

PLASTIČNOST IN BOLEČINA

PLASTICITY AND PAIN

prof. dr. Fajko F. Bajrović, dr. med.

Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana in Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Izvleček

Patološko bolečino spremlja plastičnost nociceptivnih poti in sistemov za modulacijo bolečine v perifernem in osrednjem živčevju. Bolezen lahko sproži funkcionalno in strukturno plastičnost, ki se kaže s spremembami posameznih molekul, sinaps, celične funkcije in aktivnosti nevronske mreže. V tem prispevku obravnavamo funkcionalno in strukturno plastičnost nociceptivnih poti in sistemov za modulacijo bolečine v osrednjem živčevju.

Ključne besede:

bolečina, plastičnost živčevja, nociceptivne poti, centralno živčevje

Abstract

The peripheral and central neural networks that mediate nociception and its modulation show extensive plasticity in pathological pain. Disease induced plasticity can occur at both functional and structural level and it is manifested as changes in individual molecules, synapses, cellular function and network activity. Here we review the functional and structural plasticity of the nociceptive pathways and systems for pain modulation in the central nervous system.

Key words:

pain, neuroplasticity, nociceptive pathways, central nervous system

UVOD

Mednarodno združenje za preučevanje bolečine (International Association for the Study of Pain) je leta 1986 bolečino opredelilo kot »neprijetno čutno in čustveno izkušnjo, ki je bodisi povezana z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva bodisi je na takšen način opisana« (1). Opredelitev bolečine torej poudarja njena dva vidika. Prvi, opisno-zaznavni vidik, se nanaša na prostorsko in časovno lokacijo ter fizikalno opredelitev škodljivega dražljaja. Drugi, kognitivno-afektivni vidik, pa se nanaša na izkušnjo in odnos do bolečine. Poleg tega opredelitev bolečine kaže tudi njeno dvojno značilnost: bolečino, ki je neposredno povezana s poškodbo tkiva (fiziološka bolečina), in bolečino, ki ni neposredno povezana s poškodbo tkiva (patološka bolečina). Fiziološka bolečina je vedno posledica draženja primarnih nociceptivnih nevronov, čeprav je njeno zaznavanje in doživljanje odvisno tudi od modulacije nocicepcije v bolečinski poti (2, 3). Nasprotno pa si patološke bolečine, ki vztraja tudi potem, ko se je poškodovano tkivo zacelilo, ali celo nastopi brez očitne poškodbe tkiva, ne moremo pojasniti samo z draženjem primarnih nociceptivnih nevronov, pač pa so pri njenem nastanku in vzdrževanju nujne spremembe procesiranja in uravnavanja nociceptivne aktivnosti vzdolž bolečinske poti zaradi funkcionalnih in/ali strukturnih sprememb – plastičnosti – živčevja (4-6).

BOLEČINSKA POT IN SISTEMI ZA MODULACIJO BOLEČINE

Bolečinska pot se začne z nociceptorji, perifernimi končiči primarnih nociceptivnih nevronov, ki s svojimi centralnimi aksoni tvorijo sinapse s sekundarnimi nociceptivnimi nevroni in inhibitornimi ter ekscitatornimi internevroni predvsem v Rexedovih plasteh I, II in V zadnjih rogov hrbtenjače oziroma v kavdalnem delu spinalnega trigeminalnega jedra (7). V teh sinapsah so nosilci sinaptičnega prenosa glutamat in neuropeptidi, med katerimi je najbolj raziskana substanca P (8). Sekundarni nociceptivni nevroni projicirajo aksone navzgor po neospinotalamični in paleospinotalamični progi do terciarnih nociceptivnih nevronov v ventralnih posterolateralnih oziroma ventralnih posteromedialnih in intralaminarnih jedrih talamusa (7). Terciarni nociceptivni nevroni v talamusu projicirajo v različne dele možganske skorje in posredujejo različne vidike bolečine (7). Za opisni vidik bolečine so osrednjega pomena projekcije iz ventralnih posteriolateralnih jeder talamusa v postcentralni girus primarne somatosenzorične skorje in skorjo insule (7). Za kognitivno-afektivni vidik pa so osrednjega pomena projekcije posteriornih medialnih in intralaminarnih jeder talamusa v skorjo insule, cingularnega girusa in amigdale, ki so deli limbičnega sistema (7). K aktivaciji limbičnega sistema prispeva tudi del ascendentnih projekcij (trigeminomezencefalična in spinomezencefalična proga), ki obidejo talamus in vodijo v parabrahialno jedro v mezencefalonu,

ki projicira v amigdalo (7). Pomembni neurotransmitorji v tem sistemu so serotonin, noradrenalin, neuropeptidi in acetilholin (8).

Zaznavanje in doživljanje bolečine nista neposreden odsev aktivacije primarnih nociceptivnih nevronov, temveč sta pod vplivom sistemov za modulacijo/uravnavanje bolečine v osrednjem živčevju (4, 9). Nociceptivna aktivnost se uravnava že na ravni hrbtenjače oziroma podaljšane hrbtenjače, kjer interakcija med nociceptivnimi in nenociceptivnimi aferentnimi impulzi vpliva na prevajanje nociceptivne informacije v možgane; glede na teorijo vrat nenociceptivni impulzi »zapirajo«, nociceptivni pa »odpirajo« vrata za prevajanje nociceptivne informacije (4). V tem sistemu je pomemben neurotransmitor γ -amino-maslena kislina (GABA) (8, 9). Nociceptivni impulzi v možganih še bolj učinkovito uravnavajo descendenti sistem za modulacijo bolečine, ki do nociceptivnih nevronov v zadnjem rogu hrbtenjače oziroma v kaudalnem delu spinalnega jedra trigeminalnega živca potuje po različnih progah neposredno ali posredno iz somatosenzorične skorje, limbičnega sistema in možganskega debla (9). Najbolje raziskan del descendenta sistema za modulacijo bolečine je sistem v možganskem deblu, katerega osrednja struktura je periakveduktalna sivina (PAS). Nevroni iz PAS tvorijo ekscitatorne sinapse z nevroni nucl. raphe magnus, drugih serotoninergičnih jeder v rostralni ventromedialni podaljšani hrbtenjači (RVM), nucl. locus ceruleus, ter drugih noradrenergičnih jeder v dorzolateralnem tegmentumu ponsa in podaljšani hrbtenjači (9). Del nevronov iz teh jeder tvori noradrenergične oz. serotoninergične sinapse z nevroni v zadnjem rogu hrbtenjače in v kaudalnem delu spinalnega trigeminalnega jedra, ki so inhibitorne in ekscitatorne (9). Vse omenjene strukture so povezane tudi z opioidnimi skupinami nevronov (8). Nevroni iz PAS pošiljajo tudi ascendentne projekcije v medialni talamus in orbitofrontalno skorjo, ki verjetno tudi vplivajo na prenos nociceptivnih informacij v možgane (9). Descendentni sistem za modulacijo bolečine uravnava prenos nociceptivne informacije tako, da ga bodisi zavira bodisi vzpodbuja (10). Slednje predstavlja načelno možnost za aktivacijo nociceptivnih poti, posledica katere je bolečina, tudi če niso vzdraženi periferni nociceptorji z bolečinskim dražljajem. V normalnih razmerah je aktivnost descendenta sistema za modulacijo bolečine tonična in odvisna od impulzov iz rostralnih delov možganov, predvsem iz hipotalamusa, amigdale, insularne in somatosenzorične skorje (9).

PLASTIČNOST BOLEČINSKE POTI IN SISTEMOV ZA MODULACIJO BOLEČINE

Kot smo zapisali v uvodu, patološke bolečine (hiperalgezija, nevropatska bolečina in alodinija) ne moremo pojasniti samo z draženjem primarnih nociceptivnih nevronov, pač pa so pri njenem nastanku in vzdrževanju nujne spremembe procesiranja in uravnavanja nociceptivne aktivnosti vzdolž bolečinske

poti zaradi funkcionalnih in/ali strukturnih sprememb – plastičnosti - živčevja (4, 5). Funkcionalna plastičnost obsega spremembe na molekularni ravni in na ravni posameznih sinaps, ki okrepijo sinaptični prenos v obstoječih sinapsah, strukturna plastičnost pa obsega spremembe v številu sinaps in spremembe na ravni nevronske mreže, zaradi katerih se poveča število sinaps (6). Pri patološki bolečini so poročali o funkcionalnih in strukturnih spremembah vzdolž bolečinskih poti in v sistemih za modulacijo bolečine, od primarnih nociceptivnih nevronov do nevronov v subkortikalnih in kortikalnih področjih (6, 11). K nevropatski bolečini prispevajo verjetno dolgoročno ojačenje (angl. long-term potentiation) sinaps na ravni hrbtenjače, subkortikalnih in kortikalnih struktur ter nenormalna aktivnost primarnih nociceptivnih nevronov po poškodbi (3). V nadaljevanju prispevka povzemamo najbolj raziskane dolgoročne spremembe bolečinske poti na ravni hrbtenjače, subkortikalnih in kortikalnih struktur ter sistema za descendento modulacijo bolečine. O plastičnosti na ravni primarnega nociceptivnega nevrona bralec lahko več prebere v prispevku dr. Bresjanac (3).

Plastičnost bolečinske poti na ravni hrbtenjače

Prvo relejno področje na bolečinski poti v osrednjem živčevju so zadnji rogovi hrbtenjače (7). Glavni ekscitatorni neurotransmitor v sinapsah med primarnimi in sekundarnimi nociceptivnimi nevroni je glutamat, ki v fizioloških razmerah povzroča postsinaptični odziv preko α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionatnih (AMPA) receptorjev in kainatnih receptorjev ter v manjši meri N-metil-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev (12-14). Na sinaptični nociceptivni prenos v zadnjih rogovih hrbtenjače vpliva tudi inhibitorna postsinaptična aktivnost, ki jo prek svojih receptorjev posredujejo GABA, glicin, opiodi, kanabinoidi in adozin (8, 15).

V zadnjih letih so v poskusih na genetsko spremenjenih miših z receptorji AMPA brez podenote GluR2, ki sicer preprečuje vstop kalcijevih ionov v celico, v primerjavi s kontrolno skupino ugotovili povečano nociceptivno plastičnost in akutno vnetno hiperalgezijo (16). Poleg tega so ugotovili, da se med vnetjem na periferiji v postsinaptični membrani nevronov v zadnjih rogovih hrbtenjače poveča vgradnja receptorjev AMPA (17) in poveča odstranjevanje njihovih podenot GluR2 (18). V nekaterih drugih študijah so ugotovili, da je za vstopanje kalcijevih ionov v sekundarne nociceptivne nevrone v patoloških razmerah pomembna tudi aktivacija NMDA receptorjev, ki so v fizioloških razmerah sicer neaktivni (11). Te ugotovitve kažejo, da v patoloških razmerah posredujejo vdor kalcijevih ionov v sekundarne nociceptivne nevrone tako receptorji AMPA kot tudi receptorji NMDA. Povečana koncentracija kalcijevih ionov v sekundarnih nociceptivnih nevronih naj bi z aktivacijo od kalcija odvisnih znotrajceličnih signalnih poti in posledičnih transkripcijskih, translacijskih in posttranslacijskih

sprememb ionskih kanalov pospeševala njihovo vgradnjo v postsinaptično membrano (19). Povečano število glutamatnih receptorjev v membrani sekundarnih nociceptivnih nevronov naj bi omogočalo dolgoročno olajšanje prenosa v sinapsah, kar naj bi bilo temeljni mehanizem centralne senzitivizacije bolečinske poti na ravni hrbtenjače (19).

V poskusih na miših so po poškodbi perifernega živca ali hrbtenjače ugotovili tudi selektivno propadanje GABAergičnih interneuronov (20, 21) in zmanjšano izražanje kotransporterja za kalijeve in kloridne ione (22-24), zaradi česar sta se zmanjšali GABAergična in glicinerična inhibicija. Zato bi k povečani aktivaciji sekundarnih nociceptivnih nevronov v zadnjih rogovih hrbtenjače v patoloških razmerah poleg dolgoročnega ojačenja sinaps lahko prispevala tudi dolgoročna dezinhibicija nociceptivnega sinaptičnega prenosa.

K strukturalni plastičnosti v bolečinskem sistemu naj bi na ravni hrbtenjače poleg že omenjenega propadanja glutamatergičnih interneuronov prispevala tudi aktivacija t. i. tihih sinaps (6, 11). Tihe sinapse v zadnjih rogovih hrbtenjače naj bi se aktivirale pod vplivom serotonina iz descendentnih projekcij serotonergičnih jeder (npr. nucleus dorsalis raphe). Serotonin naj bi v sekundarnih nociceptivnih nevronih z aktivacijo proteinskih kinaz povzročal rekrutacijo receptorjev AMPA (25). Aktivacija tihih sinaps med primarnimi nevroni z nizkopraznimi živčnimi vlakni A β in sekundarnimi nociceptivnimi nevroni bi lahko bila podlaga tudi za alodinijo (26).

Plastičnost bolečinske poti na ravni subkortikalnih in kortikalnih struktur

Pri filtriranju in procesiranju senzoričnih informacij na poti v možgansko skorjo imajo ključno vlogo talamična relejna jedra (27). Funkcionalne spremembe v teh jedrih, ki so pomembne za patološko bolečino, so verjetno podobne tistim na ravni hrbtenjače (6, 11). Poleg teh sprememb pa k patološki bolečini lahko prispeva tudi spremenjeno razmerje med načini proženja talamokortikalnih nevronov, fazičnim in toničnim, ki tudi sicer določa prenos senzoričnih informacij skozi oba talamusa v možgansko skorjo. Slednjo možnost podpirajo ugotovitve pri miših, da se je ob aktivaciji fosfolipaze C preko metabotropnih glutamatnih receptorjev mGluR1/mGluR5 in povečanju kalcijevih tokov T in L povečalo fazično in zmanjšalo tonično proženje talamokortikalnih nevronov, kar je spremljal zmanjšan odziv na visceralno bolečino (28).

Nedavne študije kažejo, da je za patološko bolečino pomembno tudi dolgoročno ojačenje sinaps v skorji sprednjega dela cingularne vijuge in drugih limbičnih strukturah (29, 30). Glede na te študije naj bi se ob prekomerni nociceptivni aktivnosti povečalo sproščanje glutamata v sinapsah v skorji sprednje cingularne vijuge, kjer naj bi preko receptorjev NMDA povzročil vdor kalcijevih ionov v trne dendritov.

Kalcijevi ioni naj bi se vezali na kalmodulin in aktivirali od kalcija odvisne znotrajcelične signalne poti, ki naj bi na končni stopnji povzročile fosforilacijo glutamatnih receptorjev AMPA in zato povečale njihovo občutljivost za glutamat in vgrajevanje v postsinaptično membrano. Poleg tega naj bi se povečalo izražanje genov zgodnjega odgovora, ki naj bi sprožili dodatne funkcionalne in strukturne spremembe v nevronskih mrežah. Podobno naj bi bil povečan glutamatergični sinaptični prenos tudi v centralnem jedru amigdale pri podganah z artritično bolečino (31, 32). Zanimivo je, da se je glutamatergični sinaptični prenos v amigdali v teh poskusih zmanjšal po stimulaciji presinaptičnih noradrenergičnih receptorjev α 2 na projekcijah aferentnih nevronov iz pontinega parabrahialnega jedra (33).

Plastičnost sistema za descendentno modulacijo bolečine

Vse več je študij, ki kažejo, da je povečana aktivnost bolečinske poti v patoloških razmerah lahko tudi posledica funkcionalnih in strukturnih sprememb sistema za descendentno modulacijo bolečine (10, 34). Ob dolgotrajnem aferentnem prilivu iz primarnih nociceptivnih nevronov zaradi vnetja ali poškodbe so namreč v možganskem deblu ugotovili plastične spremembe, kot so: aktivacija in proliferacija celic mikroglije in astrocitov, fosforilacija proteinskih kinaz, povečano sproščanje možganskega nevrotrfičnega dejavnika (angl. brain derived neurotrophic factor) in povečano izražanje receptorjev NMDA (35, 36). Zaradi terapevtske vloge in njihovega prispevka k opioidnemu nadzoru aktivnosti v nociceptivni poti so se raziskovalci v večini raziskav osredotočili na descendentne adrenergične in noradrenergične poti. Nedavno so pri podganah, pri katerih so v predelu ceruleus in v hrbtenjači kemično zmanjšali število noradrenergičnih nevronov, v primerjavi s kontrolno skupino poskusnih živali ugotovili okrepljen umaknitveni refleks na bolečinski dražljaj in proliferacijo celic gliae v hrbtenjači po ligaturi hrbtenjačnih živcev (37). Te ugotovitve kažejo, da ima pri patofiziologiji patološke bolečine lahko pomembno vlogo zmanjšana razpoložljivost noradrenalina v sistemu za descendentno modulacijo bolečine. Podobno so imele večjo vnetno bolečino tudi miši po uničenju serotonergičnih nevronov (38). Nasprotno pa se je pri podganah po uničenju nevronov v lamini I zadnjih rogov hrbtenjače zmanjšala od aktivnosti odvisna aktivacija serotonergičnih nevronov v možganskem deblu in zmanjšala descendentna facilitacija bolečinske poti (39). Ta ugotovitev kaže, da ob aktivaciji primarnih nociceptivnih nevronov sekundarni nociceptivni nevroni v hrbtenjači rekrutirajo modulatorne zanke nevronov v PAS in RVM, ki facilitirajo nociceptivni prenos v zadnjih rogovih hrbtenjače, in da je pri tem pomemben neurotransmiter serotonin. Serotonin bi lahko povzročil facilitacijo nociceptivnega prenosa v zadajšnjih rogovih z aktivacijo tihih sinaps s spodbujanjem vgrajevanja receptorjev AMPA (25). Te ugotovitve kažejo, da so descendentni serotonergični vplivi pomembni pri uravnavanju nociceptivne aktiv-

nosti in da je mehanizem njihovega delovanja kompleksen in odvisen od razmer.

ZAKLJUČEK

Temeljne raziskave torej kažejo, da so funkcionalne in strukturne spremembe bolečinske poti in sistemov za descendno modulacijo bolečine v osrednjem živčevju, ki prožijo in vzdržujejo patološko bolečino, številne in kompleksne. Zdi se, da vse začetne motnje vodijo v dolgoročno ojačenje sinaps. Pri tem so ključni znotrajcelični mediatorji, kot so proteinske kinaze in geni zgodnjega odgovora, ki pa niso specifični za bolečinsko pot in sisteme za modulacijo bolečine. Zato se bo pri razvoju terapevtske strategije potrebno usmeriti predvsem v zgodnje funkcionalne in strukturne spremembe na periferiji.

Zahvala

Avtor se za kritično branje in predloge k izboljšanju teksta zahvaljuje dr. Andreju Fabjanu, dr. med.

Literatura:

- Merskey H, Bogduk N, eds. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994: 210.
- Štrucl M. Fiziologija živčevja. 1. ponatis. Ljubljana: Medicinski razgledi, 1999.
- Bresjanac M. Bolečina. In: Ribarič S, ed. Seminarji iz patološke fiziologije. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, 2008: 201.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(3699): 971-9.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288(5472): 1765-9.
- Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 2010; 16(11): 1258-66.
- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004; 1000(1-2): 40-56.
- Costentin J. [Pain and its main transmitters]. *Ann Pharm Fr* 2000; 58(2): 77-83. [Članek v francoščini].
- Mason P. Deconstructing endogenous pain modulation. *J Neurophysiol* 2005; 94(3): 1659-63.
- Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002; 25(6): 319-25.
- Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain* 2011; 4: 31.
- Yoshimura M, Jessell T. Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord. *J Physiol* 1990; 430: 315-35.
- Li P, Kerchner GA, Sala C, Wei F, Huettner JE, Sheng M, et al. AMPA receptor-PDZ interactions in facilitation of spinal sensory synapses. *Nat Neurosci* 1999; 2(11): 972-7.
- Tong CK, MacDermott AB. Both Ca²⁺-permeable and -impermeable AMPA receptors contribute to primary synaptic drive onto rat dorsal horn neurons. *J Physiol* 2006; 575(Pt 1): 133-44.
- Garry EM, Jones E, Fleetwood-Walker SM. Nociception in vertebrates: key receptors participating in spinal mechanisms of chronic pain in animals. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 46(2): 216-24.
- Hartmann B, Ahmadi S, Heppenstall PA, Lewin GR, Schott C, Borchardt T, et al. The AMPA receptor subunits GluR-A and GluR-B reciprocally modulate spinal synaptic plasticity and inflammatory pain. *Neuron* 2004; 44(4): 637-50.
- Galan A, Laird JM, Cervero F. In vivo recruitment by painful stimuli of AMPA receptor subunits to the plasma membrane of spinal cord neurons. *Pain* 2004; 112(3): 315-23.
- Park JS, Voitenko N, Petralia RS, Guan X, Xu JT, Steinberg JP, et al. Persistent inflammation induces GluR2 internalization via NMDA receptor-triggered PKC activation in dorsal horn neurons. *J Neurosci* 2009; 29(10): 3206-19.
- Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, Drdla R, Liu XG, Sandkühler J. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy. *Mol Pain* 2011; 7: 20.
- Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22(15): 6724-31.
- Scholz J, Broom DC, Youn DH, Mills CD, Kohno T, Suter MR, et al. Blocking caspase activity prevents trans-

- synaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005; 25(32): 7317-23.
22. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sîk A, et al. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 2003; 424(6951): 938-42.
 23. Lu Y, Zheng J, Xiong L, Zimmermann M, Yang J. Spinal cord injury-induced attenuation of GABAergic inhibition in spinal dorsal horn circuits is associated with down-regulation of the chloride transporter KCC2 in rat. *J Physiol* 2008; 586(Pt 23): 5701-15.
 24. Jolivald CG, Lee CA, Ramos KM, Calcutt NA. Allodynia and hyperalgesia in diabetic rats are mediated by GABA and depletion of spinal potassium-chloride co-transporters. *Pain* 2008; 140(1): 48-57.
 25. Li P, Zhuo M. Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord. *Nature* 1998; 393(6686): 695-8.
 26. Baba H, Ji RR, Kohno T, Moore KA, Ataka T, Wakai A, et al. Removal of GABAergic inhibition facilitates polysynaptic A fiber-mediated excitatory transmission to the superficial spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24(3): 818-30.
 27. Kolhekar R, Murphy S, Gebhart GF. Thalamic NMDA receptors modulate inflammation-produced hyperalgesia in the rat. *Pain* 1997; 71(1): 31-40.
 28. Cheong E, Lee S, Choi BJ, Sun M, Lee CJ, Shin HS. Tuning thalamic firing modes via simultaneous modulation of T- and L-type Ca²⁺ channels controls pain sensory gating in the thalamus. *J Neurosci* 2008; 28(49): 13331-40.
 29. Cao H, Gao YJ, Ren WH, Li TT, Duan KZ, Cui YH, et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase in the anterior cingulate cortex contributes to the induction and expression of affective pain. *J Neurosci* 2009; 29(10): 3307-21.
 30. Jeon D, Kim S, Chetana M, Jo D, Ruley HE, Lin SY, et al. Observational fear learning involves affective pain system and Cav1.2 Ca²⁺ channels in ACC. *Nat Neurosci* 2010; 13(4): 482-8.
 31. Fu Y, Neugebauer V. Differential mechanisms of CRF1 and CRF2 receptor functions in the amygdala in pain-related synaptic facilitation and behavior. *J Neurosci* 2008; 28(15): 3861-76.
 32. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Bhawe G, Gereau RW 4th. Synaptic plasticity in the amygdala in a model of arthritic pain: differential roles of metabotropic glutamate receptors 1 and 5. *J Neurosci* 2003; 23(1): 52-63.
 33. Delaney AJ, Esmaili A, Sedlak PL, Lynch JW, Sah P. Differential expression of glycine receptor subunits in the rat basolateral and central amygdala. *Neurosci Lett* 2010; 469(2): 237-42.
 34. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* 2009; 60(1): 214-25.
 35. Wei F, Guo W, Zou S, Ren K, Dubner R. Spinal glial-neuronal interactions contribute to descending pain facilitation. *J Neurosci* 2008; 28(42): 10482-95.
 36. Guo W, Robbins MT, Wei F, Zou S, Dubner R, Ren K. Spinal brain-derived neurotrophic factor signaling: a novel mechanism for descending pain facilitation. *J Neurosci* 2006; 26(1): 126-37.
 37. Hayashida K, Peters CM, Gutierrez S, Eisenach JC. Depletion of endogenous noradrenaline does not prevent spinal cord plasticity following peripheral nerve injury. *J Pain* 2012; 13(1): 49-57.
 38. Zhao ZQ, Gao YJ, Sun YG, Zhao CS, Gereau RW 4th, Chen ZF. Central serotonergic neurons are differentially required for opioid analgesia but not for morphine tolerance or morphine reward. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(36): 14519-24.
 39. Suzuki R, Morcuende S, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH. Superficial NK1-expressing neurons control spinal excitability through activation of descending pathways. *Nat Neurosci* 2002; 5(12): 1319-26.