

VİSERAL AĞRI

Ali Ferit PEKEL*

Belirli bir hastalık yada herhangi başka bir neden ile hastaneye başvuranlar arasında en sık yakınılan ağrı tipi viseral ağrıdır. İnsanoğlunun normal duyuşal repertuarı içerisinde önemli yeri olduğu kadar bir çok klinik sorunla ilişkili bir semptom olma özelliğine de sahiptir. Ancak yakın zamanlara kadar bu ağrı tipi hakkında bildiklerimizin önemli bir kısmı, sadece somatik ağrılar hakkında yapılmış deneysel çalışmalardan elde edilmiş temel nosisepsiyon (ağrı oluşum süreci) mekanizmalarına dayandırılmıştır. Bu klasik bilgiye göre kronik ağrı modellerinin çoğu deri, kaslar yada eklemlerdeki enflamasyona veya da periferik sinir hasarına endekslenmiştir. Son zamanlarda özgün bir şekilde viseral ağrıyı konu edinen hayvan modelleri üzerinde de çalışmalar yeni yeni yapılmaya başlanmıştır. Somatik ve viseral ağrıların mekanizmalarının benzeşmesi sadece ağrı mekanizmasına ilişkin paylaştıkları bazı noktaların olması ile sınırlıdır. Geleneksel olan, viseral ağrının somatik ağrının sadece bir çeşiti olduğu görüşü hatalı ve eksik olarak tüm ağrı formlarının tek bir nörolojik mekanizmaya dayandırılmasıdır. Somatik ve viseral duyumlar hakkında geçen yıllar içerisinde daha fazla bilgi edinmekle görülmüştür ki paylaştıkları yanında ciddi farklılıkları da vardır. Derimiz, temasın tanınması, sıcaklık hissi, ağrı gibi çok geniş ölçekte bir çok karmaşık duysal deneyimin kaynağıdır. Bunun aksine iç organlarımızdan ağrı ve rahatsızlık hissi dışında duysal bir deneyimimiz olmamaktadır. Mide ve mesaneye ait dolgunluk hissini yaşayabilmemiz mümkün ise de bunun devam etmesi bile uyarının ağrı olarak yaşanması sonucunu yaratmaktadır.

Viseral ağrı sorununa ayırt edilmiş, özgün bir klinik yapı oluşmamış olması, viseral ağrı araştırmacılarının klinik partnerlerinin olmamasına, bu konuda ortaya çıkan ağrı sorunlarının değişik konularda uzmanlaşmış (obstetrisyen, gastroenterolog, kardiyolog, ürolog vb.) kişilerce görüldü kendi disiplinlerine özgü farklı değerlendirilmelerine sebep olmaktadır. Bu durum da viseral ağrının yetersiz tedavisi ile sonuçlanmaktadır. Örneđin kardiyologlar hastaların tümüyle ağrısız kalmalarının onların aşırı egzersiz yapabilmeleri konusunda yüreklendirici olabileceği ve kardiyak sorunun kötüleşebileceği endişesi ile ağrıyı ortadan kaldırmak konusuna uzak durabilmektedirler. Öte yandan doğumda analjezi artık giderek artan sayıda kadın için bir gereklilik olarak ortaya konulmaktadır. Şüphesiz modern tıbbın günümüz koşulları viseral ağrının daha etkin bir düzyede kontrol edilebilir olmasını gerektirmektedir.

Viseral ağrının ayrıntılı mekanizması organdan organa ve sistemden sisteme farklılık göstermekte ise de herbir kişiye özgün viser özelliklerini dışladığımızda viseral ağrının tüm çeşitleri için geçerli olan iki ortak prensip söz konusudur. Birincisi; viseral ağrının psikofizik yapısı somatik ağrıdan farklıdır ve içeriden kaynaklanan ağrının karakteristikleri onu oluşturan sebep hakkında aydınlatıcı olacağından dikkat ile değerlendirmeye alınmalıdır. İkincisi de somatik ağrının nörolojik mekanizmalarının geliştiği güzel bir şekilde viseral ağrıya uyarlanmamasının gerekliliğidir. Zira son bilgilerimize göre somatik ve viseral ağrı mekanizmaları arasındaki farklılıklar sadece bilimsel olarak ilginç olmakla kalmayıp klinikte uygulanacak tedaviler konusunda anlam taşımaktadırlar.

Viseral ağrının beş ana özelliği artık yaygın olarak paylaşılmış bir bilgidir (1):

1. Viseral ağrı viserin her yerinden uyarılmamaktadır,
2. viser'in hasar görmesi ile ilişkili deđildir,
3. başka alanlara aktarılır,
4. yaygın bir ağrıdır ve güçlükle işaret edilebilir,
5. ağrıya motor ve otonom refleksler eşlik ederler.

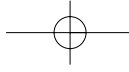
Viseral ağrının bu klinik özelliklerinden sorumlu mekanizmaların ilk ikisi viserin kısmen afferent inervasyondan yoksun olduğu gerçeğini ortaya çıkarmaktadır. Viseral ağrıya ait bu özellik viserdeki farklı organların inervasyonunu sağlayan periferik reseptörlerin işlevsel özelliğinden kaynaklanmakta, ve viserin çoğu yerinin, aktivasyonu halinde bilinçli bir idrak yaratmayan ve bu anlamda da 'sensoryel' olmayan nosiseptörlerce inerve olmasına dayanmaktadır. Diğer üç özellikler ise viseral nosiseptif mekanizmaların merkezde organize olmaları, özellikle de ayrılmış bir viseral sensoryel yolun bulunmaması ve somatik kökenliler ile karşılaştırıldığında viseral afferent liflerin az sayıda olması ile ilgilidir.

VİSERAL NOSİSEPTÖRLER

Viseral duyum ve viseral ağrının mekanizmasına ilişkin bilimsel bir değerlendirme farklı ve birbirine karşıt iki değerlendirmeyi önümüze koymaktadır:

1. Viser'in bir kısmı ağrıyı da içeren duyumlarla ilgili, bir kısmı da otonom düzen ile ilişkili ayrı sınıflarda yer alan duysal reseptörlerle inerve olmaktadır
2. İç organlar homojen bir şekilde tek tipte sensoryel re-

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı



112 | VİSERAL AĞRI

septörler ile inerve olmaktadır, düşük frekanslı aktivasyonda normal düzeni sağlayan sinyaller yaratırken yoğun uyarının sağladığı yüksek frekanslarda ağrı sinyali oluşur. Burada birinci yorum nosiseptörler kavramını viser'in asal yapısı kapsamına sokacak şekilde ele almakta, ikincisi ise viserdeki sensoryel hadiselerin periferde işlenmesine katkı bir "patern" teorisi uygulamaktadır (2)

Genel olarak viser'in duysal inervasyonu ve tüm iç organlardan uyandırılan duyuların tip ve boyutları bu organları inerve etmekte olan iki ayrı tipteki nosiseptif sensoryel reseptöre bağlıdır.

1) Yüksek-eşikli reseptörler: Büyük ölçüde mekanik olan doğal uyarılara yüksek eşikliği olan sensoryel reseptör grupları vardır ve bunlar tümüyle sadece ağrılı uyarı sınırları içerisinde değerlendirme işlevi yapabilmektedirler. Bu reseptörler kalp, damarlar, akciğerler ve hava yolları, özofagus, safra yolları, ince barsak, kolon, üreter, mesane ve uterus'da saptanmışlardır (3).

2) Uyarı şiddetini kodlayan reseptörler: İç organlarda doğal (çoğunlukla mekanik) uyarılara düşük eşikte yanıt veren sensoryel reseptörlerin ve uyarıların zararlı zararlı olarak belirlenmesine yarayan bir şifreleme işlevinin varlığı ortaya konulmuştur. Bu reseptörlerin, yarattığı deşarjın büyüklüğüne göre uyarı şiddetini kodlayan tek ve homojen bir reseptör kategorisini oluşturdukları bilinmektedir. Kalpte, özofagusta, kolonda, mesanede, testiste bulunmaktadırlar (4).

Öte yandan iç organların afferent inervasyonunun daha önce tanımlanmamış büyük bir kısmının sadece periferik organda enflamasyon oluşması durumunda aktif duruma geçen yanıtız afferent liflerden -"sessiz" nosiseptörler olarak anılan- oluştuğu öngörülmektedir (5). Bu afferentlerin geri kalan diğer tüm viseral afferentlerden işlev bakımından farklı olduğu ve esas olarak doku yaralanması ve enflamasyon uyarıları ile ilgili oldukları öne sürülmüştür. Bu yeni tipteki sensoryel reseptörün kronik viseral ağrı sinyallerinin oluşmasına, spinal reflekslerin uzun zaman süreçlerinde değişim göstermesine, ve iç organların otonom kontrolünün bozulmasına bulaştığı düşünülmektedir.

"Sessiz" nosiseptörlerin sayısal gücünün abartıldığı açıktır. Kolon ve mesanede "sessiz" viseral afferentlerin total afferent inervasyonun %80-90'ına tekabül ettiği görüşüne (5) karşın bunun %40-45'i aşmadığı gösterilmiştir (6) Ayrıca sensitizasyon oluşumu da burada öyle önemli bir nosiseptif rol taşımamaktadır, bir çok homeostatik süreçlerin gerektiği gibi olabilmesi, içeride oluşan uyarılara yüksek şiddette duyarlılık gösterilmesi ile sağlanabilmektedir.

Viseral ağrının tetiklenmesinde farklı sensoryel viseral afferent popülasyonlarının katılımı olmaktadır. Viser'e ilişkin ağrılı olayların periferik değerlendirilmesinde hem "yüksek-eşik" reseptörleri hem de "şiddeti-kodlayan" reseptör-

ler görev yapmaktadırlar. Akut kolik ağrı ve boşluklu bir organın şiddetli kontraksiyonu ile oluşan ağrı gibi kısa süreli akut viseral ağrılar yüksek eşik değerli afferentlerin aktivasyonu ile başlatılabilmektedir. Viseral uyarımın daha uzun süre ile devam ettiği doku hipoksemisi ve enflamasyonu gibi durumlar yüksek eşikli reseptörlerin duyarlılaşmasına (sensitizasyon) ve böylelikle de evvelce yanıtız "sessiz" nosiseptörlerin etkin hale gelmesine yol açar. Duyarlılaşmış durumda, nosiseptörler iç organlarda normal olarak oluşan tipteki zararsız uyarılara yanıt verebilir hale gelmektedirler. Bunu takiben merkezi sinir sistemi periferdeki nosiseptörlerden yağmaya başlayan ve periferik sensitizasyon sonlanıncaya değin sürecek olan bir afferent uyarı sağanağı altında kalır. Bu oluşum periferik girişi (input) artırarak sürdüreceği sentral mekanizmaları da harekete geçirecektir. Ağrı, böylelikle artık periferden yağın bilgilerin aktive ettiği sentral mekanizma ile gelişecektir.

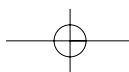
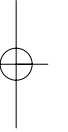
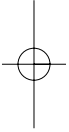
İç organların hasarı yada enflamasyonu ile normal motilite ve sekresyon düzeni değişmekte, bu da nosiseptör uçlarını çevreleyen vasatın özelliklerinde dramatik değişimler oluşturmaktadır. İç organların aktivitesinin değişmesi duyarlılık kazanmış nosiseptörlerin eksitasyonunu daha da artıracak ve belki de uzaklarda olan ve olay başlangıcında etkilenmemiş durumda olan nosiseptörlerin bile aktive olmalarını sağlayacaktır. Bu mekanizma hayvanda üreter taşı modeli kullanılarak deneysel olarak gösterilebilmiştir (7).

Normal koşullar altında normal ve sessiz viseral nosiseptörlerin uyarılabilme gücünü nedeniyle hasar yada enflamasyon sonrasında iç organlardaki aktiviteye yanıt olarak oluşan deşarjlar süre ve büyüklük bakımından akut hasar sonrasında oluşandan daha fazla olacak, ve böylelikle de hasar sonucu oluşacak deşarjların sentral etkileri olayın başlatıcısının yarattığından da büyük olacaktır.

VİSERAL AĞRININ BİYOKİMYASI

İki ayrı sınıfa ait ince miyelinsiz primer afferentler vardır: P maddesi ve kalsitonin geni peptidi (CGRP) gibi peptid nörotransmitter içerenler ve bunları içermeyenler (8). Diğer bir dizi reseptör ve enzimler bir grup tarafından eksprese edilir, diğeri tarafından eksprese edilemez, ve her iki grup da kendi normal fenotiplerini idame edebilmek için farklı trofik gereksinimler içindedirler. Ayrıca bu iki sınıfın spinal kord gri maddesindeki sonlanma düzenleri arasında da farklar vardır. Peptid içeren afferentler arka boyuzda Lamina 1, lateral lamina 2 ve Lamina 5 gibi tabakalarda sonlanırken peptid olmayan gruplar medial Lamina 2 de sonlanırlar.

Somatik ince afferentler her iki biyokimyasal sınıfı birlikte içerir ve bu sınıfların somatik ağrıdaki işlevsel rolü bilinmemektedir. Lakin viseral afferent liflerin çoğunluğu peptid içermektedirler ve peptid olmayan sınıfın karbonhidrat grupları eksprese etme özelliğinden yoksundurlar (9). Spinal korddaki (Lamina1 ve 5) sonlanma düzenleri



de peptidli afferentler olarak biyokimyasal ayırt edici özellikleri arasındadır.

Peptidli sınıftaki viseral afferentlerin biyokimyasal kimlikleri viseral ağrı tedavisinin gelecekte geliştirilecek tedavileri açısından değer taşımaktadır. Zira peptidler viserden bilgi taşınmasında özellikle önemlidirler. P maddesi reseptörü olmayan türetilmiş farelerde somatik enflamasyon hiperalejiye yaratırken viseral enflamasyonun primer hiperalejiye neden olmadığı gösterilmiştir (10). Bu hayvanlarda yansımış bir hiperaleji yada doku ödemi de gösterilememiştir. Sentral nosiseptif ve periferik inflamatuvar yanıtların iletilmesinde P maddesi/NK1 reseptörlerinin önemi olduğu düşünülmektedir. Taşikinin NK2 reseptörleri de viseral nosisepsiyonda ve barsak hareketliliğinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. İltihaplanmış ve iltihaplanmamış kolon distansiyonunda taşikinin NK2 reseptörlerinin nasıl davrandığı incelendiğinde kolon enflamasyonunda nöronal yanıtların arttığı, ve bu artışın bir NK2-reseptör antagonisti (MEN 11421) uygulanması ile inflame dokuda engellenmediği gösterilmiştir (11). İşlevsel batın hastalıkları ve viseral ağrının tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesinde gastrointestinal afferentlere yönelik çalışılmaktadır (12). Vaniloid reseptör iyon kanalları, asid-gönderen iyon kanalları, sodyum kanalları, purinoseptörler, 5-HT reseptörleri, ve kolsistkinin reseptörleri de benzer hedefleri oluşturmaktadırlar. Moleküler biyolojik yaklaşımların kullanılmaları bu potansiyel tedavi hedefleri sağlamak bakımından yeni ve değerli bilgiler sunmaktadır (13, 14).

VİSERAL AĞRININ SANTRAL MEKANİZMALARI

Viseral afferentlerin nosiseptif afferent deşarjları santral değişiklikler yaratmaktadırlar. Viserin uzun süre ile ağrılı uyarımı omurilikteki viserosomatik nöronların uyarılabilirlik durumunu artırır (15). Bu değişim o kadar seçici bir şekilde ayırt edimiş ve organize gelişir ki, sadece viseral uyarı ile etkilenmiş viserosomatik hücrelerde değişim gözlenir. Lakin, viseral nosiseptif nöronlar uzun süren ağrılı uyarın neticesinde uyarılabilirlik artışı gösterebilseler de somatik nöronlardakine özdeş, "wind-up" şeklinde bir artıştan bahsedilemez. Bu, merkezin duyarlılaşması (santral sensitizasyon) ve hiperaleji oluşmasında "wind-up"ın rolü olması düşüncesine ters düşmektedir.

Tekrarlanan uyarıların omurilikteki nöronların uyarılabilirliğini kolaylaştırmasının nöron şebekesinin spinal ve supraspinal pozitif "feedback" leri etkisi ile mi yoksa nörotransmitter salınımının sayesinde mi oluştuğu sorgulanabilir ise de ikisinin de viseral duyarlılığın artışına yol açarak viseral ağrı ile sık gözlenen motor ve otonom refleksler artışına olanak tanıdığını söyleyebiliriz (16). N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin hiperalejik durumlar dışındaki normal somatik ağrıda düşük çapta bir etkisinden bahsedilebilse de normal viseral ağrının oluşumunda, iletilmesinde daha önemli bir yere sahip oldukları ve viseral hiperaleji mekanizmasında rol oynadıkları düşünülmektedir (17).

Viseral ağrının idrak edilişi elektrostimülasyon ve görüntüleme teknikleri ile de irdelenmiştir. Talamus'un mikrostimülasyonu anjina yada doğum ağrısı gibi viseral ağrı deneyimlerinin uyanmasına yol açmıştır (18). Bunun gerçekleşme zamanından yıllarca sonra oluşturulabilmiş olması ağrı hafızasının varlığını da ortaya koymuş olabilirliği ilgilendirmektedir.

Bazı çalışmalar deneysel olarak oluşturulmuş yada klinik olarak uyarılmış viseral ağrı sonrasında beyindeki aktif alanları belirlemek için görüntüleme tekniklerini kullanmıştır. Enterik ağrının viseral gösterimini pozitron emisyon tomografisi yardımı ile yapmayı amaçlayan çalışmada normal deneklere rektumdan uygulanan akut ağrı uyarısının singulat korteks ön bölümünde beyin aktivitesi oluşturduğu gösterilmiştir (19). Beynin bu bölgesinin ağrı yaşantısının afektif kalitesinin idrak edilmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Burada belki daha da önemli olan, viseral uyarı ile aktive olan singulat korteksin ayrılmış alanının somatik uyarı ile aktive olan alandan farklı olmasıdır. Bu alan primatlarda beynin viseromotor reaksiyonlarının ve emosyonel seslendirmenin oluşturulduğu alana karşılık gelmektedir.

Aynı çalışmada irritable kolon sendromlu hastalar da çalışılmış ve normal deneklerle karşılaştırıldığında farklı beyin aktivasyon patternleri elde edilmiştir. Bu hastaların anterior singulate korteksinde aktivite artışı gözlenmezken viseral uyarı ile dorsolateral prefrontal korteks aktive olmuştur. Bu bulgu, irritable kolon sendromlu kişilerin karakteristik olarak viseral hadiselerle karşı aşırı duyarlı olmaları ile uyumludur.

Aziz ve ark. fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanarak özofagustan uyarılan hissin kortikal olarak işlenmesini değerlendirmeye çalışmışlardır (20). Distal özofagus distansiyonu göğsün alt kısmında hissedilmiş ve iki taraflı olarak primer ve sekonder somatosensoryel korteksler kavşağında temsil edilmiştir. Ön singulat gyrusta da değişik aktivasyon paternleri saptanmış, proksimal (somatik) özofagus sağ orta-ön singulat da temsil edilirken distal özofagus perigenual alanda temsil edilmiştir. Bu bulgulara göre sensoryel-diskriminatif, affektif ve kognitif korteks alanlarındaki kortikal özelleşmeler somatik ve viseral ağrılar arasındaki idrak farklılığını açıklayıcı olabileceği düşünülmektedir.

VİSERAL AĞRININ GELENEKSEL VE ALTERNATİF YOLAKLARI

Viseral ve diğer ağrı tiplerinin iletilmesine ilişkin geleneksel görüşe göre bu sinyaller çaprazlaşan anterolateral yollar boyunca esas olarak spinotalamik ve spinoretiküler yollardan taşınmaktadır. Bu klasik kavram, viseral nosiseptif bilgiyi taşıyan üç alternatif yolun bulunması ile tartışılabilir hale gelmiştir: arka kolon yolu, spino-para-brakio-amigdaloid yol, ve spinohipotalamik yol (21).

Viseral nosiseptif bilginin aktarılmasına ilişkin bu görüşle-

ri destekleyen deneysel hayvan çalışmaları ve bu çalışmalardan elde edilen bulguların klinik pratiğe aktararak cerrahi tedavilere uyarlanması yeni tedavi yöntemleri kazanılmasına yarar sağlayacak niteliktedir. Yeni her bir yolun viseral ağrı persepsiyonundaki tam olarak önemini ancak zaman ortaya çıkaracaktır.

Bu bulgular belirli herhangi bir "ağrı yolu" olup olmadığına ilişkin yapılmış olan eski tartışmaların yeniden açılmasına neden olacak niteliktedir. Belki de ağrının herhangi bir duruma özgün (spesifik) olmayan yol ve çekirdeklerdeki aktivite düzeninin değişmesinin bir sonucu olduğu savının karşısında tartışılmasına yol açacaktır.

Ancak viseral ağrı öngörülen gelecekte de çok farklı klinik çalışanları tarafından görülmeye ve tetkik edilmeye devam edilecektir. Burada hastaların uygun tedaviler görüp göremeyecekleri algoloğların ağrı kontrolü konusundaki görüş ve çabalarına bağlı gibi görünmekte ise de viseral ağrı, temel bilimsel araştırmalar ile klinik pratiğin olumlu ilişkisine iyi bir örnektir ve viseral ağrı ile uğraş vermekte olan diğer tüm uzmanlık alanlarının üyeleri de olası başarılarında yer alacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Cervero F. Mechanisms of Visceral Pain. Maria Adele Giamberardino (Ed). PAIN 2002- An Updated Review. IASP Press 2002; 40:403-411
2. Cervero F, Janig W. Visceral nociceptors: a new world order? Trends Neurosci 1992;15:374-378
3. Cervero F Visceral nociceptors. Belmonte C, Cervero F (Eds). Neurobiology of Nociceptors. Oxford: Oxford University Press, 1996:220-240
4. Cervero F. Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. Physiol Rev 1994; 74:95-138
5. Janig W, Koltzenburg M. Pain arising from the urogenital tract. Maggi CA (Ed). Nervous Control of the Urogenital System, The Autonomic Nervous System, Vol. 2. Chur, Switzerland: Harwood Academic, 1992, 523-576
6. Gebhart GF, Sengupta JN. On visceral nociceptors. Besson JM, Guilbaud G, Ollat H (Eds). Peripheral Neurons in Nociception: Physio-Pharmacological Aspects. Paris: John Libbey Eurotext, 1994, 23-37
7. Laird JMA, Roza C, Cervero F. Effects of artificial calculosis on rat ureter motility: peripheral motility: peripheral contribution to the pain of ureteric colic. Am J Physiol Regul Integr CompPhysiol 1997; 272:R1409-R1416
8. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. Neuron 1998; 20:629-632
9. Perry MJ, Lawson SN. Differences in expression of oligosaccharides, neuropeptides, carbonic anhydrase and neurofilament in rat primary afferent neurons retrogradely labelled via skin, muscle or visceral nerves. Neuroscience 1998; 85:293-310
10. Laird JMA, Olivar T, Roza C, et al. Deficits in visceral pain and hyperalgesia of mice with a disruption of the tachykinin NK1 receptor gene. Neuroscience 2000; 98:345-352
11. Laird JMA, Olivar T, Lopez-Garcia JA, Maggi CA. Responses of rat spinal neurons to distension of inflamed colon: role of tachykinin NK2 receptors. Neuropharmacology 2001b;40:696-701
12. Holzer P, Gastrointestinal afferents as targets of novel drugs for the treatment of functional bowel disorders and visceral pain. Eur J Pharmacol 2001; 429:177-193
13. Yoshimura N, Seki S, Novakovic SD, et al. The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Nav1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain. J Neurosci 2001; 21:8690-8696
14. Cheng HYM, Pitcher GM, Laviolette SR, et al. DREAM is a critical transcriptional repressor for pain modulation. Cell 2002; 108:31-43
15. Roza C, Laird JMA, Cervero F. Spinal mechanisms underlying persistent pain and referred hyperalgesia in rats with an experimental ureteric stone. J Neurophysiol 1998; 79:1603-1612
16. Tattersall JEH, Cervero F, Lumb BM. Viscerosomatic neurons in the lower thoracic spinal cord of the cat: excitations and inhibitions evoked by splanchnic and somatic nerve volleys and by stimulation of brain stem nuclei. J Neurophysiol 1986; 56:1411-1423
17. McRoberts JA, Coutinho SV, Marvizon JCG, et al. Role of peripheral N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in visceral nociception in rats. Gastroenterology 2001; 120:1737-1748
18. Davis KD, Tasker RR, Kiss ZHT. Visceral pain evoked by thalamic microstimulation in humans. Neuroreport 1995; 6:369-374
19. Silverman DHS, Munakata JA, Ennes H, et al. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain. Gastroenterology 1997; 112:64-72
20. Aziz Q, Thompson DG, Ng VWK, et al. Cortical processing of human somatic and visceral sensation. J Neurosci 2000; 20:2657-2663
21. Houghton AK, Wang CC, Westlund KN. Do nociceptive signals from the pancreas travel in the dorsal column? Pain 2001; 89:207-220