

Molekylære mekanismer ved akutte og kroniske smerter

Sammendrag

Bakgrunn. Smerte er en livsviktig sans, som i noen tilfeller kan forandre karakter og medføre en langvarig, uhensiktsmessig og invalidiserende tilstand som er vanskelig å behandle. Den nevrobiologiske forståelsen av hvordan smertesansen fungerer ved normale og patologiske tilstander har økt sterkt de siste tiår, mye på grunn av forbedrede analyseteknikker.

Materiale og metode. Vi har gått igjennom tilgjengelig litteratur som omhandler de molekylære transduksjonsmekanismene i nociseptorene og molekylære og cellulære mekanismer for prosessering av smertestimuli i ryggmargen.

Funn og fortolkning. Studier av mekanismene for hvordan sensoriske nevroner kan initiere hyperalgesi (overfølsomhet for smerte) og allodyni (berøringsutløst smerte) har avdekket mange prinsipper. Mangfoldet av molekylære nøkkelpillere ved normale og patologiske smertetilstander viser hvor sofistikert smertesansen er. En overflod av angrepspunkter for nye analgetika og behandlingsteknikker er avdekket.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 2340

Lars Jørgen Rygh

lars.jorgen.rygh@biomed.uib.no

Kjell Hole

Arne Tjølsen

Institutt for biomedisin
Seksjon for fysiologi
Universitetet i Bergen
Jonas Lies vei 91
5009 Bergen

De perifere sensoriske nevronene som registrerer smertefulle stimuli (nociseptorene) og deres forbindelser i ryggmargen er blitt nøye studert de siste tiår. I denne artikkelen vil vi beskrive nye molekyler og cellulære mekanismer som medvirker ved normal og patofysiologisk smerte. Patofysiologisk smerte kan forårsakes av nerve- eller vevsskade, og gir hyperalgesi og allodyni (fig 1). Vi omtaler hendelser i nociseptorene og ved nociseptive synapser i ryggmargen og fremhever interessante angrepspunkter for nye analgetika (1).

Hensiktsmessig og uhensiktsmessig smerte

Akutt nocisepsjon er grunnlaget for vår evne til å oppdage og reagere på potensielt vevsødeleggende stimuli. Det å kunne reagere på og fjerne seg fra potensielt skadelige omgivelser er en generell egenskap hos alle dyr (2). Etter en vevsskade vil stimuli som normalt er lite smertefulle kunne utløse intense smerter. Denne hypersensitiviteten for stimulering av skadet og omkringliggende, uskadet vev betegnes som henholdsvis primær og sekundær hyperalgesi. I tillegg kan stimulering som normalt ikke er smertefull, utløse smertefulle sensasjoner. Dette kalles allodyni (fig 1).

Primær hyperalgesi i skadet vev skyldes sensitivisering av nociseptorene som innerverer området (perifer sensitivisering), mens sekundær hyperalgesi i tilstøtende vev skyldes sensitivisering i ryggmargen (sentral sensitivisering). Allodyni blir på samme måte betraktet som et resultat av både perifer (i skadet område) og sentral sensitivisering (i uskadet område). Utviklingen av hyperalgesi og allodyni etter en skade er hensiktsmessig og gjør oss mer oppmerksom på den skadede delen av kroppen, slik at vi holder denne i ro til den er frisk. I de fleste tilfeller vil allodynien og hyperalgesien forsvinne når vevsskaden er tilhelet, men noen vil få en uhensiktsmessig vedvarende

hyperalgesi og/eller allodyni selv etter at den opprinnelige skaden er leget.

Under eksperimentelle forhold kan allodyni observeres hos mennesker i og omkring et område hvor afferente nevroner er blitt stimulert kjemisk eller elektrisk (3). Allodyni er mest uttalt etter nerveskade, og er ofte langvarig, intermitterende og responderer lite på analgetika. Det er vanskelig å forklare mekanisk hyperalgesi i områder utenfor det skadede området (sekundær hyperalgesi) bare med forandret sensitivitet i perifere reseptorer. En undersøkelse støtter antakelsen om at et nociseptivt stimulus kan gi forandringer i den sentrale prosesseringen av afferent informasjon, som igjen kan lede til hyperalgesi og allodyni (3).

Humane studier tyder på at et utløsende nociseptivt stimulus er tilstrekkelig til å forårsake langvarige sentrale forandringer som varer i timer og gir sekundær hyperalgesi. Videre opptrer allodynisk smerte ved stimulering av lavterskel mekanoreseptorer, og man har tenkt seg at pågående aktivitet i perifere nociseptive fibrer er nødvendig for å vedlikeholde en sentral allodynisk tilstand (4).

Temperatur

Store fremskritt er blitt gjort når det gjelder forståelse av transduksjonsmekanismene i nociseptorene. Ionekanalen som er best studert, er reseptoren for smertefull varme (43–53 °C) og capsaicin, (ikke-selektiv kationkanal i plasmamembranen, TRPV1) (5). Ved vevsskade og inflammasjon skjer sensitivisering av nociseptorene raskt og gir perifer sensitivisering. TRPV1 kan få økt følsomhet for temperatur ved en direkte interaksjon med ekstracellulære protoner (H⁺) og lipidmetabolitter som anandamid. TRPV1-aktiviteten ser også ut til å kunne økes ved at endogene substanser som nerveveksfaktor og bradykinin bindes til sine respektive reseptorer i nociseptormembranen og stimule-

! Hovedbudskap

- Det er et mangfold av molekylære mekanismer ved normale og patologiske smertetilstander
- Dette gir utfordringer til basalforskning og klinikk
- Mulighetene er store for forskning på nye analgetika og behandlingsteknikker

rer fosfolipase C-signalveier. Dette vil igjen kunne føre til hydrolyse av lipider i plasmamembranen og påfølgende stimulering av proteinkinase C (fig 2) (6).

Den eksakte molekylære mekanismen for hvordan TRPV1 blir sensitivisert av endogene hyperalgetiske signaler som for eksempel nervevektfaktor (7) utskilt fra lokalmiljøet ved skade, er omdiskutert (8–11). TRPV1 er absolutt nødvendig for nervevektfaktoravhengig termisk hyperalgesi (11). Dette bekrefter at sensitivisering av perifere nociceptorer for varme ved inflammasjon er hovedmekanismen for hyperalgesi overfor varme. Videre har to forskningsgrupper identifisert et annet medlem av TRP-familien av ionekanaler som reagerer på kalde temperaturer og på mentol (12, 13).

Mekanotransduksjon

Det er mindre kjent hvordan nociceptorene reagerer på mekaniske stimuli. Den eneste ionekanal som er vist å være nødvendig for normal mekanisk sensibilitet hos virveldyr kalles DRASIC (14). Genetisk screening av fluer og makk tyder på at mekanotransduksjon er en prosess som krever flere interagerende proteiner, inklusive ekstracellulære matriks (15, 16).

Smerter utløst av lette, strykende bevegelser ved allodynitilstander er oftest blitt forklart med aktivering av tykke myeliniserte A β -fiber-mekanoreseptorer. En annen gruppe av mekanoreseptorer, D-hår-reseptorene, har tynde myeliniserte aksoner som kan formidle stryking. Disse nevronene karakteriseres ved at de uttrykker et gen for en spenningsstyrt T-type kalsiumkanal, CaV3.2, og blokkering av denne kanalen kan selektivt redusere D-hårenes respons på mekaniske stimuli (17). I tillegg til å ha markører for disse mekanoreseptorene, kan denne og andre T-type kalsiumkanaler være mål for nye analgetika mot nevropatisk eller visceral smerte (18, 19).

Selektive ionekanaler på nociceptorene

Flere ionekanaler er så å si kun uttrykt på nociceptive sensoriske nevroner, og blir derfor sett på som interessante angrepspunkter for nye analgetika. Et eksempel er en tetrodotoxinresistent spenningsstyrt natriumkanal NaV1.8 (20). Denne ionekanal kan også sensitiviseres lokalt og øke nociceptorens eksitabilitet ved vevsskade og inflammasjon. Dette kan skje ved at prostaglandiner og andre inflammatoriske produkter aktiverer adenylsyklase gjennom G $_s$ -koblede reseptorer. Dette foregår delvis via en syklisk adenosinmonofosfat- og proteinkinase A-avhengig fosforylering av NaV1.8 (fig 2). Andre studier tyder på at denne NaV1.8-kanalen kan spille en avgjørende rolle for spontan aktivitet i skadede og uskadede nervefibrer i modeller for nevropatisk smerte (21, 22). Spontan aktivitet i A-fibrer og muligens også i C-fibrer (21, 23) er sannsyn-

ligvis avgjørende for å vedlikeholde visse sentrale hypereksitabilitetstilstander. Imidlertid er det antakelig ikke nok bare å danne flere og/eller sensitivisere natriumkanaler for å generere spontan aktivitet i en skadet nerve. Et redusert antall og/eller svekket funksjon av noen typer kaliumkanaler er sannsynligvis også nødvendig (24).

Sentral sensitivisering

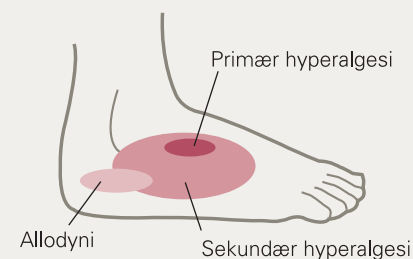
Sentral plastisitet etter nociceptive impulser spiller en viktig rolle for utvikling av kronisitet i smertesystemene (25). Ved en nerveskade foregår en betydelig reorganisering i dorsalhornet i ryggmargen (26). Woolf og medarbeidere (27) postulerte at knoppsskyting av tykke myeliniserte lavterskelafferenter til nociceptive områder i ryggmargen kunne forklare allodyni etter nerveskade. Imidlertid har en rekke nyere studier sådd tvil om knoppsskytingen forekommer etter nerveskade (28–30). En studie som benytter en in vitro-modell i et preparat fra mus har vist at en subpopulasjon av myeliniserte nociceptorer med lavere mekanisk terskel også normalt ender i den nociceptive substansia gelatinosa (lamina II) i tillegg til i andre lamina i ryggmargens bakhorn (31). Det er derfor mulig at anatomisk plastisitet i denne nylig oppdagede subpopulasjonen kan være årsak til plastisitet i lamina II etter aktivering av nociceptorer.

Sentral sensitivisering involverer både neurokinin 1- og NMDA-reseptorer (25, 32), og nyere undersøkelser har gitt flere detaljer om de cellulære mekanismene for sensitivisering i bakhornet (fig 3). Flere grupper har fokusert på elektrofysiologisk karakterisering av superfisielle og dype bakhornsnevroner både i intakte dyr (33–35) og i ryggmargsskiver (19, 36–38). Responsen til konvergente nevroner (såkalte WDR (Wide Dynamic Range)-celler som reagerer både på klyp og berøring) i dype deler av bakhornet kunne økes i mange timer etter kortvarig, men høyfrekvent stimulering av perifere C-fibrer (39). Både induksjon og vedlikehold av denne langtidspotensieringen av responsen er NMDA-reseptoravhengig (33, 34).

Liknende høyfrekvent stimulering av C-fibrer induserer NMDA-reseptoravhengig langtidspotensiering spesifikt i lamina I-projeksjonsnevroner som responderer på substans P (19). Denne plastisiteten samsvarer med økt intracellulær konsentrasjon av kalsium. Kraftig, naturlig (ikke-elektrisk) stimulering kan også indusere liknende langvarig økning av responsene til dype WDR-celler i intakte dyr (40). Videre er det nylig vist at høyfrekvent kutan C-fiberstimulering gjort på mennesker kan indusere langvarige perseptuelle forandringer forenlig med hyperalgesi (41).

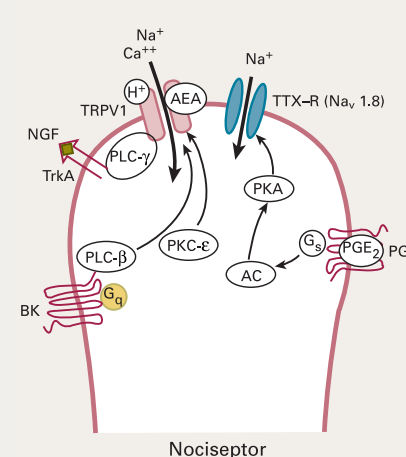
Forandringer i synaptisk inhibisjon innad i bakhornet etter nerveskade eller aktivering av nociceptorene har opptatt mange i den senere tid (36, 38). Ahmadi og medarbeidere (38) beskriver et interessant fenomen hvor glysin

Figur 1



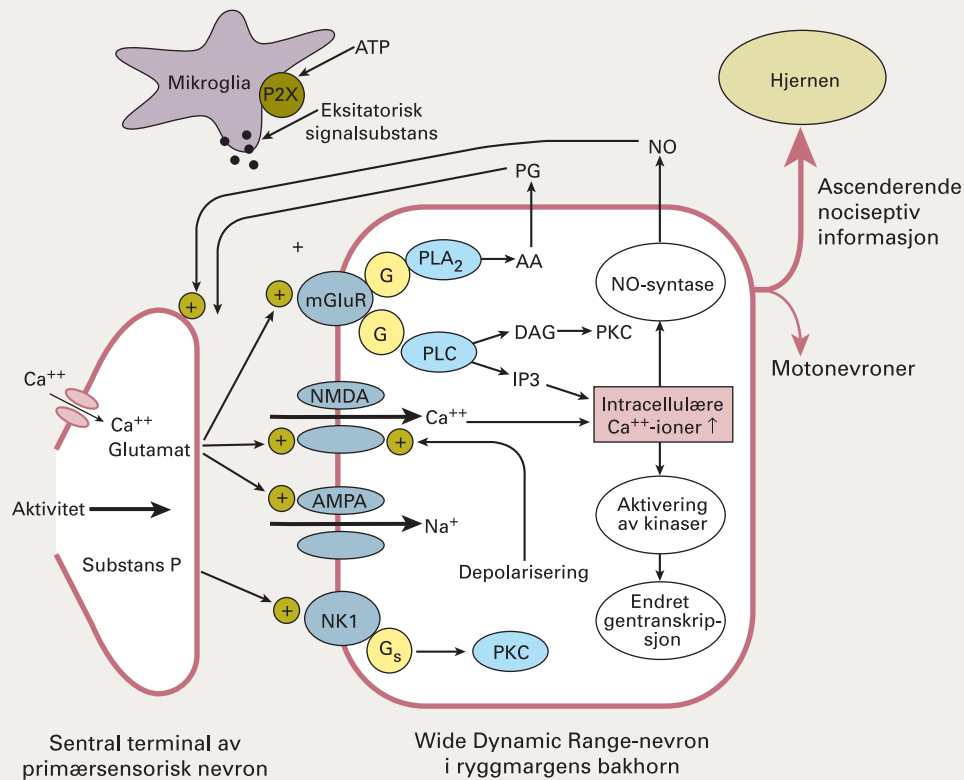
Ved vevsskade vil stimulering av nociceptorene i dette området gi økt smerte (primær hyperalgesi). Videre vil stimulering av nociceptorene i uskadet vev i tilstøtende områder kunne utløse en økt smerterespons (sekundær hyperalgesi). Smertefulle sensasjoner utløst av normalt ikke-smertefulle stimuli som stryk og annen berøring betegnes som allodyni. Allodyni i uskadet vev og sekundær hyperalgesi skyldes sentral sensitivisering. Primær hyperalgesi skyldes sensitivisering av nociceptorene (perifer sensitivisering)

Figur 2



Når nociceptorer utsettes for substanser som frisettes ved inflammasjon, endres eksitabiliteten gjennom en rekke intracellulære mekanismer. Figuren viser modulering av vanilloid-reseptorer TRPV1 og spenningsstyrte Na-kanaler (NaV1.8). Responsen til TRPV1 på varme kan økes ved direkte påvirkning på kanalen av H $^+$ -ioner eller lipidmetabolitter, slik som anandamid (AEA). TRPV1-aktiviteten kan også økes av f.eks. NGF og bradykinin, som binder til egne reseptorer (hhv. TrkA og BK) og stimulerer fosfolipase C (PLC). Dette fører igjen til hydrolyse av lipider i plasmamembranen og stimulering av proteinkinase C-isoformer, slik som PKC- ϵ . Prostaglandiner (PGE $_2$) og andre inflammasjonsprodukter som aktiverer adenylsyklase (AC) gjennom G $_s$ -koblede reseptorer øker også eksitabiliteten. Dette skjer delvis gjennom en syklisk AMP-avhengig proteinkinase (PKA)-avhengig fosforylering av NaV1.8

Figur 3



Noen av faktorene som regulerer eksitasjonen av nevroner i ryggmargens bakre horn. Åpning av kalsiumkanaler presynaptisk utløser frisetting av glutamat og peptider, som virker på forskjellige reseptorer postsynaptisk. Glutamat virker på AMPA-reseptorene og gir rask depolarisering, og reduserer Mg-blokaden av NMDA-reseptorene. Aktivisering av NMDA-reseptorene gir en mer langvarig depolarisering, og aktivisering av mGluR-metabotrope reseptorer og peptidreseptorer (f.eks. neurokininreseptorer, NK1) øker eksitabiliteten ytterligere. Postsynaptisk får vi aktivisering av proteinkinaser, mobilisering av intracellulært Ca^{++} og induksjon av tidlige gener. Nitrogenoksid (NO) og prostaglandiner (PG) virker tilbake på presynaptisk terminal, og dette gir en ytterligere økning av synaptisk overføring. Etter nerveskade kan mikroglia celler stimuleres av ATP via $P2X_4$ -reseptorer til en hyperaktiv fenotype som sannsynligvis skiller ut en hittil uidentifisert eksitatorisk signalsubstans

frigjort fra synapser som i utgangspunktet er inhibitoriske, kan «renne over» og potensierte NMDA-reseptormediert neurotransmisjon ved binding til et ikke-mettet glysinbindingssete på NMDA-reseptoren. Vedlikeholdet av sentral sensitivisering avhenger av NMDA-reseptoraktivering (25), og under slike forhold kan økt mengde frigjort glysin ha en paradoksal eksitatorisk effekt. Inhibering av glysinfrigjøring ved å benytte substanser som nocistatin kan redusere NMDA-reseptoraktivering uten de medfølgende motoriske bivirkninger som er observert ved bruk av NMDA-reseptorantagonister.

Allodyni

Balansen mellom eksitatorisk og inhibitorisk tilførsel i bakhornet forandres etter nerveskade. Aniongradienten i lamina I-nevroner endres etter perifer nerveskade (36). Kalium/klorid-kotransportere blir nedregulert i postsynaptiske lamina I-nevroner ved nerveskade, og den påfølgende økningen i intracellulær kloridkonsentrasjon medfører at GABA- og glysintilførsel fra internevroner som vanligvis er inhiberende, i stedet fører til depolarisering. Blokkering in vivo eller «knockdown» av en kalium/klorid-ko-transporter reverserer allodynisk atferd

hos rotter, noe som tyder på at dette er et relevant molekylært angrepspunkt for analgetika mot nevropatiske smerter.

Aktivisering av både astrocytter og mikroglia er blitt observert i bakhornet etter nerveskade (42). Sannsynligvis er mikroglia involvert ved taktill allodyni (43). Nerveskade, men ikke perifer inflammasjon, gjør at mikroglia forandrer fenotype fra en hvilestilstand til å uttrykke flere purinreseptorer (aktiveres av ATP) av typen $P2X_4$. Videre induseres allodyni hos naive dyr ved å injisere mikroglia celler som er stimulert med ATP intratekalt, mens injeksjon av ikke-stimulerte mikroglia var uten effekt. Det ser derfor ut til at stimulering av $P2X_4$ -purinreseptorene på spinale mikroglia celler fører til frigjøring av et signalmolekyl som øker forandringene i synaptisk transmisjon som gir allodyni i ryggmargen (fig 3).

NMDA-reseptoren

NMDA-reseptorenes rolle i sentral sensitivisering er blitt synliggjort flere ganger de siste årene, i arbeider som viser enten nye modulatorer eller komponenter i NMDA-reseptorkomplekset som er involvert i smerte. Stimulering av tyrosinkinasereseptoren EphB i bakhornet kan gi hyperalgesi gjen-

nom aktivisering av NMDA-reseptorer (44). I tillegg gir genetisk ablasjon av de to proteinene PSD95 og PSD93 i den tetteste delen av postsynapsen (post synaptic density) redusert smerteatferd hos mus (45, 46).

Mange har studert lamina I-projeksjonsnevroner den senere tid, men det er fortsatt generell aksept for at de dype WDR-nevronene sannsynligvis, i hvert fall hos primater, utgjør den viktigste projeksjonen av nociseptive celler fra ryggmargens bakhorn til hjernen, inklusive thalamus og retikulærsubstansen (32, 47, 48). I en studie ble det sett på hvordan de indre membranegenskapene til disse nevronene kan ligge bak styring av sensorisk informasjon i ryggmargen (37). Nevroner i den dype delen av ryggmargens bakhorn uttrykker en nociseptivspesifikk og NMDA-reseptoravhengig kortvarig plastisitet. Selv om denne plastisiteten er avhengig av NMDA-reseptoraktivisering, har det vært foreslått at den også er avhengig av generering av såkalte platåpotensialer i disse cellene (49). Forekomsten av slike platåpotensialer er tidligere vist å være relativt lav. Nå er det imidlertid nylig funnet at balansen i aktivitet mellom eksitatoriske metabotrope glutamatreseptorer og inhibitoriske metabotrope $GABA_B$ -reseptorer i dype bakhorns-

nevroner bestemmer graden av platåpotensial og på den måten grunnleggende påvirker «input-output»-egenskapene i cellen. Ved basale forhold dominerer inhibisjon, og de fleste celler viser et tonisk, langsomt adapterende fyringsmønster. Forfatterne spekulerer i om et skift til platåtilstanden bidrar til sentral sensitivisering og har en rolle i allostadi, siden WDR-projeksjonsnevroner integrerer både ikke-smertefulle og smertefulle impulser.

Konklusjon

Moderne smerteforskere forsøker å avdekke molekylær og cellulær kompleksitet både i transduksjonsmekanismene og i hvordan smertesignalene prosesseres sentralt. Mangfoldet av nye smertemolekyler gir et betydelig håp for smerteklinikerne i form av angrepspunkter for nye analgetika, men det er fortsatt mange sorte hull i forståelsen av normal smerteledning og ikke minst i forståelsen av hvordan kroniske smerter oppstår og vedlikeholdes.

Manuskriptet ble godkjent 7.4. 2005.

Oppgitte interessekonflikter: Lars Jørgen Rygh holdt i 2003 og 2004 foredrag for nevrologer og andre leger som er blitt honorert av legemiddelfirmaet GlaxoSmithKline. Kjell Hole og Arne Tjølsen har ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Rygh LJ, Fagerlund TH, Svendsen F. Fremtidig smertebehandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 1917–22.
- Kavaliers M. Evolutionary and comparative aspects of nociception. Brain Res Bull 1988; 21: 923–31.
- Klede M, Handwerker HO, Schmelz M. Central origin of secondary mechanical hyperalgesia. J Neurophysiol 2003; 90: 353–9.
- Koltzenburg M, Lundberg LE, Torebjørk HE. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. Pain 1992; 51: 207–19.
- Jordt SE, McKemy DD, Julius D. Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation. Curr Opin Neurobiol 2003; 13: 487–92.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Nature 2001; 413: 203–10.
- Lewin GR, Rueff A, Mendell LM. Peripheral and central mechanisms of NGF-induced hyperalgesia. Eur J Neurosci 1994; 6: 1903–12.
- Bonnington JK, McNaughton PA. Signalling pathways involved in the sensitisation of mouse nociceptive neurones by nerve growth factor. J Physiol 2003; 551: 433–46.
- Galoyan SM, Petruska JC, Mendell LM. Mechanisms of sensitization of the response of single dorsal root ganglion cells from adult rat to noxious heat. Eur J Neurosci 2003; 18: 535–41.
- Prescott ED, Julius D. A modular PIP2 binding site as a determinant of capsaicin receptor sensitivity. Science 2003; 300: 1284–8.
- Chuang HH, Prescott ED, Kong H et al. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns(4,5)P2-mediated inhibition. Nature 2001; 411: 957–62.
- McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. Nature 2002; 416: 52–8.
- Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. Cell 2002; 108: 705–15.
- Price MP, McIlwrath SL, Xie J et al. The DRASIC cation channel contributes to the detection of cutaneous touch and acid stimuli in mice. Neuron 2001; 32: 1071–83.
- Chung YD, Zhu J, Han Y et al. NompA encodes a PNS-specific, ZP domain protein required to connect mechanosensory dendrites to sensory structures. Neuron 2001; 29: 415–28.
- Ernstrom GG, Chalfie M. Genetics of sensory mechanotransduction. Annu Rev Genet 2002; 36: 411–53.
- Shin JB, Martinez-Salgado C, Heppenstall PA et al. A T-type calcium channel required for normal function of a mammalian mechanoreceptor. Nat Neurosci 2003; 6: 724–30.
- Kim D, Park D, Choi S et al. Thalamic control of visceral nociception mediated by T-type Ca²⁺ channels. Science 2003; 302: 117–9.
- Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R et al. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. Science 2003; 299: 1237–40.
- Akopian AN, Souslova V, England S et al. The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. Nat Neurosci 1999; 2: 541–8.
- Roza C, Laird JM, Souslova V et al. The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J Physiol 2003; 550: 921–6.
- Gold MS, Weinreich D, Kim CS et al. Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. J Neurosci 2003; 23: 158–66.
- Wu G, Ringkamp M, Murinson BB et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. J Neurosci 2002; 22: 7746–53.
- Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci 2002; 5 (suppl): 1062–7.
- McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. Curr Opin Neurobiol 1993; 3: 602–10.
- Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD et al. Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. Nature 1987; 325: 151–3.
- Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. Nature 1992; 355: 75–8.
- Bao L, Wang HF, Cai HJ et al. Peripheral axotomy induces only very limited sprouting of coarse myelinated afferents into inner lamina II of rat spinal cord. Eur J Neurosci 2002; 16: 175–85.
- Hughes DJ, Scott DT, Todd AJ et al. Lack of evidence for sprouting of Abeta afferents into the superficial laminae of the spinal cord dorsal horn after nerve section. J Neurosci 2003; 23: 9491–9.
- Belyantseva IA, Lewin GR. Stability and plasticity of primary afferent projections following nerve regeneration and central degeneration. Eur J Neurosci 1999; 11: 457–68.
- Woodbury CJ, Koerber HR. Widespread projections from myelinated nociceptors throughout the substantia gelatinosa provide novel insights into neonatal hypersensitivity. J Neurosci 2003; 23: 601–10.
- Suzuki R, Morcuende S, Webber M et al. Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. Nat Neurosci 2002; 5: 1319–26.
- Svendsen F, Tjølsen A, Hole K. AMPA and NMDA receptor-dependent spinal LTP after nociceptive tetanic stimulation. Neuroreport 1998; 9: 1185–90.
- Svendsen F, Tjølsen A, Rygh LJ et al. Expression of long-term potentiation in single wide dynamic range neurons in the rat is sensitive to blockade of glutamate receptors. Neurosci Lett 1999; 259: 25–8.
- Seagrove LC, Suzuki R, Dickenson AH. Electrophysiological characterisations of rat lamina I dorsal horn neurones and the involvement of excitatory amino acid receptors. Pain 2004; 108: 76–87.
- Coull JA, Boudreau D, Bachand K et al. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. Nature 2003; 424: 938–42.
- Derjean D, Bertrand S, Le Masson G et al. Dynamic balance of metabotropic inputs causes dorsal horn neurons to switch functional states. Nat Neurosci 2003; 6: 274–81.
- Ahmadi S, Muth-Selbach U, Lauterbach A et al. Facilitation of spinal NMDA receptor currents by spillover of synaptically released glycine. Science 2003; 300: 2094–7.
- Svendsen F, Tjølsen A, Hole K. LTP of spinal A beta and C-fibre evoked responses after electrical sciatic nerve stimulation. Neuroreport 1997; 8: 3427–30.
- Rygh LJ, Svendsen F, Hole K et al. Natural noxious stimulation can induce long-term increase of spinal nociceptive responses. Pain 1999; 82: 305–10.
- Klein T, Magerl W, Hopf HC et al. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. J Neurosci 2004; 24: 964–71.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. Trends Neurosci 2001; 24: 450–5.
- Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. Nature 2003; 424: 778–83.
- Battaglia AA, Sehayek K, Grist J et al. EphB receptors and ephrin-B ligands regulate spinal sensory connectivity and modulate pain processing. Nat Neurosci 2003; 6: 339–40.
- Garry EM, Moss A, Delaney A et al. Neuropathic sensitization of behavioral reflexes and spinal NMDA receptor/CaM kinase II interactions are disrupted in PSD-95 mutant mice. Curr Biol 2003; 13: 321–8.
- Tao YX, Rumbaugh G, Wang GD et al. Impaired NMDA receptor-mediated postsynaptic function and blunted NMDA receptor-dependent persistent pain in mice lacking postsynaptic density-93 protein. J Neurosci 2003; 23: 6703–12.
- Price DD, Greenspan JD, Dubner R. Neurons involved in the exteroceptive function of pain. Pain 2003; 106: 215–9.
- Hunt SP, Mantyh PW. The molecular dynamics of pain control. Nat Rev Neurosci 2001; 2: 83–91.
- Morisset V, Nagy F. Plateau potential-dependent windup of the response to primary afferent stimuli in rat dorsal horn neurons. Eur J Neurosci 2000; 12: 3087–95.