfa veya A-beta gibi somatik aferentlerden giriş alabilir.

lerden çok çeşitli kimyasal maddelerin salgılanabileceğini gösterdi. A-delta liflerinin yaptığı presinaptik uçlarda küçük veziküller tesbit edilmiştir. Bunların transmitter olarak eksitator amino asitleri kullandığı sanılmaktadır. Diğer taraftan C liflerinin yaptığı presinaptik uçlarda küçük veziküllere ek olarak, peptid ihtiva eden büyük, öz kısmı yoğun veziküller de bulunmuştur.

Elektrofizyolojik tekniklerle omurilik arka boynuzunun yüzeysel tabakalarında yapılan çalışmalar, A-delta ve C liflerinden salgılanan bir eksitator transmitterin hızlı sinaptik potansiyellere sebep olduğunu göstermiştir. Bu transmitterin, la aferentle-

rinden de salgılanan glutamik asit olduğu ileri sürülmüştür. O halde aynı transmitter farklı duvarları oluşturan sinapslarda aracı olarak bulunabilir⁽¹³⁾.

Nosiseptör aferentlerin (özellikle C liflerinin) meydana getirdiği yavaş eksitator potansiyeller de vardır. Bu potansiyellerin meydana gelmesinde aracılık eden transmitterin de P maddesi olduğu anlaşılmıştır⁽¹⁴⁾. Periferdeki C liflerinin elektrikle uyarılması omurilikte bulunan bazı sinapslardan P maddesinin serbestlenmesine sebep olmuştur. Analjezik konsantrasyonlarda verilen morfin P maddesi salgısını bloklamıştır⁽¹⁵⁾.

Kırmızı biberdeki etkili maddelerden

biri olan **kapsaisin** verildiğinde de P maddesi salgılanmıştır⁽¹⁶⁾. Periferdeki nosiseptörlere kapsaisin verildiğinde saatlerce süren yanıcı tipte bir ağrıya sebep olur. Bununla birlikte, sistemik olarak veya aferent nöronların santral uçlarına verildiğinde kapsaisin muhtemelen P maddesini boşalttığı için analjeziye sebep olur. Yeni doğan bir hayvana sistemik olarak verilen kapsaisin miyelinsiz ve ince miyelinli aferentlerin selektif dejenerasyonuna yol açar, eferentleri ise etkilemez.

Primer aferentler ile ağrı duyusuna ait yolun 2. nöronu arasında transmitter görevi yapan somatostatin, kolesistokinin ve vazoaaktif intestinal polipeptid gibi maddeler de vardır.

OMURİLİKTE AĞRI HİSSİYLE İLGİLİ ÇIKICI YOLLAR

İnsanda nosiseptif informasyonun, her biri arka boynuzun farklı tabakasından kaynaklanan 5 ayrı çıkıcı yolla üst seviyelere taşındığı ileri sürülmüştür^(1,17).

1. Spinotalamik Yol:

Omuriliğin I. ve V-VII. tabakalarından kaynaklanan en önemli çıkıcı yoldur. Multimodal nöronlar ile sadece zararlı uyarılara spesifik nöronların aksonlarını ihtiva eder. Aksonlar omurilikte karşıya geçip karşıdaki anterolateral sütunda yukarıya çıkarak talamusta sonlanır.

2. Spinoretiküler Yol:

Omuriliğin VII ve VIII. tabakalarındaki nöronların aksonlarından meydana gelir ve karşı tarafa geçip anterolateral sütunda yukarıya çıkarak, medulla ve ponsun retiküler formasyonunda sonlanır. Spinotalamik yoldaki bütün aksonlar karşı tarafa geçerken spinoretiküler yoldaki bazı aksonlar karşı tarafa geçmeden aynı tarafta

yukarıya çıkar.

3. Spinomezensefalik Yol:

Omuriliğin I. ve V. tabakasındaki nöronların aksonlarından meydana gelen bu yol, mezensefalonun retiküler formasyonuna, periaquaduktal gri maddenin lateral kısmına ve orta beynin diğer bölgelerine uzanır. Periaquaduktal gri madde ile limbik sistem arasında hipotalamus üzerinden karşılıklı bağlantılar vardır.

4. Spinoservikal Yol:

Arka boynuzun III. ve IV. tabakasındaki nöronların aksonlarını ihtiva eder. Bu tabakalarda bulunan nöronların büyük çoğunluğu sadece dokunma uyarılarına cevap verirken, az bir kısmı zararlı uyarılarla uyarılır. Spinoservikal yol omuriliğin dorsolateral kısmında ilerleyerek lateral servikal nukleusa ulaşır. Bu nukleus omuriliğin üst servikal segmentlerinde arka boynuzun lateralinde bulunan nöronlardan ibarettir. Lateral servikal nukleustan kalkan aksonlar karşıya geçerek medyal lemniskusa katılır ve orta beyin nukleusları ile talamusun ventroposterior lateral ve posterior medyal nukleuslarında sonlanır.

5. Dorsal Kolon Nukleuslarına Uzanan Yol:

Omuriliğin III. ve IV. tabakalarında bulunan bazı nöronların aksonlarından meydana gelen yoldur. Bu aksonlar kalın miyelini aksonlar ile birlikte seyrederek medulladaki nukleus cuneatus ve nukleus gracilis'e ulaşır.

Yukarıda sıralanan 5 yoldan en iyi bilineni spinotalamik yoldur.

Nosiseptif Yolların Talamus Durağı

Omuriliğin projeksiyon nöronlarından nosiseptif giriş alan talamus nukleuslarını

iki gruba ayırabiliriz:

a. Medyaldeki nukleus grubu:

Santral lateral nukleus ile intralaminar nukleusları ihtiva eder. Talamusun bu nukleusları VI-VIII. tabakalarda bulunan ve geniş-kompleks reseptif alanları olan nöronlardan giriş alır^(1,2,17).

b. Lateral nukleus grubu: ventrobazal nukleus ile posterior nukleusları ihtiva eder. Omuriliğin I. ve V. tabakalarında bulunan multimodal ve sadece zararlı uyarılara spesifik nöronlardan giriş alır. Ayrıca, medyal talamus somatik duyu informasyonunun çoğunu VI-VIII. tabakalardaki nöronlardan retiküler formasyon yoluyla alır.

Baştan trigeminal sistem yoluyla bilgi taşıyan aksonlar da ventrobazal kompleks-te sonlanır⁽¹⁸⁾. İnsanda inatçı ağrıyı önlemek gayesiyle ventrobazal kompleks-te lezyon yapıldığında, keskin ağrı ve deri dokunma duyusu kaybolmuş fakat derin-kronik ağrı etkilenmemiştir. İntralaminar nukleusların tahribi de kronik derin ağrı duyusunu yoketmiş fakat deriden alınan ağrı duyusunu etkilememiştir⁽²⁾. Böylece ağrı alınmasıyla ilgili 1. ve 2. nöronlardaki dualitenin talamus seviyesinde de devam ettiği görülmüştür^(1,2). Lateral talamusun ventrobazal kompleksinde bulunan bazı nöronlar sadece perifere verilen zararlı uyarılara karşı cevap verirken, diğer bir kısmı hem ağrılı hem de dokunma uyarılarıyla uyarılır.

Medyal talamusa gelen nosiseptif yola **paleospinotalamik yol**; ventrobazal nukleusa gelen liflere de **neospinotalamik yol** denir (Şekil 2).

Son Durak, Beyin Korteksi

Medyal intralaminar talamusta bulunan nöronlar ipsilateral beyin korteksinin çeşitli bölgelerine yaygın bir dağılım

gösterir. Talamusun lateral nukleuslarından kalkan aksonlar primer duyu korteksinde sonlanırlar.

Talamustan kortekse gelen zararlı uyarılara karşı cevap oluşturan kortikal nöronları iki büyük sınıfa ayırabiliriz. Birinci gruptakiler küçük, kontralateral reseptif alanları olan ve lateral talamusun ventrobazal kompleksinden bilateral giriş alan nöronlardır. İkinci gruptakiler, muhtemelen talamusun intralaminar nukleuslarından giriş alan, geniş bilateral reseptif alanlı hücrelerdir.

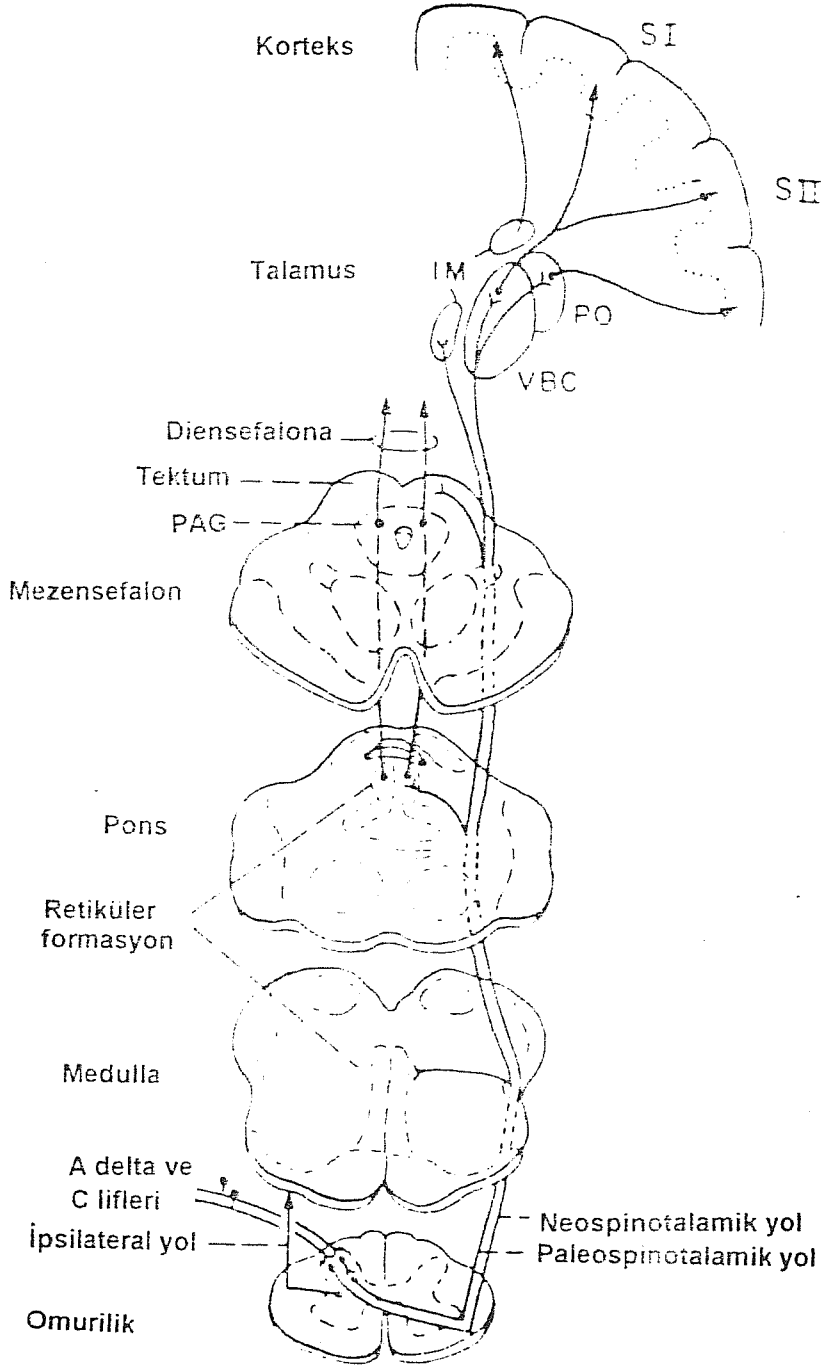
KAPI KONTROL TEORİSİ

Nosiseptif aferentlerdeki aktivite ile diğer aferentlerdeki aktivite arasındaki denge ağrı duyusunu etkilemekte ve düzenlemektedir. İlk defa 1959 yılında W. Noordenbos⁽¹⁹⁾ tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisi, 1960'lı yıllarda Melzack ve Wall⁽²⁰⁾ tarafından geliştirildi. Teoriye göre kalın, nosiseptif olmayan ve dokunma duyusunu taşıyan aferentlerin (A-alfa ve A-beta) uyarılması, arka boynuzda bulunan nosiseptif sistemin nöronlarında inhibisyona sebep olmaktadır. Bu inhibisyonda substansia jelinözada bulunan ara nöronlar da görev alır (Şekil 3). Sonuçta ağrılı sinyalleri ileten kapı kapanır. İnce nosiseptif aferentlerin uyarılması arka boynuzdaki ağrı nöronlarını uyarır, yani kapı açılır.

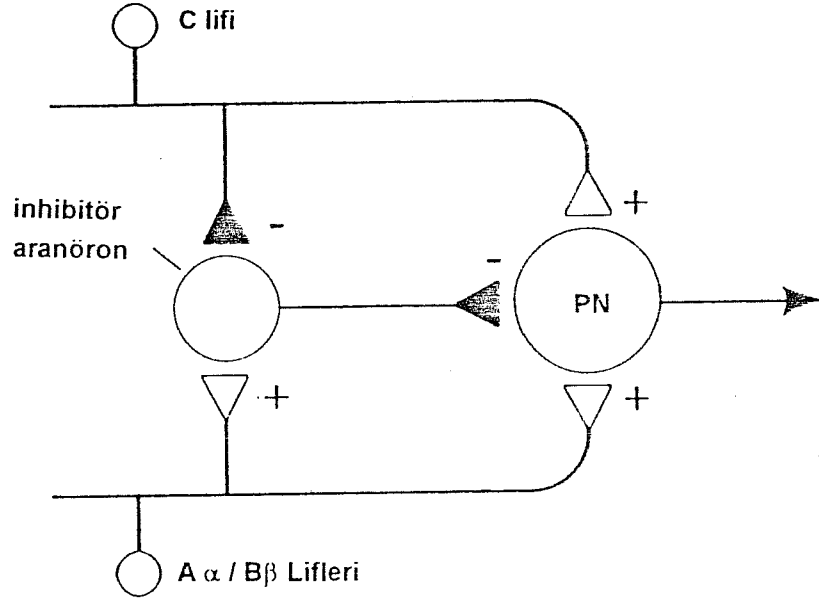
AĞRI ALGILANMASINDA İNİCİ SİSTEMLERİN DÜZENLEYİCİ ROLÜ

Beyinden omuriliğe inen çeşitli yolların ağrı duyusunu etkilediği tesbit edilmiştir. Aşağıda sıralanan değişik bulguların ağrının supraspinal merkezlerden kontrol edildiği noktasında birleşmektedir:

1. Beyindeki belli bazı bölgelerin uyarılması nosisepsiyonu baskımlarken, bazı



Şekil-2: Paleospinothalamik ve neospinothalamik yollar ile bunların tektum, retiküler formasyon ve periaquaduktal gri madde (PAG) ile talamusa olan uzantılarını ihtiva eden anterolateral sistem. IM, interlaminar nukleus; PO, posterior nukleus; VBC, ventrobazal kompleks. SI ve SII, primer ve sekonder duyu korteksleri⁽²⁾.



Şekil-3: Kapı kontrol teorisinin şematik izahı. Şekildeki inhibitör ara nöron spontan olarak aktiftir ve normalde projeksiyon hücrelerini duraklatarak ağrının şiddetini azaltır. Nosiseptif C lifleri ara nöronu duraklatırken, A-alfa veya A-beta lifleri uyarılmaktadır. Kalın-nosiseptif olmayan A-alfa veya A-beta liflerinin uyarılması ağrı algılanmasını azaltır. NP, projeksiyon nöronu.

bölgelerin tahribedilmesi ağrı hissini artırabilir. Uyarıldıklarında analjeziye sebep olduğu bilinen başlıca beyin bölgeleri şöyle sıralanabilir: periaquaduktal gri madde⁽²¹⁾, nukleus ruber⁽²²⁾, habenula⁽²³⁾, ventrolateral medulla⁽²⁴⁾, ponsun parabrakial bölgesi⁽²⁵⁾, lokus seruleus⁽²⁶⁾, korteks⁽²⁷⁾ ve anterior pretektal nukleus ile dorsal hipokampus⁽²⁸⁾.

2. Ağrı algılanmasını düzenleyen inisi sistemlerin tesbiti:

Ağrı algılanmasını etkileyen 4 ana inisi sistem vardır:

a. Periventriküler ve periaquaduktal gri maddede bulunan nöronlar rostroventral medullada eksitator bağlantılar yapar. Me-

dullanın bu kısmı, serotonerjik nukleus rafe magnus ile nukleus retikularis paragigantosellularisi ihtiva eder⁽¹⁾.

b. Anterior pretektal nukleusun uyarılması arka boynuzun derin tabakalarında bulunan multireseptif nöronlarda inhibisyona sebep olur⁽²⁹⁾. Anterior pretektal nukleustan omuriliğe inen direkt bir yol yoktur. Bu bölgenin omuriliğe olan etkisi muhtemelen lateral medulla ve orta beyin laretal kısımları üzerinden olmaktadır⁽³⁰⁾.

c. Rostroventral medullada bulunan nöronlar arka boynuzun I, II ve V. tabakalarındaki nöronlar ile inhibitör bağlantılar yapar. Bu tabakalar nosiseptif aferent nöronlardan giriş alır. Rostroventral medulladaki bu nöronların uyarılması arka

boynuzdaki spinotalamik yolun nöronlarında inhibisyona sebep olur. Medulla ile ponstan kaynaklanan diğer inisi lif sistemleri de arka boynuzun yüzeyel tabakalarında sonlanarak nosiseptif nöronları baskı altında tutar⁽¹⁾.

d. Arka boynuzda bulunan lokal devreler inisi sistemlerin etkisine aracılık eder.

3. Beyinde Morfin Benzeri Maddelerin Bulunması

Uyarıldıklarında analjeziye sebep olan beyin bölgelerine düşük dozda morfin veya morfin benzeri madde verilmesi analjeziye sebep olmuştur. Sistemik olarak verilen opiatlar analjezik etkiyi periferdeki nosiseptörler üzerinden değil, merkez sinir sistemindeki reseptörler üzerinden gösterir. Ayrıca, bir narkotik antagonist olan nalokson'un periaquaduktal gri maddeye verilmesi, sistemik morfinin analjezik etkisini bloklar. Bu bulgular, opiatların ağrıyı düzenleyen inisi yolları uyararak analjezi oluşturduğunu gösterir.

4. Endojen Opioid Peptidlerin ve Bunlara Ait Reseptörlerin Tesbiti

Synder ve Perl⁽³¹⁾ ile Terenius⁽³²⁾ merkez sinir sisteminde morfin ve benzeri maddelere ait reseptörlerin bulunduğunu gösterdiler. Sonra Hughes ve Kosterlitz⁽³³⁾ 1975 yılında domuz beyninden met-enkefalin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-NH₂) ve Leu-enkefalin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-NH₂) denen ve orta derecede analjezik etki gösteren iki peptid izole ettiler.

Şimdi endojen opioid peptidler **enkefalinler**⁽³³⁾ **proopiomelanokortinler** (POMC) ve **dinorfinler**⁽³⁵⁾ diye 3 familyaya ayrıl-maktadır.

Periaquaduktal gri maddede, rostroventral medullada ve omuriliğin arka boynuzunun özellikle I. ve II. tabakalarında enkefa-

lin ve dinorfin ihtiva eden nöronlara rastlanmıştır.

Opiat reseptörlerinden üçü **mu**, **delta** ve **kappa** ağrı duyusunun algılanmasıyla yakından ilgilidir. Morfin gibi alkaloidler mu reseptörünün güçlü agonistidir. Endojen enkefalinler hem mu hem de delta reseptörlerini, dinorfin ise daha çok kappa reseptörünü etkiler. Periaquaduktal gri madde ile arka boynuzun yüzeyel tabakaları mu reseptörü bakımından çok zengin olan bölgelerdendir.

Serotonin ve Norepinefrin

İnisi sistemlerde bulunan ve ağrı duyusunu etkileyen daha birçok transmitter veya modulator bulunduğu ileri sürülmektedir. Serotonin ile norepinefrin bunlardan ikisidir. Medullanın rostroventral kısmından omuriliğe inen aksonların çoğu transmitter olarak serotoninini, ponstan kaynaklananlar da norepinefrini kullanırlar. Nörotoksin veya elektrik akımı verilerek bu nöronlar tahribedilirse, sistemik olarak verilen opiatlar analjezik etki göstermezler. Omuriliğe serotonin reseptörünün antagonistleri verilirse, supraspinal bölgelere enjekte edilen morfinin analjezik etkisi azalır⁽³⁶⁾. Ayrıca, serotonin veya norepinefrin doğrudan doğruya omuriliğe verildiğinde analjezi oluşur. O halde, opiatların supraspinal analjezik etkileri, kısmen de olsa inisi monoaminerjik sistem üzerinden gerçekleşmektedir⁽¹⁾.

Ağrının algılanmasını etkileyen inisi sistemlerin morfin tarafından uyarılması sonucu bir GABA (gama-aminobutirik asit) ara nöronu inhibe olur (Normalde bu GABA nöronu inisi yolları duraklatır). Neticede, belirtilen disinhibisyon mekanizması yoluyla opiatlar inisi projeksiyon nöronları uyarır ve ağrı algılanması baskılanmış olur⁽¹⁾.

Arka Boynuzdaki Lokal Devrelerin Yapısı

Nosiseptif uyarıların periferden alınması, iletilmesi, düzenlenmesi ve MSS'ne ulaştırılmasıyla ilgili sistemin omurilik seviyesinde 3 önemli halkası vardır. Bunlar, primer duyu nöronları, omuriliğin arka boynuzundaki nöronlar ve omurilik üstü yapılardan arka boynuz akson gönderen nöronlardır (Şekil 4). Belirtilen nöron gruplarında klasik transmitterlerin yanında birçok beyin peptidinin bulunduğu ve bu peptidlerin ağrı duyusunun alınmasında ve iletilmesinde birer transmitter veya modülatör olarak görev yaptıkları sanılmaktadır^(36,37,38).

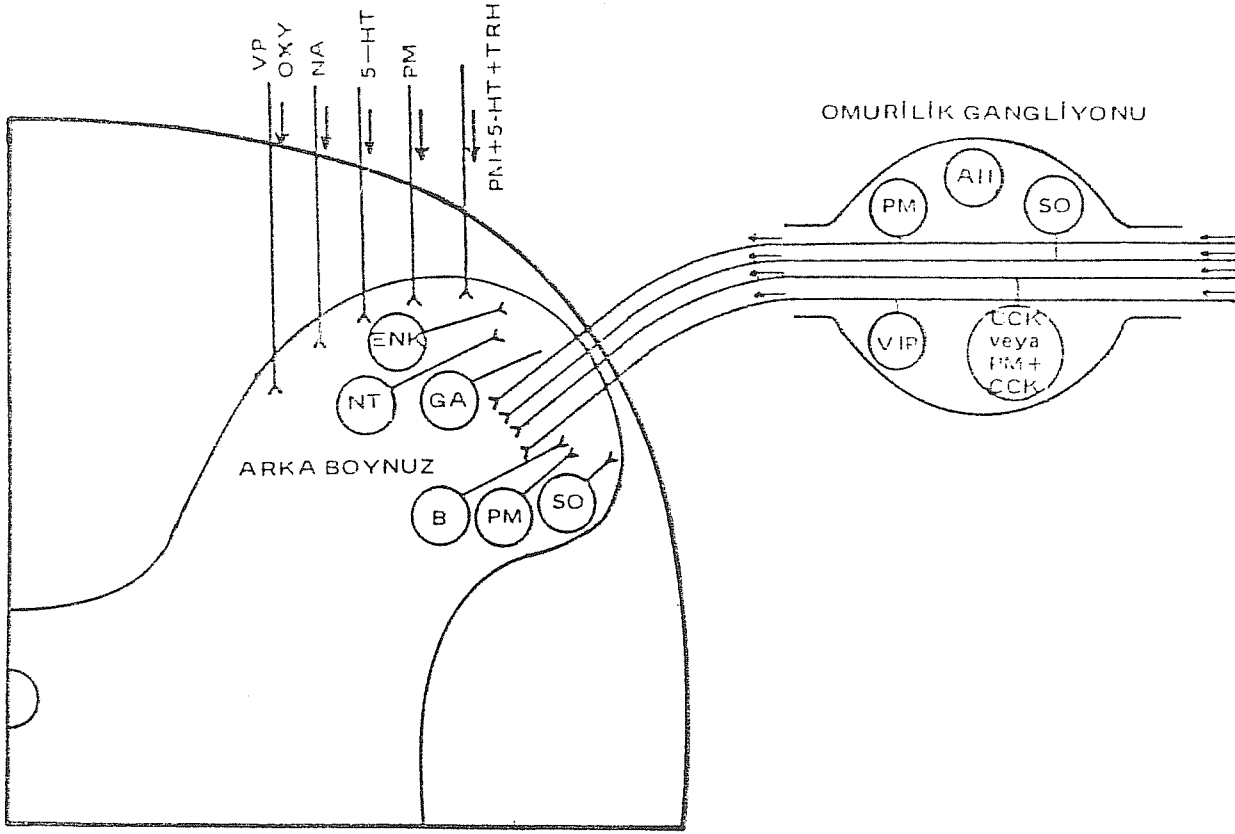
Serotonerjik, noradrenerjik ve ağrı algılanmasıyla ilgili diğer inisiyasyon aksonları (henüz iyice bilinmiyor) spinotalamik projeksiyon nöronu ile lokal enkefalinergic inhibitör nöronuyla sinaptik veya parasinaptik bağlantı yapar (Şekil 5). Böylece, inisiyasyon sistemlerinin etkisi geniş olarak enkefalinergic ara nöron üzerinden gerçekleşir. Hem nosiseptif aferentlerin uçlarında hem de postsinaptik nöronların dendritlerinde **Mu** reseptörleri bulunur. Opiatlar ve opioid peptidler primer duyu nöronlarının uçlarından glutamat ve P maddesinin salgılanmasını durdurarak nosiseptif iletiyi düzenlerler. Duyu nöronlarındaki opiat reseptörlerinin aktivasyonu duyu uçlarına Ca⁺⁺ girişini azaltarak eksitasyon transmitter salgısını baskılar. Ayrıca, opiatlar postsinaptik etki yoluyla arka boynuzdaki nosiseptif nöronların aktivitesini de azaltabilir⁽¹⁾. Özet olarak enkefalinergic ara nöronlar presinaptik, postsinaptik ve parasinaptik etkiler göstererek nosiseptif iletiyi kontrol altında tutabilir.

Ağrı ve Hiperalejide Nitrik Oksit (NO)'in Rolü

Son yıllarda NO'nun birçok canlılık

olayını etkileyen retrograd bir transmitter veya ikinci haberci olduğu ileri sürülmüştür. Nosisepsiyonun santral mekanizmalarıyla ilgili olarak NO'nun rolünden ilk defa 1991'de Moore ve ark.⁽³⁹⁾ söz ettiler. Bu araştırmacılar NO sentez inhibitörlerinin (L-NG-nitro arjinin gibi) L-arjinine duyarlı antinosiseptif bir etki gösterdiklerini buldular. Daha sonra, NO metabolizmasının inhibitörlerini intratekal, intraventriküler ve sistemik olarak veren araştırmacılar ilk bulguları doğruladılar⁽⁴⁰⁾. İnhibitörler yoluyla oluşturulan hiperaleji NMDA (N-metil-D-aspartat) antagonistleri tarafından bloklanmaktaydı.

Intratekal olarak verilen NMDA hiperalejiye sebep olmakta ve bu etki hemoglobin tarafından bloklanmaktadır. Hemoglobin NO'yu bağlayarak onu etkisiz hale getirir. Sodyum nitroprusid (SNP) gibi NO serbestleten maddeler verildiğinde uzun süreli hiperaleji oluşmuştur⁽⁴¹⁾. Ayrıca NO sentezinin duraklatılması termal hiperalejiyi önlemiştir ki bu da hiperalejinin endojen NO üretimiyle ilgili olduğunu gösterir⁽⁴²⁾. Diğer taraftan, anatomik çalışmalar substantia jelatinözada bol miktarda NO sentezinin bulunduğunu, ana kaynağın da GABA'ergic ara nöronlar olduğunu işaret etmektedir⁽⁴³⁾. Omurilik dilimlerinin NMDA'ya maruz bırakılması, omuriliğin arka boynuzunun yüzey tabakalarında selektif ve NO'ya bağımlı cGMP birikmesine sebep olmuştur⁽⁴⁴⁾. Muhtemelen ortamda artan NMDA, postsinaptik hücrelere Ca⁺⁺ girişini ve L-arjininden NO sentezini uyarmakta, NO presinaptik hücrelere geçerek cAMP sentezini artırmakta ve neticede aşırı duyarlılık gelişmektedir (Şekil 6). Periferik sinir hasarından sonra omuriliğin arka boynuzunda NO sentezinin arttığı bulunmuştur⁽⁴⁵⁾.



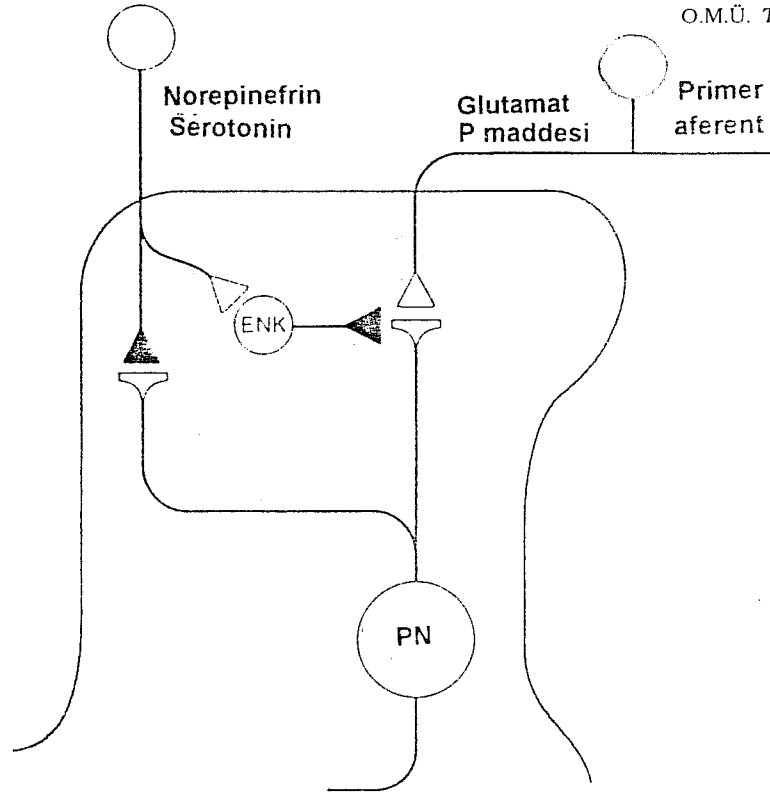
Şekil-4: Arka kök gangliyonlarındaki primer duyu nöronlarında, omuriliğin arka boynuzundaki ara nöronlarda ve inisi sistemlerde bulunan peptidler: PM, P maddesi; AII, anjiyotensin; SO, somatostatin; VIP, vazoaktif intestinal polipeptid; CCK, kolesistokinin; ENK, enkefalin; NT, nörotensin; B, bombesin; VP, vazopressin; OXY, oksitosin; 5-HT, 5-hidroksitriptamin; NA, noradrenalin; TRH, tirotropin serbestletici hormon. Purinler ile nitrik oksit (NO) gibi nosisepsiyonda rol oynadıkları yeni anlaşılan maddelere şekilde yer verilmemiştir⁽³⁸⁾.

Nosisepsiyonda Purinlerin Rolü

Adenozin ve adenozin analogları omuriliğin arka boynuzunda nosiseptif ileliyi durdurmaktadır⁽⁴⁷⁾. Adenozin ince primer aferentlerin uçlarından serbestlenerek arka boynuzdaki ekstraselüler adenozin reseptörlerini etkiler. Morfinin adenozin salgılatarak analjezik etki gösterdiğine dair deliller bulunmaktadır⁽⁴⁷⁾. Adenozin antagonisti olan metilksantinler morfinin analje-

zik etkisini azaltırlar.

Diğer taraftan, serotonin ile noradrenalinin antinosiseptif etkilerinin de adenozin üzerinden gerçekleştiğine dair deliller vardır. Bir düşünceye göre, ağrı iletimiyle ilgili olmayan kalın miyelinli liflerden ATP salgılanmakta, ATP, adenozine dönüşerek ağrı iletimini baskı altında tutmaktadır. Bu görüş mekanik uyarı ve baskının ağrıyı nasıl azalttığına da farklı bir izah getir-



Şekil-5: Omuriliğin arka boynuzunda primer aferentler ile lokal ara nöronlar ve inisiyasyon temelleri arasında var olduğu düşünülen bağlantı çeşitleri, ENK, enkefalinerjik ara nöron; PN, projeksiyon nöronu.

mektedir.

Ağrının algılanması konusuna yeni boyutlar kazandıran son çalışmalar nosisepsiyon ile ilgili yollarda, ara duraklarda ve merkezlerde görev yapan nörotransmitter ve nöromodülatör maddeler ile ilgili devrelerin henüz tam olarak bilinmediğini düşündürmektedir. Ağrı duyusunun algılanmasında rol oynayan devrelerin ve transmitter maddelerin iyice açıklanması ağrı konusundaki klinik yaklaşımları daha etkili kılacaktır.

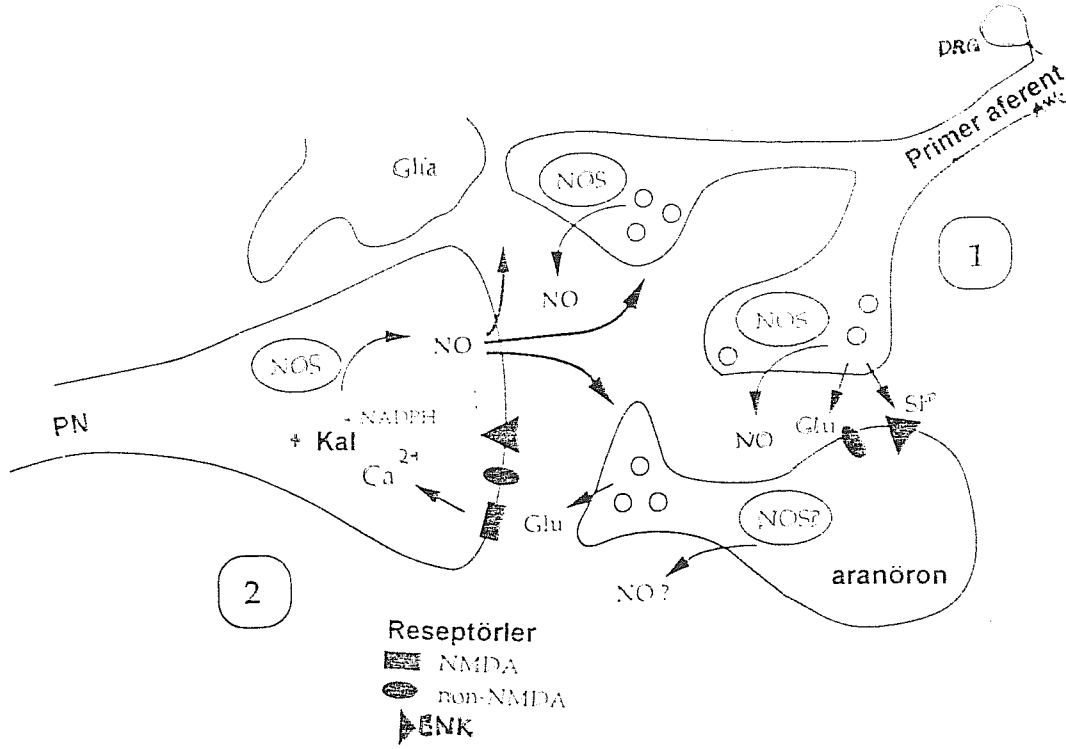
AĞRI DUYUSUNUN ALGILANMASINDA BEYİN KORTEKSİNİN ROLÜ

Bazı klinikçilere göre ağrı duyusunun algılanması beyin korteksinin değil, talamusun bir fonksiyonudur⁽⁴⁸⁾. Buna rağmen hem ağrı duyusunun ayıklanıp tanınmasında hem de ağrı iletiminin düzenlenmesinde

beyin korteksinin önemli bir role sahip olduğunu gösteren çok sayıda deneysel delil vardır⁽⁴⁹⁾.

Maymunda primer duyu korteksinin (SI) çıkarılması ağrılı termal uyarıların tanınmasında ve ayıklanmasında uzun süreli yetmezliğe sebep olmaktadır⁽⁵⁰⁾.

Nosiseptörler dokuyu zedeleyen veya zedeleme tehlikesi olan uyarıyı algılayan reseptörlerdir. Nosiseptörlerin aktiflenmesine karşı cevap veren santral nöronlar geniş duyarlılık ve yüksek eşikli hücreler diye sınıflandırılabilir. Geniş duyarlılık hücreleri hem mekanoreseptörler hem de nosiseptörler tarafından uyarılırken, yüksek eşikli nöronlar (HT) sadece nosiseptörler tarafından uyarılırlar. Bu iki tip nosiseptif nörona omurilik, beyin sapı, talamusun ventrobazal kompleksi ve beyin korteksi değil ağrılı uyarıların iletilmesi



Şekil-6: Nitrik oksidin (NO) omurilikte nosiseptif iletiye olan muhtemel etkisi. 1. ihtimal: Arka kök gangliyonlarındaki (DRG) hüçrelere NO sentezini katalizleyen enzimin (NOS) bulunması primer aferentlerde NO üretildiğini ve teşekkül eden NO'nun glutamat (Glu) ya da P maddesi (SP) gibi ortograd yönde salgılanarak etki ettiğini gösterir. 2. ihtimal: Spinal ara nöronlardan salgılanan glutamat projeksiyon nöronlarında bulunan postsinaptik glutamat reseptörlerini aktifler. Projeksiyon hüçresine giren kalsiyum NO sentezini uyarır. Meydana gelen NO kolayca membrandan çıkarak çevredeki hüçrelere ulaşır ve oralarda ikinci habercileri aktifleyerek nörotransmitter salgısını artırır. Kal, kalmodulin; PN, projeksiyon nöronu ENK, Enkefalin⁽⁴⁶⁾.

ve algılanmasıyla ilgili bütün bölgelerde rastlanmıştır⁽⁵¹⁾.

Yüksek eşikli nöronların reseptif alanları, genel olarak geniş duyarlıklı nöronlarından daha küçüktür. Onun için yüksek eşikli nöronlar uyarının şiddetini algılamaktan çok, uyarının lokalizasyonunda daha önemli bir rol yüklenebilirler. Ayrıca, yüksek eşikli nöronlar inisi sistemlerin etkisini de başlatıyor olabilirler⁽⁵¹⁾.

Nosiseptif nöronlar maymunda primer duyu korteksinin orta tabakalarında, sı-

çanda ise alt tabakalarında bulunurlar. Maymunda SI'deki nosiseptif nöronların çoğu kontralateral tarafta küçük reseptif alanlara sahiptirler. Nosiseptif nöronlar somatotopik organizasyon gösterirler ve dokunma uyarılarına cevap verenler ile karışık olarak bulunurlar. Yani, kortekste sadece nosiseptif nöronlardan ibaret kolonlar yoktur. SI'de bulunan ve daha az sayıda olan nosiseptif nöronların büyük bilateral reseptif alanları vardır. Muhtemelen bu ikinci grup ağrı duyusunun ayıklanıp algılanmasında rol oynamaz. Bu hüçrelerin

korteksin uyarılmasında rol oynadıkları sanılmaktadır. Geniş duyarlıklı nöronlar ağrılı termal uyarıların şiddetinde meydana gelen değişikliklerin algılanmasıyla görevlidirler^(50,51).

Maymunda SI bölgesine ilaveten alan 7b'de de nosiseptif nöronların varlığı gösterilmiştir. Ağrının algılanmasında bu nöronların görevi iyice anlaşılmamıştır, fakat bilinen cevap özellikleri onların ağrı duyusunun ayıklanıp algılanmasıyla ilgili olmadıklarını düşündürmektedir⁽⁵²⁾.

Beyin korteksinin duyu-motor bölgeleri; ağrı dahil diğer çıkıcı duyu yollarını etkilemekte ve duyu naklini düzenlemektedir. Anestezili maymunlarda SI alanı uyarılınca spinotalamik nöronlarda inhibisyon görülmekte, fakat motor korteksin uyarılması aynı nöronlarda eksitasyona veya eksitasyonu takibeden inhibisyona sebep olmaktadır. Uyanık hayvanlarda ağrı yolunun çıkıcı hücreleri davranış şekline göre deşarj biçimlerini değiştirirler, yani nosiseptif cevap davranış biçimine bağlı olur ki muhtemelen bunun temelinde beyin korteksinin düzenleyici etkisi vardır^(50,53).

Son PET ve MRI çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre ağrılı termal uyarılar insanda beyin korteksinin anterior singulat, SII ve SI bölgelerinde aktivite artışına sebep olmaktadır^(54,55,56). Limbik sistemin bir parçası olan singulat korteks ağrılı uyarılara karşı emosyonel reaksiyonların düzenlenmesinden sorumlu olabilir⁽⁵⁵⁾. Beyin korteksinden kaynaklanan inisi sistemler ağrı duyusunun iletilip algılanmasında düzenleyici rol oynar, yani hem azaltıcı hem de artırıcı gibi davranırlar.

KAYNAKLAR

1. Jessell TM, Kelly DD. Pain and analgesia, In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell

TM (eds.) Principles of Neuro Science (3 ed) 1991; 385-399.

2. Brown AC. Pain and itch. In Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher A, Steiner R, (eds). Textbook of Physiology (21st ed). Vol. 1. London, W.B. Saunders, 1989; 346-364.
3. Collins WF, Nulsen FE, Randt CT. Relation of peripheral nerve fiber size and sensation in man, Arch Neurol 1960; 3: 381-385.
4. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain, Anesthesiology 1988; 68: 571-590.
5. Perl ER. Characterization of nociceptors and their activation of neurons in the superficial dorsal horn: first steps for the sensation of pain. Adv.Pain.Res. Ther 1984; 6: 23-51.
6. Georgopoulos AP. Functional properties of primary afferent units probably related to pain mechanisms in primate glabrous skin. J. Neurophysiol 1976; 39: 71-83.
7. LaMotte RH, Campbell JN. Comparison of responses of warm and nociceptive C-fiber afferent in monkey with human judgments of thermal pain. J.Neurophysiol 1978; 41: 509-528.
8. Kumazawa T, Perl ER. Primate cutaneous sensory units with unmyelinated (C) afferent fibers. J. Neurophysiol. 1977; 40: 1325-1338.
9. Fitzgerald M, Lynn B. The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repeated heating. J.Physiol. 1977; 265: 549-563.
10. Coggeshall RE, Hong KAP, Langford LA, et al. Discharge characteristics of fine medial articular afferents at rest and during passive movement of inflamed knee joints. Brain Res. 1983; 272:

- 185-188.
11. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci.* 1990; 13: 88-92.
 12. Mendell LM. Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. *Exp. Neurol.* 1966; 16: 316-332.
 13. Ruda MA, Bennett GJ, and Dubner R. Neurochemistry and neural circuitry in the dorsal horn. *Prog. Brain Res.* 1986; 66: 219-268.
 14. Hökfelt T, Kellert JO, Nilsson G, et al. Substance P. localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science* 1975; 190: 889-890.
 15. Yaksh TL, and Noueihed R. The physiology and pharmacology of spinal opiates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985; 25: 433-462.
 16. Fitzgerald M. Capsaicin and sensory neurons - a review. *Pain* 1983; 15: 109-130.
 17. Willis WD. *The Pain system: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System* Basel, Karger, 1985.
 18. Sessle B. The neurophysiology of facial and dental pain: present knowledge, future directions. *J Dent Res* 1987; 66: 962-981.
 19. Noordenbos W. *Pain* Amsterdam, Elsevier 1959; 1-182.
 20. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150, 971-979.
 21. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969; 164: 444-445.
 22. Gray BG, and Dostrvsky JO. Red nucleus modulation of somatosensory responses of cat spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Res* 1984; 311: 171-175.
 23. Benabid AL, and Mahieux G. Electrical stimulation of the rat habenular complex induces a naloxone reversible analgesia. *Soc Neurosci Abst* 1984; 10: 102.
 24. Sandkuhler J, and Gebhart GF. Characterization of inhibition of a spinal nociceptive reflex by stimulation medially and laterally in the midbrain and medulla in the pentobarbital anaesthetised rat. *Brain Res* 1984; 305: 67-76.
 25. Desalles AF, Katayama Y, Becker MP, et al. Pain suppression induced by electrical stimulation of the pontine parabrachial region. *J Neurosurg* 1985; 62: 397-407.
 26. Segal M, and Sandberg D. Analgesia produced by electrical stimulation of catecholamine nuclei in the rat brain. *Brain Res* 1977; 123: 369-372.
 27. Hardy SG. Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Res* 1985; 339: 281-284.
 28. Prado WA, and Roberts MHT. An assessment of the antinociceptive and aversive effects of stimulating identified sites in the rat brain. *Brain Res* 1985; 340: 219-228.
 29. Rees H, and Roberts MHT. The anterior pretectal nucleus: a proposed role in sensory processing. *Pain* 1993; 53: 121-135.
 30. Terenzi MG, Guimaraes FS, and Prado WA. Antinociception induced by stimulation of the habenular complex of the rat. *Brain Res* 1990; 524: 213-218.
 31. Pert CB, and Synder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 79: 1011-1014.
 32. Terenius L. Stereospecific interaction

- between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 32: 317-320.
33. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 238: 577-579.
 34. Akil H, Watson SJ, Young E, et al. Endogenous opioids: Biology and function. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 223-255.
 35. Goldstein A, Techibana S, Lowney LI, et al. Dynorphin (1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc Natl Acad* 1979; 76: 6666-6670.
 36. Jessel TM. Neurotransmitters and CNS disease, pain. *Lancet* 1982; 2: 1084-1088.
 37. Krieger DT. Brain peptides, what, where, and why? *Science* 1983; 222: 975-985.
 38. Marangoz, C. Biyoloji, nöroloji ve psikiyatriye beyin peptidleri. *Doğa Tr J of Med Sci* 1985; 9: 321-348.
 39. More PK, Oluyomi AO, Babbedge RC, et al. L-NG-nitro arginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 198-202.
 40. Meller ST, and Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993; 52: 127-136.
 41. Kitto KF, Haley JE, and Wilcox GL. Involvement of nitric oxide in spinally mediated hyperalgesia in the mouse. *Neurosci Lett* 1992; 148: 1-5.
 42. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, et al. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience* 1992; 50: 7-10.
 43. Valtchanoff JG, Weinberg RJ, Rustioni A, et al. Nitric oxide synthase and GABA colocalize in lamina II of rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1992; 48: 6-10.
 44. Garthwaite J. Nitric oxide signalling in the nervous system. *Seminars in the Neurosciences* 1993; 15: 171-180.
 45. Solodkin A, Traud RJ, Gebhart GF. Unilateral hindpaw inflammation produces a bilateral increase in NADPH-diaphorase histochemical staining in the rat lumbar spinal cord. *Neuroscience* 1992; 51: 495-499.
 46. Malmberg AB, and Yaksh TL. Spinal nitric oxide synthesis inhibition blocks NMDA-induced thermal hyperalgesia and produces antinociception in the formalin test in rats. *Pain* 1993; 54: 291-300.
 47. Sawynok J, and Sweeney MI. The role of purines in nociception. *Neuroscience* 1989; 32: 557-569.
 48. Penfield W, and Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.
 49. Perl ER. Is pain a specific sensation? *J Psychiatr Res* 1971; 8: 273-287.
 50. Kenshalo DR, Jr Anton F, and Dubner R. The detection and perceived intensity of noxious thermal stimuli in monkey and man. *J Neurophysiol* 1989; 62: 429-436.
 51. Kenshalo DR, Jr and Isensee O. Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1983; 50: 1479-1496.
 52. Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, et al. Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkey. *Brain Res* 1989; 484: 314-324.

53. Yezienski RP, Gerhart KD, Schrock BJ, et al. A further examination of effects of cortical stimulation on primate spinothalamic tract cells. *J Neurophysiol* 1983; 49: 424-441.
54. Reiman EM, Fusselman MJ, Fox PF, et al. Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. *Science* 1989; 1071-1074.
55. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991; 251: 1355-1357.
56. Roland P. Cortical representation of pain. *Trends Neurosci* 1992; 15: 3-5.

