

DUREREA ÎN PEDIATRIE

Dr. Mariana Moiceanu, Prof. Dr. D. Dragomir, Prof. Dr. V. Popescu
Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

În ultima decadă s-a remarcat creșterea interesului privind plasticitatea și complexitatea durerii în pediatrie. Percepția durerii la copii este influențată de următorii factori: vârsta și nivelul cognitiv al acestora; de experiențele dureroase anterioare față de care copiii evaluează fiecare nou episod de durere; de relevanța durerii sau bolii cauzatoare de durere; de așteptările lor privind obținerea vindecării sau ameliorării durerii; de abilitatea lor de a-și controla propria durere.

Plasticitatea neuronală pare să fie un proces foarte important în controlul durerii în pediatrie.

Cuvinte cheie: Durere; plasticitate; controlul durerii

ABSTRACT

Paediatric's pain

Throughout the last decade we observed an increasing appreciation for the plasticity and complexity of children's pain. Children's perceptions of pain is defined by: their age and cognitive level; their previous pain experiences against which they evaluate each new pain; the relevance of the pain or disease causing pain; their expectations for obtaining eventual recovery and pain relief; ability to control the pain themselves. Neural plasticity seems an even very important for controlling children's pain.

Key words: Pain; plasticity; control pain

I. GENERALITĂȚI

1. Definiția durerii

Studiile de specialitate cuprind numeroase definiții ale durerii însă dintre acestea, cea mai larg acceptată este cea elaborată de Asociația Internațională pentru Studiul Durerii (IASP) care definește durerea ca *experiența senzorială și emoțională neplăcută asociată unor leziuni tisulare actuale sau potențiale sau descrisă în termenii unei asemenea leziuni*. Această definiție implică doi factori și anume: factorul senzorial (nocicepția) și emoțional (suferința). Prin urmare, durerea este însoțită de o gamă largă de fenomene psihice care în ansamblul lor traduc suferința, expresie a atitudinii bolnavului față de durerea sa. Uneori suferința este manifestată disproporționat în comparație cu dimensiunea leziunilor generatoare de durere, de aceea în definirea durerii trebuie să fie luați în calcul o serie de parametri care să includă pe lângă dimensiunea somatică și dimensiunea vegetativă și pe cea psihică. Prin urmare este important să se facă deosebirea dintre durere și nocicepție:

- durerea este termenul atribuit unei experiențe subiective și însoțește de obicei nocicepția; în plus, determină apariția unui răspuns emoțional;
- nocicepția este un termen neurofiziologic care denotă activarea căilor nervoase specifice cu rolul de a transmite durerea fiziologică (nu a durerii psihologice); prin activarea acestor căi se transmit semnalele numite *dureroase*.

Durerea poate fi experimentată în afara nocicepției, după cum nu toate semnalele rezultate din activarea

nociceptorilor și a căilor nociceptoare sunt percepute ca durere.

Există termenii de *durere non-nociceptivă* (de exemplu durerea psihogenă sau neurogenă) și *durere nociceptivă* (de exemplu durerea din inflamații).

2. Date generale despre durere

Durerea este un proces complex în care este implicat atât sistemul nervos periferic cât și sistemul nervos central. Informația nociceptivă datorată leziunilor tisulare actuale sau potențiale este transmisă de la nivelul terminațiilor nervoase periferice (nociceptori) către creier pe calea unui sistem complex de căi ascendente. Semnalele nociceptive sunt mai departe procesate în cortexul somato-senzorial și interpretate ca durere. Informațiile nociceptive transmise ascendent activează atât structurile cerebrale specializate în localizarea și interpretarea acestora ca durere cât și a căilor care exercită efecte modulatorii asupra transmisiei nociceptive. Aceste structuri implicate în modularea durerii trimit proiecții neuronale de la creier către cornul medular posterior și exercită efecte modulatorii asupra transmiterii informației nociceptive din aferențele primare către neuronul de ordin secund, astfel că influxul informației nociceptive din periferie este fie inhibat (având drept rezultat durere mai mică), fie facilitat (rezultând mai multă durere).

3. Date generale asupra durerii la nou-născuți și sugari

După cum s-a menționat, durerea este o senzație neplăcută care rezultă prin stimularea nociceptorilor. Impulsul nervos este transmis prin fibrele nervoase

aferele către cornul medular posterior, iar de la nivelul măduvei spinării informația nociceptivă este transmisă pe calea fasciculelor spinotalamice în talamus și apoi este proiectată în cortexul senzorial unde are loc discriminarea și localizarea durerii. Conexiunile circuitului senzitiv cu diencefalul sunt puse în evidență prin aplicarea unui stimul dureros care determină creșterea producției de beta-endorfine, catecolamine, cortizol (precum și al altor hormoni). Sistemul receptor periferic și calea spinotalamică se maturează precoce în jurul celei de a 15-a săptămâni de gestație, indicând faptul că senzațiile tactile și dureroase sunt percepute foarte devreme în rețelele senzitive ale talamusului. Supunerea fătului la stres determină răspuns hipotalamic din a 23-a săptămână de gestație, apreciat prin determinarea nivelului de cortizol și beta-endorfine. Aceasta este dovada faptului că neurotransmițătorii acestor căi sunt deja maturați. În schimb, conexiunile talamocorticale nu se stabilesc decât între 26 și 34 săptămâni de gestație, când receptorii corticali vor fi ei înșiși localizați. Nu se cunoaște cu certitudine stadiul de maturare de la care nocicepția devine dureroasă și nici când durerea lasă urme în memorie.

La nou-născuți, căile de conducere ale durerii nu sunt prezente toate în același timp. Primele care se maturează sunt fibrele C care conduc durerea lentă. Răspunsul este dat gradat, în funcție de intensitatea stimulului dureros. În plus, nu există căi pentru modularea durerii iar abilitatea de a distinge locul de transmitere a impulsului noxic devine posibilă după mielinizarea nervilor. Maturarea lentă a sistemului descendent explică modul de reacție al nou-născutului la durere într-o manieră explozivă globală cu manifestări cum ar fi reflexul de retragere, țipătul și grimasele. Acest ansamblu de răspunsuri ale nou-născutului la durere sugerează o integrare emoțională și comportamentală corelată cu durerea și este menținută în memorie suficient de mult timp pentru a modifica comportamentele ulterioare la durere. De aici decurge necesitatea de a aprecia corect prezența durerii la nou-născut și de a lua măsurile necesare diminuării acesteia.

După vârsta de 3 luni, sugarii sunt capabili să localizeze durerea și apar reacții specifice de protecție cu reflex de retragere a zonei afectate. Răspunsul prin țipăt și expresia facială rămân cele mai obișnuite modalități de exprimare a durerii și la această vârstă (ca și la nou-născut) și, sunt utilizate pentru aprecierea intensității durerii.

4. Date generale asupra durerii la preșcolari și școlari

Preșcolarii au abilitatea de a discuta despre durerea lor. Durerea este descrisă în termeni reali: dacă există într-adevăr sau nu există. Intensitatea durerii la această vârstă depinde de modificările din mediul înconju-

rător, iar prezența părinților alături de ei este de importanță majoră. În jurul vârstei de 5-6 ani copilul devine mai matur în exprimarea propriei dureri. El este capabil să descrie durerea în termenii experienței dureroase anterioare, severității și tipului de durere.

II. TIPURI DE DURERE

Durerea acută constituie un răspuns biologic normal care ajută la protejarea integrității în fața stimulilor potențial vătămători din mediu sau are rolul de a atenționa asupra leziunilor tisulare actuale sau iminente. În plus, durerea este o experiență subiectivă care poate fi modificată prin factori psihologici. Uneori, durerea își încetează rolul eficient de mecanism de semnalizare a individului față de boală care face rău sau de prevenire a acestuia și devine ea însăși o situație debilitantă și invalidantă. Aceasta se referă la durerea *negativă* care este adesea asociată durerii cronice.

1. Clasificare după durată

1.1. Durerea acută

Termenul de durere acută este atribuit în general durerii asociate unei boli identificate sau prezenței unor leziuni tisulare. Debutul durerii este bine definit, durata este limitată și previzibilă și are rolul de avertizare asupra pericolului de afectare a integrității organismului. Este însoțită de anxietate și sunt prezente semnele clinice ale hiperactivității simpatice, respectiv: tahicardie, hipertensiune, transpirație, midriază și paloare.

În cele mai multe cazuri, intensitatea durerii scade constant pe o perioadă de câteva zile până la săptămâni, concomitent cu vindecarea bolii acute sau a leziunilor tisulare. Există totuși excepții ale acestei tendințe de îmbunătățire a stării de durere datorate constituirii unor modificări de lungă durată la nivelul sistemului nervos central și periferic.

1.2. Durerea cronică

Durerea cronică este în prezent definită ca fiind durerea constantă sau persistentă care depășește timpul normal de vindecare a bolii sau leziunii în cadrul căreia a apărut. Prin urmare, durerea cronică este rezultatul unui proces patologic cronic. Debutul durerii este treptat și slab definit; durerea este continuă, fără oprire și poate deveni tot mai severă. Pacienții cu durere cronică prezintă simptome de depresie, letargie, apatie, anorexie și insomnie. Pot să apară modificări de personalitate datorate alterării progresive a stilului de viață și afectării abilităților funcționale.

1.3. Durerea recurentă

Durerea recurentă este o categorie intermediară care se referă la episoadele dureroase repetitive ce

alternează cu intervalele fără durere (ex. reparația durerii în inflamațiile articulare din artrite sau din crizele de deglobulizare).

Acest tip de durere este mecanicist asemănător durerii acute cu caracter repetitiv însă, ca urmare a leziunilor și inflamațiilor repetate se pot genera sechele psihologice și modificări plastice importante la nivelul sistemului nervos.

2. Clasificare clinică

2.1. Durerea nociceptivă

Este produsă prin stimularea nociceptorilor sau a receptorilor senzoriali specifici de către stimuli toxici mecanici, termici sau chimici. În acest tip de durere, căile nervoase implicate în transmiterea impulsului nervos sunt intacte. În funcție de localizare, nociceptorii sunt somatici (din piele, mușchi, tendoane, articulații, oase) și viscerali (din organe). Ca urmare, durerea nociceptivă este clasificată în durere cutanată, somatică și viscerală.

2.1.1. Durerea cutanată

Este datorată leziunilor pielii sau ale țesuturilor superficiale. Nociceptorii cutanați situați chiar sub piele cât și concentrația mare de terminații nervoase de la acest nivel produc durere cutanată bine definită și localizată, cu durată scurtă (ex. leziunile cutanate prin tăierea cu hârtie, rănirile sau arsurile minore).

2.1.2. Durerea somatică

Are originea în ligamente, tendoane, oase, vase sanguine și chiar în nervi și este detectată de nociceptorii somatici. Durerea somatică este de obicei ușor localizată de pacient, este descrisă ca fiind *intensă* sau *pulsatilă* și are durată mai lungă decât durerea cutanată (ex. durerea din luxații sau fracturi).

2.1.3. Durerea viscerală

Are originea în organe sau viscere. Nociceptorii viscerali sunt localizați în structura organelor sau în cavitățile interne. Durerea este mult mai ascuțită și are durată mai lungă decât cea somatică. Este slab localizată și adesea chiar extrem de dificil de localizat datorită tendinței de *referire* la altă zonă sănătoasă a corpului care nu are legătură cu țesutul afectat. Acest fenomen poate fi explicat prin constatarea că receptorii de durere din viscere cât și cei din țesuturile cutanate excită aceiași neuroni din măduva spinării (ex. durerea produsă de inflamația pancreatică este resimțită în spate, în timp ce patologia datorată afectării diafragmului central este simțită în umăr). Din neuronii măduvei spinării semnalele sunt transmise pe căi asociate către creier unde mesajele sunt interpretate ca durere apreciată în alte zone ale corpului. Această teorie că receptorii de durere somatici și viscerali converg și dezvoltă sinapse în

aceiași neuroni ai măduvei spinării determinând durerea *referită* este cunoscută ca *ipoteza Ruch*.

2.2. Durerea neuropată

Durerea neuropată poate apărea ca urmare a leziunilor sau afecțiunilor nervului. Aceste modificări pot întrerupe capacitatea nervilor senzoriali de a transmite corect informația către talamus (se transmit deci informații anormale) iar creierul interpretează mesajul ca durere (chiar în absența unei cauze evidente sau cunoscute care ar putea determina durere sau chiar dacă țesutul lezat s-a vindecat).

În plus, unele zone ale măduvei spinării pot deveni *sensibilizate* sau *activate*, deci ele constituie o *poartă* anormală pentru mesajele durerii și determină perpetuarea ciclului durerii.

Durerea neuropată datorată leziunilor sistemului nervos central este denumită durere centrală și are distribuție non-dermatomerică, iar cea produsă prin lezarea nervilor periferici este denumită durere periferică sau prin dezaferentare și are distribuție dermatomerică.

Durerea neuropată are caracter de arsură, înțepătură, junghi sau lancinantă.

În cadrul acestui tip de durere se descriu manifestări ca:

- alodinia (declanșarea durerii la stimuli nedureroși);
- analgezia (absența durerii la un stimul care normal determină durere);
- hiperalgezia (sensibilitatea crescută la un stimul care în mod normal este dureros);
- disestezia (alterare a sensibilității: senzație neplăcută, anormală; spontană sau provocată);
- parestezia (senzație anormală, spontană sau evocată).

III. FIZIOLOGIA DURERII

1. Nociceptorii

Receptorii senzoriali responsabili de nocicepție, cunoscuți sub numele de nociceptori, sunt terminații nervoase libere ale neuronilor senzitivi primari care se găsesc în membranele dendritelor terminațiilor senzoriale. Cu excepția creierului, nociceptorii sunt răspândiți în toate țesuturile corpului. Fibrele nervoase senzoriale responsabile de transmiterea impulsurilor de durere își au originea în corpurile celulare ale neuronilor senzitivi primari (primii neuroni nociceptori) care sunt localizați în ganglionii spinali dorsali și în ganglionul trigeminal.

Nociceptorii au rolul de a transforma modificările din mediu, respectiv stimulii toxici mecanici (atingere sau presiune), termici (cald sau rece) sau chimici (endogeni sau exogeni), într-un semnal electric care poate declanșa în fibrele nervoase un impuls sau potențial de acțiune (figura 1).

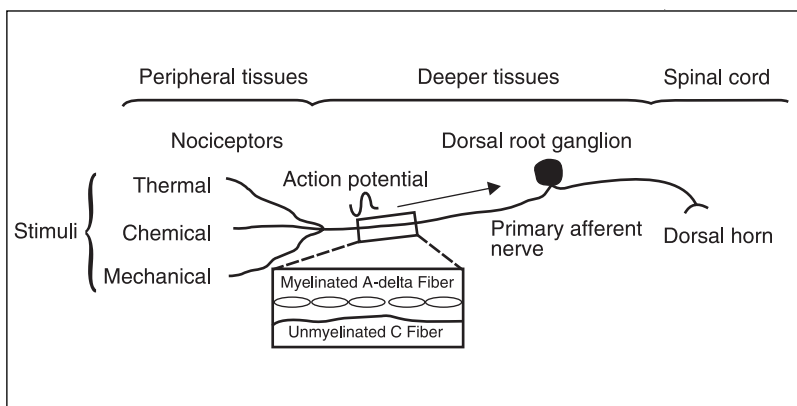


Figura 1
 Stimuli nocivi (termici, chimici sau mecanici) aplicați pe țesuturile periferice activează nociceptorii care traduc stimulii primiți și generează semnale nociceptive transmise ca potențial de acțiune de-a lungul fibrelor aferente primare către cornul dorsal al măduvei spinării. În fibrele nervoase aferente primare semnalul poate fi transmis rapid prin fibrele mielinizate A-delta și mult mai lent prin fibrele nemielinizate C. Fibrele își au originea în celulele mici (de 14-30 mm) ale ganglionului spinal dorsal, care conține primii neuroni nociceptori (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005).

Există patru tipuri de nociceptori: termici, mecanici, polimodali și nociceptori silențioși (Kendal și colab, 2000), după cum urmează:

- nociceptorii termici sunt activați de căldura sau frigul excesiv, respectiv de temperaturi de peste 45°C sau sub 5°C (Kandel și colab, 2000).
- nociceptorii mecanici răspund la presiune excesivă sau la deformarea mecanică a țesuturilor;
- nociceptorii polimodali răspund la stimuli de natură chimică, termică sau mecanică (Kandel și colab, 2000);
- nociceptorii silențioși sunt localizați în viscere și sunt activați de inflamația țesuturilor sau de leziunile chimice ale acestora.

Spre deosebire de nociceptorii mecanici și termici, care transmit stimulii prin fibrele A-delta, nociceptorii polimodali conduc potențialul de acțiune mult mai lent, prin fibrele C. Astfel, se consideră că durerea apare adesea în două faze: prima fază este cea mediată de fibrele A-delta care determină un răspuns rapid și, faza a doua, în care răspunsul este lent, urmare a vitezei mult mai reduse de conducere a impulsului prin fibrele nemielinizate C.

Prin urmare, stimulii nocivi periferici (cum ar fi: presiunea excesivă exercitată asupra țesuturilor, căldura excesivă, frigul excesiv, stimulările electrice sau variatele substanțe chimice endogene sau exogene cât și alte forme de stimulare toxică) activează nociceptorii prin distrugerea țesuturilor din jurul acestora și rezultă un semnal electric care este transmis din periferie de-a lungul căilor nervoase ascendente către centrii superiori ai sistemului nervos. Senzația de durere care apare la nivelul cortexului cerebral are rolul de a avertiza organismul asupra apariției stimulilor nociceptivi potențial periculoși pentru organism (figura 2) și sunt luate măsurile de protecție.

Sensibilizarea nociceptorilor poate fi mediată de acțiunea simpatică eferentă ca și de substanțele chimice eliberate de țesutul lezat și inflammat. Dintre aceste substanțe cu acțiune algogenă fac parte:

- ionii K⁺ sau H⁺
- histamina

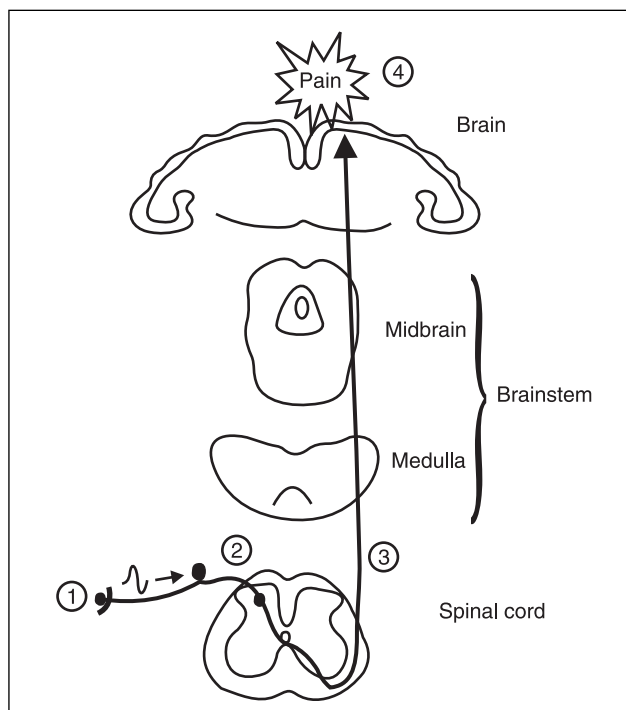


Figura 2
 Căile ascendente ale durerii. Căile ascendente ale durerii transportă informația nociceptivă din țesuturile periferice pe calea fibrelor nervoase aferente primare și pătrund în măduva spinării în cornul dorsal unde fac sinapsă cu neuronii de ordin secund. Din măduva spinării fibrele aferente traversează trunchiul cerebral și fac sinapsă în talamus cu cel de-al treilea neuron ale cărui proiecții transmit informația nociceptivă către creier unde impulsul este interpretat ca durere (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005).

- serotonina (5-hidroxitriptamina 5HT)
- prostaglandine și leucotriene eliberate de țesuturile lezate
- bradikina din circulație
- substanța P eliberată din terminațiile nervoase libere.

Factorii algogeni primari (ionii de potasiu, bradikina, histamina, substanța P), pot activa direct nociceptorii. Există și substanțe algogene secundare (prostaglandine, derivați de ciclooxigenază, leucotriene, AMP, etc.) care nu au acțiune algogenă directă, însă ele pot crește excitabilitatea nociceptorilor. Efectul acestor substanțe este variabil. De exemplu, bradikina

produce durere prin stimularea fibrelor A-delta și C, participă la reacțiile inflamatorii și prin vasodilatație scade presiunea arterială. AINS sunt active pe terminațiile nervoase inhibând producerea de prostaglandine și determinând indirect inhibarea acțiunii hiperalgice a bradikininei.

2. Fibrele nervoase aferente primare

După cum s-a menționat, impulsul nervos generat prin activarea nociceptorilor se transmite ca potențial electric de acțiune de-a lungul fibrelor nervoase aferente primare A-delta și C către substanța cenușie a măduvei spinării (figura 1) după cum urmează:

- fibrele A-delta sunt slab mielinizate, au grosime de aproximativ 2,5-5 microni și transportă potențiale de acțiune cu viteză de 5 m/s; aceste fibre transmit durerea primară ascuțită cu latență scurtă, bine localizată, care dispare repede și declanșează reflexe locale și generale de apărare; în plus determină reacții simpatice;
- fibrele C nemielinizate au grosime de aproximativ 0,3-1,2 microni și au viteză de conducere de 0,5-2 m/s; ele transmit durerea secundară întârziată, difuză, persistentă, cu caracter de arsură și este însoțită de reacții vagale. Aceste fibre ocupă 80% din populația rădăcinii posterioare, iar în rădăcina anterioară sunt în proporție de aproximativ 20%. Fibrele aferente primare pătrund în măduva spinării pe calea rădăcinilor dorsale.

3. Cornul medular posterior

În secțiunea transversală substanța cenușie a măduvei spinării are formă de fluture și este divizată pe baza aspectului histologic în 10 lamine (Rexed) sau straturi, numerotate de la I la IX de la cornul dorsal la cel ventral, lamina X fiind localizată în jurul canalului central (figura 3). Placa turnantă a nocicepției este cornul dorsal al măduvei care este format din șase lamine, fiecare lamină conținând neuroni proprii și de asociație cu funcții distincte în procesarea durerii. Un rol deosebit în nocicepție îl au laminele I, II și V. Aici se găsesc interneuronii (neuroni intercalari) de tip inhibitor sau excitator care intervin în procesele de modulare a durerii. Lamina II, substanța gelatinoasă, reprezintă zona cu cele mai dense arii de recepție, modulare (conține neuroni inhibitori GABA-ergici, glicinerfici, opioidergici) și de transmisie a impulsului către structurile suprspinale.

În opinia majorității cercetătorilor, neuronii din laminele IV, V și chiar I sunt neuroni de transmisie centrală (neuroni din lamina V se proiectează în tractul spinalamic), asupra cărora interneuronii din laminele II (substanța gelatinoasă) și III exercită acțiune predominant inhibitorie. Acest input modulator al

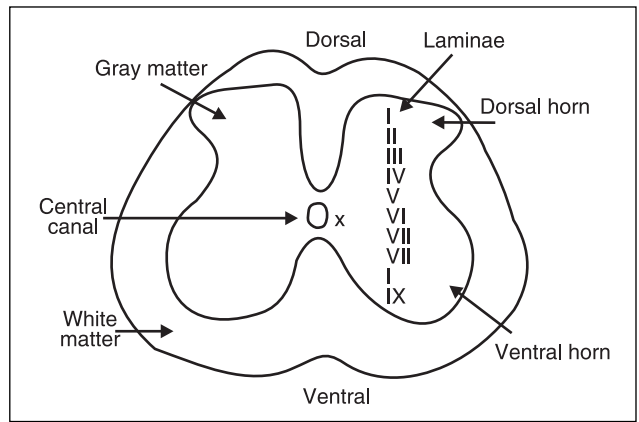


Figura 3

Structura măduvei spinării. Substanța cenușie în formă de fluture este situată în zona centrală și conține fibre nervoase nemielinizate și corpurile celulare ale neuronilor; este divizată în 10 lamine care sunt numerotate de la I la IX de la cornul dorsal la cel ventral, iar lamina X-a este localizată în jurul canalului central. Cornurile dorsale ale substanței cenușii sunt responsabile de primirea și de transmiterea informației senzoriale. Substanța cenușie spinală este înconjurată de substanța albă care este alcătuită din fibre nervoase mielinizate (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005).

interneuronilor din substanța gelatinoasă asupra neuronilor cu transmisie centrală stă la baza teoriei *controlului de poartă*, propusă de Melzack și Wall, asupra căreia voi reveni.

Fibrele algoconductoare periferice A-delta care conduc aferențele nociceptive cutanate se termină în laminele I, II și V. Fibrele algoconductoare C au origine cutanată stabilesc conexiuni în aceleași lamine, predominant însă cu laminele I și II, iar cele care au originea în mușchi, articulații, viscere se termină în lamina I dar și în laminele V și X. Atât fibrele algoconductoare periferice A-delta cât și fibrele C fac sinapse excitatorii și inhibitorii cu interneuronii modulatori din substanța gelatinoasă (al doilea neuron mediator al sensibilității dureroase). Aferențele nociceptive viscerele se termină predominant în laminele I și V din segmentul toracal sau în laminele I, II, V, VI, VII și X din segmentul sacrat.

Fibrele A-beta, care răspund la stimuli inofensivi cum ar fi vibrația și atingerea ușoară, intră în măduvă în cornul dorsal și dau colaterale care se termină în particular în laminele III-V și chiar mai profund. De asemenea, fac sinapsă direct cu terminațiile fibrelor C nemielinizate în lamina II, putând elibera acid gamma aminobutiric care inhibă transmisia impulsurilor prin fibrele C. Ipoteza *controlului de poartă* asupra durerii a fost propusă, după cum s-a menționat, de Melzack și Wall în 1965 și are meritul de a postula mecanismele endogene de suprimare a durerii, mecanisme care stau la baza unor tehnici de analgezie (de ex. TENS). Conform acestei teorii, funcția de barieră (*control de poartă*) în transmiterea ascendentă a impulsurilor de durere

este atribuită interneuronilor din substanța gelatinoasă care modulează semnalul primit (în sens inhibitor sau amplificator), înainte ca acesta să fie transmis mai departe către etajele superioare. Astfel, interneuronii din substanța gelatinoasă exercită efect inhibitor asupra fibrelor aferente (inhibiție presinaptică efectuată prin sistemul opioid endogen și posibil și prin alte mecanisme). În plus, efectul interneuronilor este fie amplificat de aferențele sosite prin fibrele cu diametru mare (stimularea fibrelor A-beta determină închiderea porții) fie diminuat de impulsurile sosite prin fibrele eferente cu diametru mic (fibrele A-delta și C), deschizând astfel poarta pentru impulsurile de durere.

În concluzie, controlul asupra barierei poate fi exercitat atât de aferențe periferice (fibre mielinice cu diametru mare A-beta, de cele cu diametru mic A-delta, de fibre amielinice tip C), dar și de eferențe centrale prin sistemul cordoanelor medulare dorsale (din ariile formațiunilor reticulate-nucleul magnus al rafeului, substanța cenușie periaeductală și periventriculară).

Dacă intensitatea impulsurilor transmise prin aferențele periferice depășește posibilitățile inhibitorii ale neuronilor intermediari, controlul central este dereglat. O emoție puternică sau starea de anxietate pot să deschidă poarta. S-a constatat că prin stimularea repetitivă a fibrelor C crește excitabilitatea neuronilor și interneuronilor din măduva spinării și se reduce pragul pentru transmisia durerii sau a altor senzații; acest fapt este cunoscut ca fenomen *wind-up*.

După cum s-a menționat, fibrele aferente primare pătrund în măduva spinării pe calea rădăcinilor dorsale. Înainte de a pătrunde în cornul dorsal al măduvei spinării, aferențele primare se bifurcă în „T” și traversează 2 până la 3 segmente spinale în tractul Lissauer (numit după neurologul german care a descris primul această cale în secolul al XIX-lea), în direcție rostrală și caudală. Aferențele primare care traversează tractul Lissauer trimit proiecții colaterale către substanța cenușie pe lungimea a 4 până la 6 segmente și au rolul de a disocia impulsul nervos (figura 4).

În cornul dorsal, fibrele aferente primare fac sinapsă, direct sau indirect (pe calea interneuronilor), cu proiecțiile neuronilor de ordin secund și transportă mesajul nociceptiv prin intermediul neurotransmițătorilor eliberați (cum ar fi amino acidul excitator glutamat sau substanța P) (figura 5).

4. Tracturile ascendente

Proiecțiile neuronilor transmit semnalul nociceptiv rostral de-a lungul căilor ascendente ale măduvei spinării către diverse structuri supraspinale din trunchiul cerebral și diencefal, inclusiv către formațiunea reticulară bulbară, substanța cenușie periaeductală, regiunea parabrahială, hipotalamus, talamus și diverse structuri limbice. Formațiunea reticulară este importantă în starea de somn/veghe, starea de conștiență fiind crescută în prezența stimulilor dureroși. Sistemul limbic este

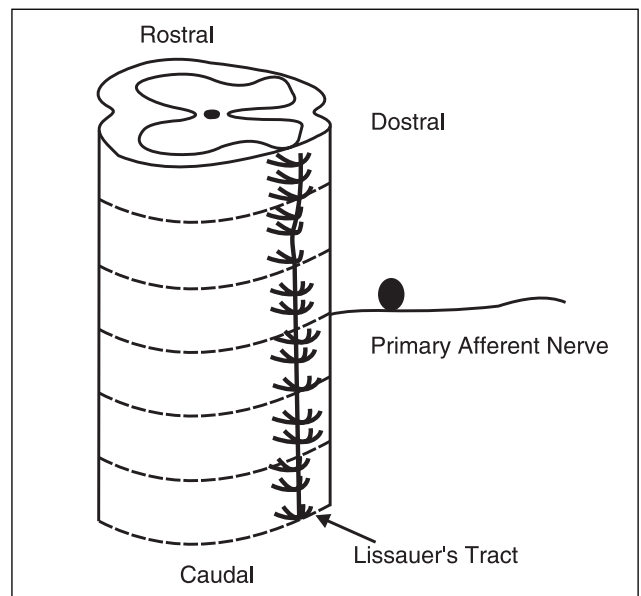
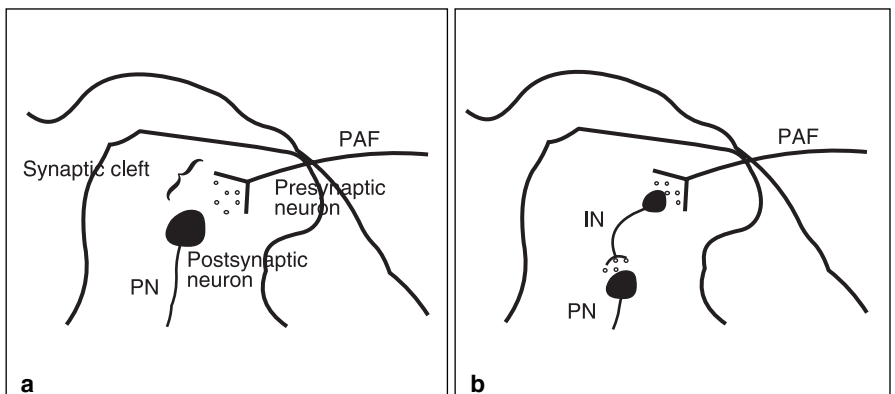


Figura 4

Tractul Lissauer și aferențele primare colaterale la nivelul măduvei spinării. Fibrele aferente primare (PAF) pătrund în cornul medular posterior; fibrele nervoase se bifurcă în tractul Lissauer și traversează 2-3 segmente spinale în direcție rostrală și caudală, transmitând astfel semnalele de durere în mai multe segmente ale măduvei spinării (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005).

Figura 5

Sinapsa fibrelor aferente primare cu proiecțiile neuronilor în cornul dorsal. Fibrele aferente primare (PAF) pătrund în cornul medular posterior și fac sinapsă direct (a) cu neuronal (PN: neuron de ordin secund) sau (b) fac sinapsă cu interneuronul (IN). Semnalul de durere este transmis la nivelul sinapsei prin neurotransmițătorii eliberați de neuronul presinaptic în spațiul sinaptic și prin legarea acestora de receptorii postsinaptici (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005).



asociat sentimentelor (emoțiilor) și anxietății care însoțește durerea și conține receptori pentru benzodiazepine.

Prin urmare, căilor ascendente au rol doar în transmiterea informației nociceptive către structurile suprasmale; ulterior semnalul nociceptiv este procesat la nivelul neuronilor de ordinul III și transmis structurilor limbice și cortexului senzorial, unde este interpretat ca durere.

Organizarea și neuroanatomia căilor ascendente ale durerii sunt destul de complexe. Cea mai importantă și bine descrisă din căile ascendente este tractul spino-talamic (STT – de la măduva spinării la talamus) care se consideră că transmite senzația de durere, temperatură și atingere. Majoritatea proiecțiilor neuronilor care traversează STT au originea în laminele superficiale I și II cât și profund în lamina V din cornul medular posterior. Înainte de a merge ascendent, fibrele se încrucișează la nivelul liniei mediane a comisurii albe anterioare trecând controlateral și formând tractul spino-talamic cu traiect ascendent către talamus (figura 6a). Există și un număr mic de fibre spino-talamic (10%) cu traiect direct ipsilateral, fapt ce explică persistența durerii reziduale după cordotomie.

Tractul spino-talamic are două componente:

- neospino-talamică: cu originea în laminele I și V și care transmite durerea epicritică, bine localizată – fibrele A; transmisia este rapidă monosinaptică în nucleii specifici ai talamusului lateral: nucleul ventro-postero-lateral (VPL), nucleul ventro-postero-inferior (VPI).
- paleospino-talamică: cu originea în lamina V și straturile profunde ale cornului dorsal; transmite durerea protopatică – fibrele C, transmisia este întârziată, slab localizată, polisinaptică către partea posterioară a nucleului ventral medial, nucleul dorsal medial, nucleul parafascicular, nucleul controlateral.

A doua cale ascendentă importantă implicată în transmiterea durerii este tractul spinomezencefalic (SMT – de la măduva spinării către mezencefal), care are originea în laminele I, II, și V ale cornului medular posterior; fibrele se încrucișează în comisura albă ven-

trală și se termină în câteva arii, cum ar fi, printre altele, substanța cenușie periapeductală (PAG) și nucleii cuneiformi (figura 6b).

Cel de al treilea tract cu rol în conducerea informației nociceptive este tractul spinoreticular (SRT – măduva spinării către formațiunea reticulară), cu originea în laminele VII și VIII dar și în laminele I, V și X și care se termină în formațiunea reticulară a trunchiului cerebral (figura 6c).

Se consideră că fiecare tract ascendent are structuri țintă primare și, de asemenea, trimit proiecții colaterale către alte zone ale creierului pe care le traversează. Când proiecțiile de la măduva spinării își ating ținta, fac sinapsă cu cel de al III-lea neuron care are rol de releu și trimit proiecții către alte regiuni ale encefalului, diencefalului și către baza creierului.

Deși cele trei căi descrise mai sus se consideră a fi căile principale implicate în transmiterea durerii, ele nu constituie lista completă a tuturor căilor ascendente.

Se cunosc de asemenea trei căi nespecifice, după cum urmează:

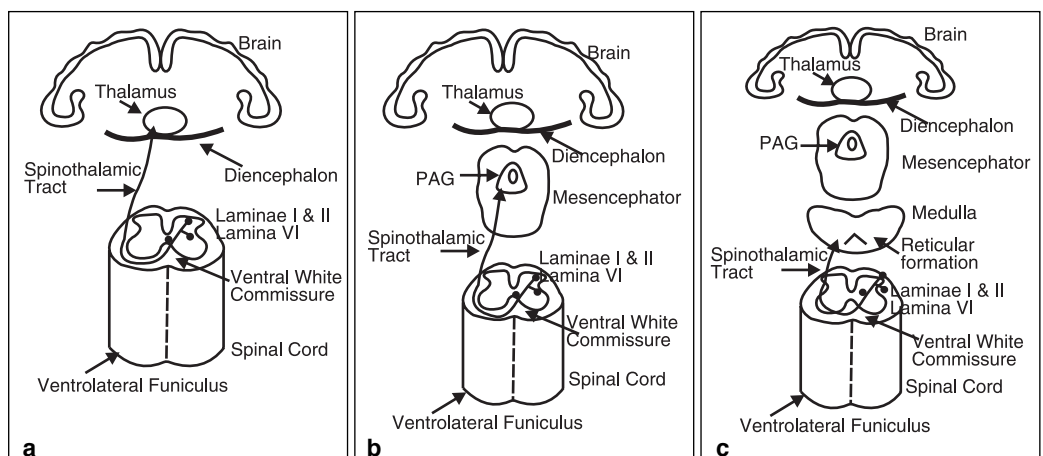
- calea polisinaptică adițională a cornului medular posterior, cu originea în laminele IV și VI
- calea spinocervicotalamică
- calea spinoparabrahială

5. Talamusul

Talamusul (prin cele 4 componente: anterior, medial, lateral, intralaminar, divizate de *lamina medularis interna*), este considerat structura de legătură supra-spinală principală în integrarea și transmiterea ascendentă a informației nociceptive către cortexul cerebral.

Talamusul nu numai că primește *input* de la tractul spino-talamic ci, de asemenea, primește *input* de la proiecțiile colaterale trimise de alte tracturi ascendente care transportă informația nociceptivă. În talamus sunt codificate informațiile nociceptive privind tipul, intensitatea cât și localizarea topografică a durerii, înainte ca aceste informații să fie transmise către structurile limbice și zonele corticale.

Figura 6
Tracturile transmisiei ascendente
(a). Tractul spino-talamic (STT); (b) Tractul spinomezencefalic (SMT); (c) Tractul spinoreticular (SRT) (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005)



6. Cortexul cerebral

În sfârșit, de la talamus semnalul nociceptiv ajunge în cortexul cerebral unde este integrat și este supus interpretării cognitive și emoționale. Zonele corticale care primesc semnalele nociceptive includ: ariile somatosenzoriale S1 (girusul postcentral, lobul paracentral, girusul precentral) și S2 (partea posterioară a buzei superioare a șanțului silvian), cortexul insular (arie corticală care are conexiuni cu sistemul limbic), cortexul cingulat anterior (componentă a sistemului limbic) și cortexul medial prefrontal. În aceste regiuni corticale există o rețea complexă de interconexiuni cu talamusul și structurile limbice, rețea care este responsabilă pentru discriminarea senzorială (percepția intensității, localizării, duratei, modului temporal și calității stimulului nociv) și afectiv motivațională (legătura dintre durere și dispoziție, atenție, luptă, toleranță și explicație rațională), componente ale experienței dureroase.

IV. MODULAREA DESCENDENTĂ A NOCICEPȚIEI

1. Generalități

Head și Holmes au emis pentru prima dată ipoteza că zonele superioare ale SNC au efecte modulatorii asupra durerii. Studiile ulterioare au confirmat că există un număr mare de zone supraspinale care contribuie la controlul *imputului* senzorial ascendent prin exercitarea controlului inhibitor asupra neuronilor din cornul medular posterior. La nivelul cornului medular posterior, efectele de modulare descendentă sunt exercitate fie asupra sinapselor dintre aferențele primare și proiecțiile neuronilor, fie asupra interneuronilor care fac sinapsă cu proiecțiile neuronilor (figura 7). Aceste sinapse din cornul posterior reprezintă locul unde informația nociceptivă este integrată prima dată, înainte de a fi transmisă către centrul superior ai SNC. Prin urmare, efectul de modulare descendentă se efectuează prin inhibarea eliberării de neurotransmițători inhibitori din fibrele aferente primare (figura 7a) sau prin inhibarea

funcției receptorilor neurotransmițătorilor de la nivelul neuronului postsinaptic (figura 7b).

În modularea descendentă a nocicepției intervin câteva zone supraspinale care sunt cunoscute că acționează fie în mod direct (trimițând proiecții neuronale către măduva spinării), fie indirect (trimițând proiecții neuronale către alte regiuni ale creierului care trimit proiecții către măduva spinării). Aceste zone includ printre altele substanța cenușie periaeductală (PAG), *locus coeruleus* (LC), regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM).

2. Substanța cenușie periaeductală

Substanța cenușie periaeductală (PAG) este o structură situată pe linia mediană, compusă dintr-un pachet dens de neuroni heterogeni situați în jurul apeductului cerebral (figura 8). Aceasta reprezintă o componentă importantă în rețeaua de modulare a durerii, existând câteva proiecții eferente transmise de la substanța cenușie periaeductală direct către măduva spinării, care au efect de stimulare spinală. S-a constatat că efectul modulator al substanței cenușii periaeductale este exercitat și indirect prin conexiuni aferente cu diverse structuri cerebrale cum ar fi regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM), nucleii parabrahiali, *locus coeruleus* și grupările celulare A5 și A7 noradrenergice.

3. Locus coeruleus (LC)

Locus coeruleus (LC) are în structură neuroni noradrenergici: este localizat în punte la marginea ventricolului IV (figura 9). Proiecțiile bilaterale ale neuronilor din LC și din apropierea grupului celular A7 merg descendent în principal către cornul medular posterior controlateral, în laminele I, II și V unde exercită efect antinociceptiv. În plus la efectele antinociceptive intrinseci exercitate de grupurile celulare pontine noradrenergice, aceste zone primesc proiecții neuronale atât din regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM) cât și din substanța cenușie periaeductală (PAG). Astfel, *locus coeruleus* are și

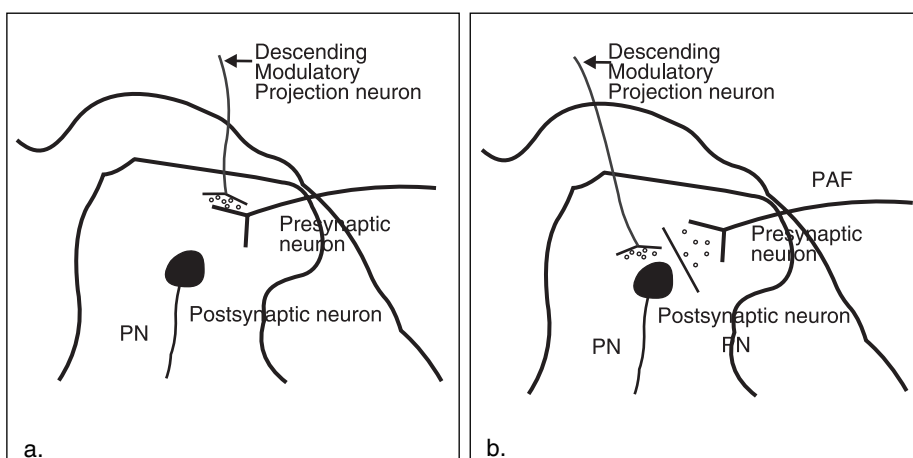


Figura 7
Efectul exercitat de proiecțiile neuronilor modulatori descendenți asupra sinapselor dintre fibrele aferente primare și neuronii proiectați în cornul dorsal. Proiecțiile neuronilor modulatori descendenți pot exercita efect de inhibare a eliberării de neurotransmițători din fibrele aferente primare (PAF) în cornul medular posterior (A) sau de inhibare a receptorilor neurotransmițătorilor din proiecțiile neuronilor ascendenți (PN; B), alternând astfel transmiterea informației nociceptive către creier (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005).

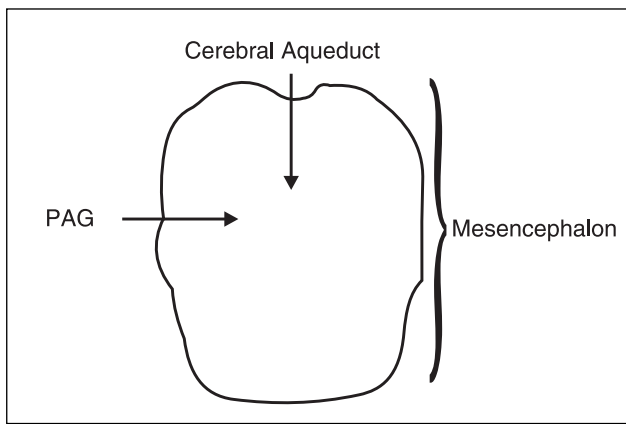


Figura 8

Substanța cenușie periapeductală (PAG) (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005)

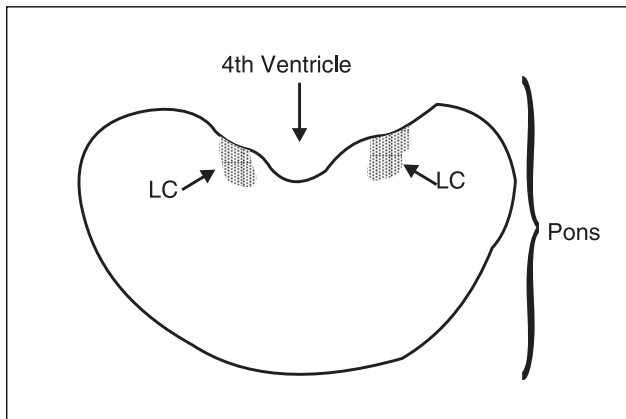


Figura 9

Locus coeruleus (LC) (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005)

rol de releu pentru RVM și PAG care exercită efecte modulatorii asupra cornului medular posterior.

4. Regiunea rostrală a bulbului ventromedial

Regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM) reprezintă o componentă importantă a circuitului modulator al durerii, exercitând atât efecte modulatorii proprii cât și rol de releu pentru zonele cerebrale superioare care au efectele modulatorii. Această regiune cuprinde nucleul median *raphe magnus* (NRM) și porțiuni ale formațiunii reticulare adiacente; nucleul reticular gigantocelular *pars alfa* (GiA) și nucleii paragigantocelulari laterali (LPGi) (figura 10). Proiecțiile aferente transmise de la RVM se extind bilateral și au fost identificate la toate nivelurile măduvei spinării. Acești neuroni prezintă numeroase colaterale deja proiectate în lamina specifică și terminații colaterale dense în laminele I, II și V din cornul medular posterior.

Deși toate componentele rețelei modulatorii descendente sunt importante, substanța cenușie periapeductală (PAG) și regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM) au rol cheie în mecanismele de bază ale modulării durerii. Mai mult, proiecțiile PAG către RVN sunt esențiale pentru ca PAG să execute efectele

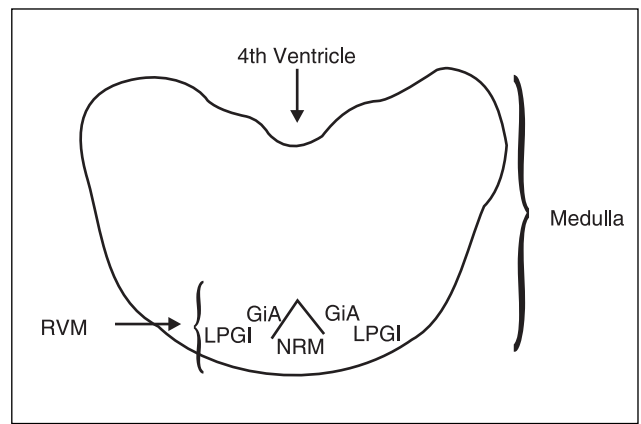


Figura 10

Regiunea bulbară rostrală ventromedială (RVM) include nucleul median raphe magnus (NRM), pars alpha gigantocelulară (GiA) și paragigantocelulară laterală (LPG) (reprodus după Renn CL, Dorsey SG, 2005)

sale modulatorii descendente asupra neuronilor nociceptivi ai cornului medular dorsal.

Regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM) exercită efecte modulatorii asupra transmisiei nociceptive la nivel spinal acționând antinociceptiv asupra stimulilor dureroși. În timpul stimulării noxice persistente, cum ar fi cea din starea inflamatorie prelungită, există o activare continuă a rețelei modulatorii descendente a durerii și o creștere a activității neuronale în RVM care are drept rezultat sporirea modulării descendente asupra transmisiei nociceptive spinale.

V. SISTEMUL OPIOID ENDOGEN ȘI NEUROMODULATORII

După cum s-a menționat modularea descendentă a durerii este tributară substanței cenușii periapeductale, nucleului dorsal al rafeului din mezencefal care, prin fibrele descendente serotoninergice, stabilesc conexiuni cu nucleul mare al rafeului și mai departe prin fibrele reticulospinale transmit influxul nervos la neuronii din lamina H. Neuronii de la acest nivel sunt activați de serotonină în sinteza și eliberarea de peptide opioide endogene: enkefaline, beta-endorfine. În prezent se consideră că există 2 sisteme opioide: sistemul enkefalinergic și endorfinergic.

Neuronii enkefalinergici se găsesc în straturile 1-2 Rexed și în numeroase formațiuni supraspinale (formațiunea reticulară, mezencefal, diencefal, telencefal).

De asemenea, există 2 etaje de control al durerii prin opioizii endogeni:

- un etaj inferior medular enkefalinic
- un etaj superior diencefalic-mezencefalic, cu predominanța ambelor sisteme: enkefalinergic și endorfinergic.

Interneuronii inhibitori enkefalinergici din stratul 1-2 Rexed sunt activați atât de aferențele periferice

de tip tactic (fibrele A-beta) cât și de fibrele descendente supramedulare (substanța cenușie periapeductală, nucleii talamici). Enkefalinele eliberate se fixează pe receptorii opioizi (kappa și miu) situați presinaptic pe fibrele A-delta și C (din lamina IV) și determină inhibarea eliberării mediatorilor algotransmițători.

Serotonina se află la capătul sistemului serotonergic descendent (din nucleul rafeului magnus) și blochează transmisia informației la nivelul sinapselor dintre fibrele aferente și neuronii care preiau informația. Noradrenalina este prezentă la capătul fibrelor sistemului descendent inhibitor cu originea în *locus coeruleus* și își exercită acțiunea prin intermediul receptorilor alfa-2 spinali. Neuromodulatorii (GABA, glicina, adenzina, histamina, acetilcolina, calcitonina, somatostatina, colecistokina, etc.) intervin de asemenea în modularea durerii la acest nivel.

S-a constatat că la naștere controlul inhibitor descendent este imatur. Aceasta conduce la obținerea unor niveluri reduse de neurotransmițători eliberați (în acest caz serotonina și norepinefrina) și la întârzierea maturării legăturilor interneuronale. Lipsa inhibiției descendente în cornul dorsal medular presupune absența unui sistem analgezic endogen important care să deprime informațiile noxice transmise SNC cu efecte nefavorabile mult mai profunde la această vârstă.

VI. MODELAREA BIFAZICĂ

Modularea descendentă a nocicepției nu este în întregime inhibitoric. S-au demonstrat proprietăți bifazice ale sistemului modulator al durerii datorită exercitării acțiunii fie de inhibare fie de facilitare a transmisiei nociceptive. Rămân totuși neclare multe aspecte ale mecanismelor de bază privind modularea nociceptivă și asupra trecerii de la facilitare la inhibare. Astfel, în regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM), există o zonă în care sistemul de modulare a durerii are efecte opuse și reprezintă zona esențială în menținerea echilibrului modulării descendente. Când se activează căile descendente cu originea în regiunea rostrală a bulbului ventromedial (RVM), efectul care rezultă (de inhibare sau de facilitare) este dependent de intensitatea și de natura stimulului transmis acestor regiuni. Deși rețeaua responsabilă pentru facilitarea sau inhibarea modulării poate fi distinctă, nu se poate face distincția anatomică și neurochimică a structurilor modulatorii bimodale. Echilibrul dintre inhibare și facilitare de la acest nivel determină efecte nete asupra modulării descendente a transmisiei nociceptive.

În rezumat, procesul de durere este un fenomen complex implicând atât sistemul nervos central cât și sistemul nervos periferic. Informația nociceptivă

privind injuria tisulară actuală sau potențială este transmisă de la terminațiile nervoase periferice (nociceptori) către creier printr-un sistem complex de căi ascendente. În creier, semnalele nociceptive sunt mai departe procesate în cortexul somato-senzorial și interpretate ca durere. Trecerea informațiilor nociceptive ascendent prin trunchiul cerebral pentru a ajunge la creier determină activarea rețelei structurale cerebrale și a căilor care exercită efecte modulatorii asupra transmisiei nociceptive. Structurile implicate în modularea durerii trimit proiecții neuronale de la creier către cornul medular posterior unde exercită efecte modulatorii asupra transmiterii informației nociceptive (de la aferențele primare către neuronul de ordin secund). Astfel, influxul informației nociceptive din periferie este fie inhibat (având drept rezultat durere mai mică) fie facilitat (rezultând mai multă durere).

VII. NEUROTRANSMIȚĂTORII

Neurotransmițătorii sunt eliberați ca răspuns al activării fibrelor aferente, neuronilor localizați în cornul medular posterior și fibrelor descendente ale neuronilor supraspinali. Substanța P (cunoscută ca neurotransmițător al fibrelor C) reprezintă neurotransmițătorul principal asociat durerii difuze, în timp ce acidul glutamic este neurotransmițătorul durerii ascuțite. Fenomenul de *wind-up* este parțial datorat interacțiunii celor 2 mediatori și anume, a interacțiunii dintre acidul glutamic și NMDA (N-methyl-D-aspartat) și substanța P. Aceasta confirmă conceptul dublei mediații între peptidă și aminoacid (sau NO) la nivel spinal, cooperând în transmiterea informației algice.

Opioizii inhibă eliberarea substanței P prin stimularea directă a receptorilor opioizi, deci inhibă eliberarea neurotransmițătorului, iar adrenalina inhibă eliberarea substanței P, TENS, acupunctura, aplicațiile reci, cresc frecvența transmisiei impulsurilor prin fibrele A-beta și astfel se închide *poarta* pentru transmiterea impulsurilor către creier care sesizează astfel mai puțin durere.

Ca urmare a activării receptorilor NMDA, calciul intră în neuron și determină eliberarea altor mediatori prin activarea enzimelor calciu-dependente; dintre acestea, cele mai importante sunt: nitricoxid sintaza și fosfolipazele. În urma acțiunii primei enzime, se formează oxidul nitric, gaz ce facilitează transmiterea algică.

Tot ca urmare a pătrunderii calciului, consecutiv activării receptorilor NMDA, sunt activate unele gene implicate în producerea unor proteine care pot întreține sau amplifica durerea. Astfel, prin stimularea noxică este indusă exprimarea unei gene protooncogene *c-fos* la nivelul măduvei spinării, în zona periapeductală,

în nucleii parabrahiali și la nivel talamic. Protooncogenele determină sinteza unor molecule ce conțin secvențe neuropeptidice care, prin clivare, eliberează peptide active algogene.

Stimularea supraspinală sau administrarea de morfină au capacitatea de a reduce exprimarea proteinei *c-fos* la nivel spinal.

VIII. PLASTICITATEA NEURALĂ

Sistemul nervos nu este o legătură rigidă ci el are abilitatea de a-și schimba structura și de a-și modifica funcția ca răspuns la *inputul* primit, adică el este plastic. Plasticitatea este evidentă la toate nivelurile, de la nociceptor la cortex și este dependentă de durata stimulării și de sensibilizarea neuronală, care poate fi periferică (asociată inflamației) și centrală (secundară sensibilizării sau lezării neuronale).

Periferic, nociceptorii pot fi sensibilizați prin lezarea țesuturilor, astfel că scade pragul acestora la impulsuri, crește răspunsul la stimulii noxici și, în plus, devin sensibili la stimulii non-noxici. Țesutul lezat este în mod tipic asociat cu inflamație locală, pe câtă vreme, când un axon este tăiat sau parțial lezat, la capătul proximal se edemațiază sau formează nevromul. La nivelul nevromului și nervilor lezați a fost demonstrată activitatea electrică spontană. Rata stimulării atopice este influențată de stimuli fizici (cald, rece, etc.), de factori metabolici și chimici din jurul nervului și de eferențele simpatiche. Plasticitatea explică recurența durerii după proceduri neurodistructive permanente, cum ar fi tractotomia spinotalamică.

Modificările periferice sunt asociate cu sensibilizarea centrală. Aceasta poate fi demonstrată în cornul dorsal al măduvei unde prin activarea repetitivă a fibrelor C se constată creșterea răspunsului acestor fibre la stimulare subliminară, fenomen cunoscut sub numele de *wind-up*. O stimulare transcutanată repetitivă

asupra câmpului receptiv cu fibre C la șobolan conduce la creșterea dramatică (până la de 20 de ori) a răspunsului la nivelul cornului medular posterior.

Sensibilizarea centrală se caracterizează prin creșterea transmisiei informației nociceptive, sensibilizarea la *input* non-nociceptiv și generarea de impulsuri spontane în măduva spinării. Neurochimic, această modificare centrală implică NMDA (N-methyl-D-aspartat) și oxid nitric.

Observațiile efectuate pe animale de laborator au condus la concluzia că sensibilizarea centrală contribuie la realizarea memoriei durerii.

IX. SEMNIFICAȚIA CLINICĂ

Noile descoperiri științifice sunt importante pentru cercetători prin aceea că mecanismele care stau la baza producerii durerii pot conduce la dezvoltarea unor noi strategii terapeutice privind controlul durerii acute și cronice a pacienților. De exemplu, este cunoscut că AINS blochează sinteza prostaglandinelor care joacă rol important în sensibilizarea nociceptorilor, astfel că diminuează durerea din cursul inflamațiilor. Cu toate acestea, prostaglandinele nu acționează singure. Există și alte substanțe endogene (mediatori inflamatori) care pot sensibiliza nociceptorii, cum ar fi bradikina, serotonina, citokinele și altele. De aceea, cercetarea durerii poate conduce la dezvoltarea unor agenți farmacologici noi care să fie îndreptați împotriva acțiunii acestor substanțe cu efect de sensibilizare și să furnizeze noi căi de control al durerii.

Transmiterea durerii poate fi întreruptă fie în periferie prin administrarea de medicamente care blochează sensibilizarea nociceptorilor (AINS), fie prin blocarea terminațiilor nervoase (de ex. injectare de lidocaină în nervii periferici). Percepția durerii poate fi de asemenea alterată prin administrarea de medicamente cu acțiune asupra SNC (opioide).

BIBLIOGRAFIE

1. **American Academy of Pediatrics** (Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery), Canadian Paediatric Society (Fetus and Newborn Committee). Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics*, 2000, 105, 454-461.
2. **American Academy of Pediatrics** (Committee on Psychosocial of Child and Family Health), American Pain Society (Task Force on Pain in Infants, Children and Adolescents). The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. *Pediatrics*, 2001, 108, 793-797.
3. **Anand KJ** – International Evidence-Based Group for Neonatal Pain. Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2001, 155(2), 173-180.
4. **Baron R** – Neuropathic Pain – The long path from mechanisms to Mechanisms, Based treatment. *The Journal of Pain*, 2001, 1(1), 2-13.
5. **Bruera E, De Lima L** – International Association for Hospice and Palliative Care. *IAHPC News*, 2004, 12(2), 76-77.
6. **Franck LS, Greenberg CS, Stevens B** – Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am*, 2000, 47, 487-512.
7. **Role of the sympathetic nervous system in neuropathic pain: clinical observations and animal models.** In: *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P, eds. Seattle, IASP Press, 2001, 125-149.
8. **Melzack R,Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL** – Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 933, 157-174.
9. **Mungiu OC** – *Tratat de algeziologie: Durerea la copil*. Editura Polirom, 2002, 14, 552-594.
10. Pain: The Fifth Vital Sign. Advocacy and Policy page. American Pain Society Web site. Disponibil în: <http://www.ampainsoc.org/advocacy/fifth.htm>, octombrie 11, 2003.

11. **Renn CL, Dorsey SG** – The physiology and processing of pain: A review. *AACN Clinical Issues*, 2005, 16, 277-290.
12. **Schechter NL, Berde CB, Yaster M ed** – Pain in Infants, Children and Adolescents, 2nd ed, Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
13. **Twycross R, Miller M** – Palliative care. In: Oxford Textbook of Medicine 4e. Warrell DA, Cox TM, Firth JD (ed). Oxford University Press, Oxford, 2003, 1397-1407.
14. **Wong DL, Hockenberry-Eaton M, Wilson D, Winkelstein M, Schwartz P** – Essential of Pediatric Nursing, 5th ed, St. Louis, Mosby, 2001, 1301.
15. **Woodruff R, Doyle D, De Lima L, Bruera E, Faar WC** – The International Association for Hospice and Palliative Care (IAHPC): History, description and future direction. *Journal of Palliative Medicine*, 2001, 4(1), 5-7.
16. **Woolf CJ, Salter MW** – Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000, 288, 1765-1769.