

La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor

Central Sensitization in the pathophysiology of pain

Erdiko Sentiberatzea minaren patofisiologian

Jon Jatsu Azkue (1), Vicente Ortiz (2), Fernando Torre (3), Luciano Aguilera (2)

(1) Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Odontología, UPV / EHU. Leioa. Bizkaia. España UE.

(2) Servicio de Anestesiología y Reanimación, y Unidad de Tratamiento del Dolor, Hospital de Basurto. Bilbao. Bizkaia. España UE.

(3) Servicio de Anestesiología y Reanimación, y Unidad de Tratamiento del Dolor, Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao. Bizkaia. España UE.

RESUMEN

Pruebas clínicas y experimentales han demostrado que un trauma tisular provoca en el Sistema Nervioso Central (SNC) un incremento de la excitabilidad neuronal, conocido como Sensibilización Central (SC), caracterizado por la presencia de dolor espontáneo o persistente, expansión de las áreas afectadas por el dolor, y trastornos sensoriales cualitativos que incluyen alodinia e hiperalgesia. La SC resulta de una serie de alteraciones funcionales y anatómicas en el SNC, algunas de ellas potencialmente irreversibles, las cuales pueden ser responsables, al menos en parte, de la persistencia del dolor tras la resolución de la lesión tisular desencadenante. Un factor clave en todos ellos parece ser la severidad del propio dolor en la fase aguda, con o sin neuropatía concomitante. Más allá del ámbito puramente experimental, la SC constituye un mecanismo relevante en la fisiopatología del dolor en una variedad de situaciones clínicas comunes.

Palabras clave: dolor neuropático – nocicepción – plasticidad

SUMMARY

Experimental and clinical evidence has shown that tissue injury may lead to Central Sensitization (CS), i.e. a reversible increase in the excitability of central nervous system (CNS) neurones which is characterised by spontaneous or persistent pain, expansion of painful areas, and qualitative sensory disturbances including allodynia and hyperalgesia. CS results from a series of functional and anatomical changes, some of which may be potentially irreversible, that may be at least partially responsible for the persistence of pain once the triggering tissue injury has healed. The severity of acute pain appears to be a key factor therein, irrespective of accompanying neuropathy. Beyond the experimental setting, CS arises as a clinically relevant mechanism in the pathophysiology of pain in a variety of common clinical conditions.

Key words: neuropathic pain – nociception – plasticity

LABURPENA

Esperimentu-arloko eta klinikako frogak ugarik jakinarazi dute gorputzeko zauri edo kalte batek Erdiko Sentiberatze (ES) izena hartzen duen kitzikagarritasun-areagotze egoera leheneragarri bat sortzen duela Erdiko Nerbio Sistemako (ENS) neuronetan. Egoera honen ezaugarriak zerak dira, berezko mina edo min iraunkorra, eskualde mingarrien hedapena, eta minaren kalitate-ezaugarrien aldaketak, barne besteak beste alodinia eta hiperalgesia. ENSko neuronetan leheneraezinak ere izan daitezkeen zenbait fisiologi eta anatomi aldaketen ondorioz bilakatzen da ES, eta aldaketok omen dira, zati batez bahintzat, gorputzean hartutako kaltea sendatzearen ondoren minak oraindik ere irautea eragiten dutenak. Egoera hauetan guztietan, minak berak egoera akutuan duen larritasuna omen da gakoetako bat, duela ala ez aldi bereko neuropatia. Esperimentu-arlotik kanpo ere, ES minaren patofisiologiaren mekanismo aipagarri bat da klinikako hainbat egoera arruntetan ere. Gako hitzak: min neuropatikoak – nozizepzioa – plastikotasuna

Correspondencia:

Jon Jatsu Azkue-Barrenetxea

Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Odontología.

Apartado 699. 48080 Bilbao. Bizkaia. España. UE.

Tel: 946 012 867

Correo electrónico: jonjatsu.azkue@ehu.es

Enviado: 05/05/06 Aceptado: 06/06/06

INTRODUCCIÓN

El dolor cumple la inestimable función de alertar al individuo ante agentes nocivos para el organismo, reales o potenciales. Sin embargo, a menudo la sensación de dolor perdura más allá de su causa desencadenante y puede evolucionar con independencia de ésta. Numerosas pruebas de carácter experimental demuestran que un estímulo doloroso de gran intensidad puede ser el prelude de una serie de alteraciones funcionales y morfológicas en el sistema nervioso central (SNC) que modifican la forma en la que se gestiona y procesa la información sensorial periférica. La sensibilización central (SC) es un incremento en la excitabilidad de las neuronas del SNC, especialmente en las neuronas medulares de segundo orden, encargadas de transmitir hacia el encéfalo información aferente que, procedente de los nociceptores periféricos, alcanza la médula espinal por medio del sistema aferente primario. En un estado de SC, las neuronas hiperexcitables se activan con mayor facilidad ante la entrada de señal nociceptiva periférica, tienden a amplificar la transmisión de información nociceptiva hacia centros superiores, y pueden de esta manera contribuir a la generación de estados clínicos de dolor patológico.

La SC se manifiesta a través de dolor espontáneo o persistente, ampliación de los campos receptivos de las neuronas nociceptivas medulares, así como de hiperalgesia o sensación de dolor desproporcionado ante estímulos nocivos, y alodinia o sensación de dolor ante estímulos inocuos (**Tabla I**). La expansión de campos receptivos comporta la irradiación del dolor a metámeros adyacentes e incluso la irradiación contralateral.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA SC

Aunque los factores que intervienen en el desarrollo de una SC no se conocen con precisión, numerosos trabajos han demostrado la participación de diversos fenómenos de plasticidad neuronal inducidos por la actividad aferente del sistema nervioso periférico (**Tabla II**). El denominador común en todos ellos es el papel desencadenante que juega el ingreso de señal nociceptiva de gran intensidad desde la periferia a través del sistema aferente primario. Es destacable la importancia de las descargas aferentes

TABLA II. MECANISMOS POTENCIALMENTE IMPLICADOS EN LA SC

1. Wind-up de respuestas mediadas por fibras C
2. Potenciación a largo plazo (LTP) en astas posteriores
3. Cambios en el fenotipo de neuronas de astas posteriores
4. Apoptosis de neuronas GABAérgicas y conexiones aberrantes

tes de alta frecuencia a través de las fibras amielínicas de calibre fino o fibras C, especializadas en la transmisión de información de carácter termoalgésico, puesto que dichas descargas aferentes producen un incremento en el tráfico sináptico en las astas posteriores e inician en las neuronas de segundo orden una sucesión de señales intracelulares que en última instancia incrementan su excitabilidad y modifican así su registro de trabajo.

La duración de dichos cambios funcionales puede oscilar entre breves espacios de tiempo del orden de milisegundos hasta periodos prolongados en el rango de horas, e incluso desencadenar alteraciones morfológicas a nivel celular que pueden imprimir un carácter permanente a la SC. En este sentido, en animales de laboratorio se constata que la estimulación condicionante de alta frecuencia de las fibras C por medio de pulsos eléctricos produce un incremento en la excitabilidad de las neuronas de las astas posteriores ante los estímulos subsiguientes. La reiteración de estímulos dolorosos a frecuencias superiores a 0,5 Hz desencadena el fenómeno denominado wind-up de respuestas evocadas por fibras C, una forma de incremento en la eficacia sináptica que se extingue en pocos minutos tras la cesación del estímulo (1). Además, la aplicación de estímulos repetitivos de alta frecuencia pueden inducir en la médula espinal la denominada Potenciación a Largo Plazo (Long-Term Potentiation o LTP) de respuestas evocadas por fibras C (2, 3), mecanismo fisiológico fundamental para la codificación de memoria en la formación hipocampal y que en la médula espinal parece contribuir de forma significativa a la cronificación del dolor (4). Tanto el wind-up como la LTP requieren un elevado nivel de despolarización postsináptica en la médula espinal, así como la activación de receptores del neurotransmisor glutamato de los tipos NMDA y metabotrópico (2, 3). Sin embargo la LTP perdura por espacio de horas y contribuye posiblemente al mantenimiento del dolor a largo plazo. En animales de laboratorio se ha demostrado la inducción de LTP en la médula espinal por medio de lesiones experimentales en nervios periféricos (5).

Por otra parte, en modelos animales de dolor persistente se ha observado que la excitación de neuronas de las astas posteriores de la médula espinal puede comportar un incremento en la expresión de una serie de factores de transcripción, a través de cuya activación puede alterarse el fenotipo o los rasgos funcionales de neuronas de segundo orden medulares (4, 6). Algunos de los cambios fenotípicos que se han identificado en las astas posteriores tras producir lesiones experimentales en el nervio ciá-

TABLA I. MANIFESTACIONES USUALES DE LA SC

1. Dolor espontáneo
2. Dolor persistente
3. Ampliación de campos receptivos en las neuronas de las astas posteriores
4. Hiperalgesia
5. Alodinia

TABLA III. SITUACIONES CLÍNICAS CON POSIBLE PARTICIPACIÓN DE SC

Miembro fantasma doloroso Dolor residual posquirúrgico Neuralgia postherpética Dolor musculoesquelético crónico Dolor por lesión cervical por aceleración

Figura 1. Conexiones aberrantes sobre neuronas de segundo orden en astas posteriores de la médula espinal

tico afectan a la expresión de neuropéptidos (7, 8) o de receptores del neurotransmisor inhibitorio GABA (9). Se ha observado que dichas lesiones tienen además un efecto excitotóxico transináptico, induciendo muerte neuronal por apoptosis en neuronas de las astas posteriores a través de una cascada intracelular mediada por receptores neuronales del tipo NMDA (10). Esta muerte celular parece afectar a interneuronas GABAérgicas (11), con la consiguiente distorsión de los mecanismos de modulación del dolor.

En la médula espinal se han demostrado además diversos fenómenos de reorganización anatómica como consecuencia de lesiones experimentales inducidas en nervios periféricos, de tal manera que terminales sinápticos centrales de axones aferentes mielinizados, de naturaleza funcionalmente táctil, llegan a establecer nuevas conexiones sinápticas ectópicas en capas neuronales de las astas posteriores ordinariamente inervadas por axones amielínicos finos, de carácter termoalgésico (12) (**Figura 1**). Una consecuencia plausible de ello es que estímulos periféricos de carácter inocuo se tornen capaces de excitar neuronas medulares encargadas de transmitir información nociceptiva y de pervertir una señal aferente de forma que pueda ser interpretada como dolorosa en centros superiores (13).

Aunque el trabajo experimental en torno a la SC se ha llevado a cabo con carácter preferente en las astas posteriores de la médula espinal, puede desarrollarse sensibilización en otras estaciones del eje de transmisión sensorial como son el complejo ventrobasal del tálamo (14) y la corteza somatosensorial primaria (15, 16). A través de técnicas de Resonancia Magnética Funcional, Tomografía de Emisión de Positrones o Magnetoencefalografía se han detectado alteraciones sustanciales en la excitabilidad y en la representación somatosensorial cortical, proporcionales al grado de dolor percibido y reversibles tras el tratamiento específico del dolor (17, 18) en pacientes con miembro fantasma doloroso, síndrome de dolor regional complejo, cuadros de dolor de tipo central (19, 20, 21, 22, 23) o modelos de dolor experimental (24, 25).

TRADUCCIÓN CLÍNICA DE LA SC

A pesar de los progresos en la comprensión de los mecanismos neuronales involucrados en la SC, la información clínica disponible para evaluar su relevancia en seres humanos es limitada. La traslación a un ámbito clínico de los datos experimentales obtenidos en animales de laboratorio permite postular que una activación intensa del sistema de transmisión aferente del dolor puede iniciar la secuencia de eventos bioquímicos conducentes al desarrollo de SC en neuronas de las astas posteriores, y que las características de la SC podrán identificarse en la clínica, con un razonable paralelismo con las manifestaciones observadas en animales de laboratorio. Existen, en efecto, observaciones clínicas coherentes con este enfoque (**Tabla III**).

El desarrollo de miembro fantasma doloroso tras una amputación quirúrgica o traumática es un trastorno sensorial que afecta a en torno a un 70% de amputados al cabo de dos años (26, 27) y aún a cerca de la mitad al cabo de 5 años (28). Su incidencia puede reducirse mediante el adecuado control preoperatorio del dolor, y de hecho la severidad del dolor previo a la amputación se correlaciona directamente con la severidad del dolor 6 meses después de la misma (29). En coincidencia con observaciones en modelos animales de SC, la incidencia de miembro fantasma doloroso puede ser minimizada asimismo mediante la administración de antagonistas de receptores NMDA (30) o bloqueo epidural con carácter previo a la amputación (31, 32). Existe asimismo una extensa casuística relativa a fenómenos de rememoración del dolor original, incluso cualitativa, tras avulsión del plexo braquial (33, 34), traumatismo medular (35, 36), mastectomía (37), extracciones dentales (38, 39), vagotomía (40), gastrectomía subtotal (41), o histerectomía (42), o de recurrencia de dolor hemorroidal tras la extirpación del intestino recto (43), dolor cistítico tras la resección de la vejiga urinaria (44) o reaparición del dolor previo a enucleación por ulceración corneal (45). También en coherencia con el papel inductor del dolor agudo en la SC, en la neuralgia postherpética constituye un factor de riesgo la severidad del dolor en la fase aguda de la infección por el virus herpes zoster, con independencia de la severidad de la lesión cutánea (46).

Por otra parte, la SC puede estar involucrada en una variedad de situaciones clínicas que cursan con dolor cró-

nico aun sin mediación de lesión neuropática. Un reciente y amplio estudio transversal pone de manifiesto que la frecuencia y severidad de los episodios de cefalea se correlaciona directamente con alteraciones sensoriales indicativas de SC (47). Específicamente, en la cefalea de tipo tensional el dolor a la presión describe una función estímulo-respuesta de tipo lineal característica de la SC, en contraste con el patrón exponencial propio de la población sana (47). En pacientes migrañosos se han identificado alteraciones similares en periodo interictal, aunque menos marcadas cuantitativamente, así como signos característicos de SC durante las crisis, tales como alodinia y expansión del dolor a metámeros adyacentes (48). La existencia de hipersensibilidad no solamente visceral sino también cutánea en pacientes con síndrome de colon irritable (50, 51) revela asimismo una hiperexcitabilidad de neuronas convergentes medulares característica de la SC. La presencia de SC, localizada o generalizada, se ha detectado también en pacientes con lesión cervical por aceleración (52, 53), en el síndrome de fibromialgia (54-59), en la artrosis degenerativa de rodilla (60), el síndrome temporomandibular (61), la endometriosis (62) o en la lumbalgia idiopática (63, 64).

En animales de laboratorio se constata que la SC persiste en algunos casos solamente en tanto se mantiene la entrada de señal nociceptiva periférica y que por tanto se extingue con la cesión total o parcial de ésta. En este mismo sentido se ha demostrado la reversibilidad de la SC en pacientes con artropatía degenerativa de cadera por lo general al cabo de 6-14 meses después de la cirugía de sustitución total (65). En otros casos, en particular en los casos de dolor nociceptivo severo, el dolor evoluciona como hemos mencionado en apartados precedentes en forma de SC y puede perdurar por espacio de años. Parece probable que el esclarecimiento progresivo de los factores que determinan o modulan esta transición, sólo parcialmente conocidos por el momento, pueda contribuir a reducir la incidencia del dolor crónico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in 'wind-up' of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987; 424: 402-6.
- 2- Azkue JJ, Liu XG, Zimmermann M, Sandkühler J. Induction of long-term potentiation of C fibre-evoked spinal field potentials requires recruitment of group I, but not group II/III metabotropic glutamate receptors. *Pain* 2003; 106: 373-9.
- 3- Liu XG, Sandkühler J. Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor blockage. *Neurosci Lett* 1995; 191: 43-6.
- 4- Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 23-37.
- 5- Sandkühler J, Liu X. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2476-80.
- 6- Zimmermann M, Herdegen T. Plasticity of the nervous system at the systemic, cellular and molecular levels: a mechanism of chronic pain and hyperalgesia. En: Carli G, Zimmermann M, editores. *Towards the Neurobiology of Chronic Pain, Progress in Brain Research* 110, Amsterdam: Elsevier 1996: 233-59.
- 7- Noguchi K, Kawai Y, Fukuoka T, Senba E, Miki K. Substance P induced by peripheral nerve injury in primary afferent sensory neurons and its effect on dorsal column nucleus neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 7633-43.
- 8- Zhang X, Xu ZO, Shi TJ, Landry M, Holmberg K, Ju G et al. Regulation of expression of galanin and galanin receptors in dorsal root ganglia and spinal cord after axotomy and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 863: 402-13.
- 9- Castro-Lopes JM, Malcangio M, Pan BH, Bowerly NG. Complex changes of GABAA and GABAB receptor binding in the spinal cord dorsal horn following peripheral inflammation or neurectomy. *Brain Res* 1995; 679: 289-97.
- 10- Azkue JJ, Zimmermann M, Hsieh TF, Herdegen T. Peripheral nerve insult induces NMDA receptor-mediated, delayed degeneration in spinal neurons. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2204-6.
- 11- 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: 6724-31.
- 12- Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992; 355: 75-8.
- 13- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-9.
- 14- Gautron M, Guilbaud G. Somatic responses of ventrobasal thalamic neurones in polyarthritic rats. *Brain Res* 1982; 237: 459-71.
- 15- Guilbaud G, Benoist JM, Levante A, Gautron M, Willer JC. Primary somatosensory cortex in rats with pain-related behaviours due to a peripheral mononeuropathy after moderate ligation of one sciatic nerve: neuronal responsiveness to somatic stimulation. *Exp Brain Res* 1992; 92: 227-45.
- 16- Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sml cortex of the arthritic rat. *Brain Res* 1983; 273: 183-7.
- 17- Maihofner C, Handwerker HO, Neundorfer B, Birklein F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* 2004; 63: 693-701.
- 18- Pleger B, Tegenthoff M, Ragert P, Forster AF, Dinse HR, Schwenkreis P, et al. Sensorimotor retuning in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann Neurol* 2005; 57: 425-9.
- 19- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375: 482-4.
- 20- Pleger B, Tegenthoff M, Schwenkreis P, Janssen F, Ragert P, Dinse HR et al. Mean sustained pain levels are linked to hemispherical side-to-side differences of primary somatosensory cortex in the complex regional pain syndrome I. *Exp Brain Res* 2004; 155: 115-9.
- 21- Maihofner C, Forster C, Birklein F, Neundorfer B, Handwerker HO. Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain* 2005; 114: 93-103.
- 22- Willloch F, Rosen G, Tolle TR, Oye I, Wester HJ, Berner N, et al. Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography. *Ann Neurol* 2000; 48: 842-9.
- 23- Willloch F, Schindler F, Wester HJ, Empl M, Straube A, Schwaiger M, et al. Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [11C]diprenorphine PET study. *Pain* 2004; 108: 213-20.
- 24- Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP. Brain processing of capsaicin induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology* 1999; 53: 548-57.
- 25- Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP. Activation of the somatosensory cortex during A β -fiber mediated hyperalgesia: a MSI study. *Brain Res* 2000; 871: 75-82.
- 26- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985; 21: 267-78.
- 27- Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain* 1983; 17: 243-56.
- 28- Bloomquist T. Amputation and phantom limb pain: a pain-prevention model. *AANA J* 2001; 69: 211-7.

- 29- Nikolajsen L, Ilkjaer S, Corner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72: 393-405.
- 30- Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, et al. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2006, en imprenta.
- 31- Bach S, Noreng MF, Tjelløen NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 33: 297-301.
- 32- Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Dark CH. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994; 76: 324-6.
- 33- Reisner H. Phantom sensations (phantom arm) in plexus paralysis. En: Siegfried J, Zimmermann M, editores. *Phantom and Stump Pain*. Berlin: Springer 1981: 62-5.
- 34- Jensen TS, Rasmussen P. Phantom pain and related phenomena after amputation. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of Pain*, 2ª ed. Edinburgh: Livingstone Churchill 1989: 508-21.
- 35- Conomy JP. Disorders of body image after spinal cord injury. *Neurology* 1973; 23: 842-50.
- 36- Berger M, Gerstenbrand F. Phantom illusions in spinal cord lesions. En: Siegfried J, Zimmermann M, editores. *Phantom and Stump Pain*. Berlin: Springer 1981: 66-73.
- 37- Kroner K, Krebs B, Skov J, Jorgensen HS. Immediate and long-term phantom breast syndrome after mastectomy: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-mastectomy breast pain. *Pain* 1989; 36: 327-34.
- 38- Reynolds OE, Hutchins HC. Reduction of central hyper-irritability following block anesthesia of peripheral nerve. *Am J Physiol* 1948; 152: 658-62.
- 39- Hutchins HC, Reynolds OE. Experimental investigation of the referred pain of aerodontalgia. *J Dent Res* 1947; 26: 3-8.
- 40- Szasz TS. Psychiatric aspects of vagotomy: IV. Phantom ulcer pain. *Arch. Neurol. Psychiat* 1949; 62: 728-33.
- 41- Gloyne HF. Psychosomatic aspects of pain. *Psychoanal Rev* 1954; 41: 135-59.
- 42- Dorpat TL. Phantom sensation of internal organs. *Compr Psychiatry* 1971; 12: 27-35.
- 43- Ovesen P, Kroner K, Ornsholt J, Bach K. Phantom-related phenomena after rectal amputation: prevalence and clinical characteristics. *Pain* 1991; 44: 289-91.
- 44- Brena SF, Sammons EE. Phantom urinary bladder pain-case report. *Pain* 1979; 7: 197-201.
- 45- Minski L. Psychological reactions to injury. En: Doherty WB, Runes DD, editores. *Rehabilitation of the War Injured*. New York: Philosophical Library 1943: 115-122
- 46- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-51.
- 47- Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. *Pain* 2006; 123: 19-27.
- 48- Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky, D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123: 1703-9.
- 49- Bouin M, Meunier P, Riberdy-Poitras M, Poitras P. Pain hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders: a gastrointestinal-specific defect or a general systemic condition? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2542-8.
- 50- Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2001; 93: 7-14.
- 51- Verne GN, Himes NC, Robinson ME, Gopinath KS, Briggs RW, Crosson B, et al. Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2003; 105: 17-25.
- 52- Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Giani C, Zbinden A, Radanov B. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain* 2001; 17: 306-15.
- 53- Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, Arendt-Nielsen L. Generalised muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain* 1999; 83: 229-34.
- 54- Sörensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt-Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1998; 25: 152-5.
- 55- Berglund B, Harju E, Kosek E, Lindblom U. Quantitative and qualitative perceptual analysis of cold dysesthesia and hyperalgesia in fibromyalgia. *Pain* 2002; 96: 177-87.
- 56- Desmeules J, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1420-9.
- 57- Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Increased pressure pain sensibility in fibromyalgia patients is located deep to the skin but not restricted to muscle tissue. *Pain* 1995; 63: 335-9.
- 58- Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain* 1996; 68: 375-83.
- 59- Staud R, Vierck C, Cannon R, Mauderli A, Price D. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001; 91: 165-75.
- 60- Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain* 2001; 93: 107-14.
- 61- Sarlani E, Greenspan J. Evidence for generalized hyperalgesia in temporomandibular disorders patients. *Pain* 2003; 102: 221-226.
- 62- Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a controlled study. *J Pain* 2003; 4: 372-80.
- 63- Clauw D, Williams D, Lauerman W, Dahlman M, Aslami A, Nachemson AL et al. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. *Spine* 1999; 24: 2035-41.
- 64- Giesecke T, Gracely R, Grant M, Nachemson A, Petzke F, Williams DA et al. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 613-23.
- 65- Kosek E, Ordeberg G. Abnormalities of somatosensory perception in patients with painful osteoarthritis normalize following successful treatment. *Eur J Pain* 2000; 4: 229-38.