Neuraltherapie: Von der Gate Control Theorie zur Neuromatrix

Gerasimos S. Papathanasiou

Die Neuraltherapie ist ein regulationstherapeutischer Zugang für viele funktionelle Störungen und eine wertvolle Behandlungsform bei akuten und chronischen Schmerzen. Da sich die Effizienz der Neuraltherapie als Schmerztherapie in der Praxis bewährt hat, ist es sicherlich interessant, sie im Lichte der modernen Schmerztheorien zu diskutieren.

Viele Schmerztherapeuten und vor allem viele Anästhesisten, die Therapien mit Lokalanästhetika durchführen, machen die Erfahrung, dass lokalanästhetische Blockaden gelegentlich eine Heilung bzw. oft eine Schmerzlinderung hervorrufen können, die zeitlich viel länger dauert, als von der pharmakologischen Wirkung des Lokalanästhetikums zu erwarten wäre. Daraus resultiert zwangsläufig die Frage: Wie kommt es, dass die Blockaden so lange anhalten und in einzelnen Fällen sogar eine Dauerheilung bringen können?

Diese Fragestellung hat auch Schmerztherapeuten beschäftigt, die vorwiegend schulmedizinisch orientiert sind.[1] Betrachten wir, welche Erklärung die Autoren des Kapitels „Local Anesthetics and Epidurals" in dem großen Standardwerk „Pain" auf diese Frage liefern: „… the explanation may lie in „breaking the cycle". The peripheral pain input is blocked and the system can then reset itself".[2]

Die Erklärung könnte also lauten, dass die Lokalanästhetika bestimmte Teufelskreise unterbrechen können. Der periphere Schmerzinput wird blockiert, und das System, der Organismus, kann darauf ein „reset" durchführen.

Interessant wäre auch zu diskutieren, was unter dem Begriff „reset" zu verstehen ist.

Die Peripherie - Nozizeptorebene

Betrachten wir zuerst die Situation in der Peripherie, wo meistens das Abenteuer der Nozizeption, der Schmerzen anfängt. Die Nozizeption beginnt gewöhnlich mit der Aktivierung der peripheren Endigungen der Aδ- und C-Fasern, wobei letztere bedeutender für die Entstehung chronischer Schmerzzustände sind.

Diese polymodalen Nervenendigungen[3] reagieren auf adäquate Reize verschiedener Modalitäten, weisen eine dynamic range von nicht noxischen zu noxischen Schwellen auf und können zwischen vielen funktionellen Phänotypen wechseln, je nach Situation in ihrer Mikroumgebung.

Diese funktionellen Phänotypen werden darüber hinaus von der Aktivität der Zellen des Immunsystems, von Fibroblasten, von vegetativen Axonen und von bestimmten Hormonen mit beeinflusst. Diese Verhältnisse veranschaulicht die Abbildung 1, wo-

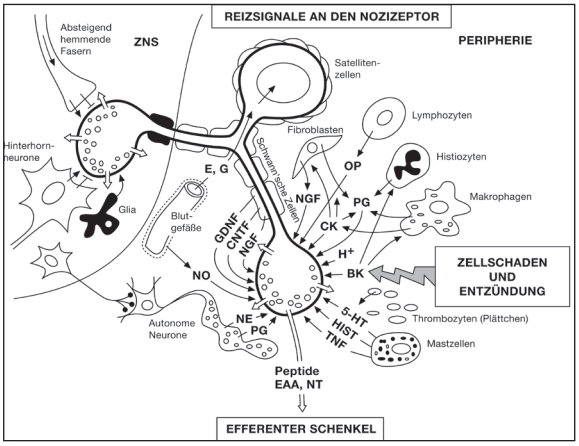


Abb. 1: Afferente Signale gelangen von den abgebildeten Zellen zur polymodalen Nervenendigung und entfalten ihre Wirkung durch die membranständigen Rezeptoren. Andererseits wird ihre Funktion durch die Ausschüttung von exzitatorischen Aminosäuren gefördert. Systemische Hormone wie Östrogene (E) oder Glucokortikoide (G) regulieren die neurale Funktion durch Rezeptoren im Zytoplasma (EAA) und durch Neurotransmitter (NT) und Neuropeptide, die vom Neuron beeinflusst werden (BK, Bradykinin; CK, Cytokines; CNTF, Ciliary Neurotrophic Factor; GDNF, Glial-derived Neurotrophic Factor; Hist, Histamin; NE, Norepinephrine; NGF, Nerve Growth Factor; NO, Nitric Oxide; OP, Opioid Peptides; PG, Prostaglandins; TNF, Tumor Necrosis Factor; 5-HT, Serotonin)

bei hier nicht alle peripheren Zellen und Faktoren abgebildet sind, die in Wechselwirkung zu den Nozizeptoren stehen.[4] Jedenfalls ist die Ähnlichkeit mit dem bekannten Bild des Grundregulationssystems von Pischinger und Heine nicht zu übersehen!

Nozizeptorplastizität

Es wird überdies langsam klar, dass auch auf der Nozizeptorebene, also in der Peripherie, alles ständig in Fluss ist. Im Falle einer Entzündung oder einer Verletzung manifestiert sich die Nozizeptorplastizität hauptsächlich mit folgenden Erscheinungen[5]:

1. Durch Herabsetzung der Schwelle für noxische Reize = primäre Hyperalgesie, gefolgt von einer Herabsetzung der Schwelle für mechanische Reize = sekundäre Hyperalgesie.
2. Wenn die Entzündung länger dauert, bilden sich auf der Nozizeptormembran neue Rezeptoren für Schmerzmediatoren, wie z.B. Bradykininrezeptoren.
3. Es kommt zu einer Expansion der rezeptiven Felder der Nozizeptoren für mechanische Reize.
4. Es kommt zu einer Rekrutierung neuer Rezeptoren, der so genannten „sleeping nociceptors", die bisher im normalen Gewebe inaktiv waren. Diese Nozizeptoren haben die besondere Eigenschaft, nach erstmaliger Stimulation durch eine Noxe durch Spontanaktivität mehrere Stunden lang zu feuern.

Wenn die nozizeptiven Inputs lange genug bestehen, kann es zu Veränderungen im ZNS kommen[6]. Es beginnt ein Kaskadenmechanismus, der vorwiegend über die Depolarisation der AMPA-Rezeptoren und über die Aktivierung der Proteinkinase C zur Aktivierung der sonst inaktiven NMDA-Rezeptoren der Hinterhornneuronen im Rückenmark führt. Das ist quasi ein Schlüsselereignis, denn es initialisiert länger dauernde plastische Veränderungen im ZNS[7]. Diese Beziehungen sind schematisch in Abb. 2 zu sehen.

Man kann das gesamte Geschehen zugunsten des Patienten beeinflussen, indem man durch eine neuraltherapeutische Injektion diese protrahierenden nozizeptiven Impulse gleich auf der peripheren Ebene ausschaltet. Dadurch lässt sich einerseits verhindern, dass die Nozizeptorplastizität

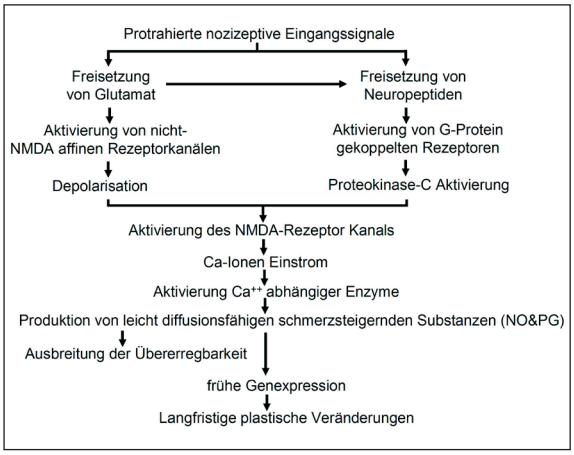


Abb. 2

für Schmerzreize getriggert wird, andererseits, dass es zu plastischen Veränderungen im ZNS kommt. Voraussetzung bleibt natürlich ein frühest möglicher Therapiebeginn!

Die Gate Control Theorie – Die spinale Ebene

Die Abbildung 3 ist allgemein bekannt. Es zeigt die ursprüngliche Version der Gate Control Theorie. Obwohl diese in den sechziger Jahren entstand[8], behält sie in ihren Grundsätzen weiterhin Gültigkeit. Der größte Beitrag der Gate Control Theorie für Medizin und Biologie war die erstmalige Verlagerung des Interesses der Schmerzforschung von der Peripherie in das ZNS und die Betonung der

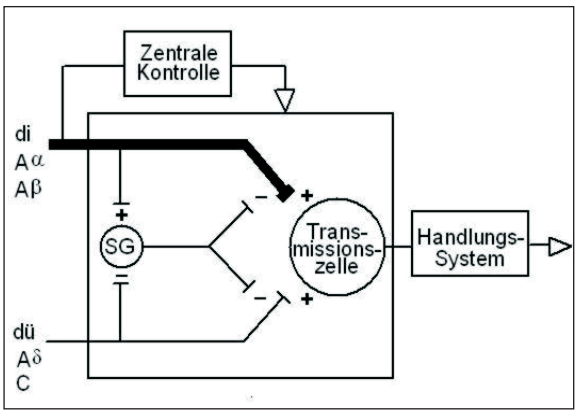


Abb. 3: Die Gate Control Theorie nach Melzack und Wall

ZNS-Mechanismen. Die Gate Control Theorie hat klargestellt, dass das ZNS kein passives System ist, sondern ein ausgesprochen aktives System, das imstande ist, eintreffende Informationen zu filtern, zu modulieren und zu selektieren.

Das erste Postulat der Theorie lautet, dass die Transmission der Impulse von afferenten Fasern durch die Transmissionszellen des Rückenmarks von der relativen Aktivität der dickkalibrigen (Aβ) zu den dünnkalibrigen Fasern (Aδ, C) beeinflusst wird. Die Aktivität der dickkalibrigen Fasern schließt das Gate, während die Aktivität der dünnkalibrigen Fasern es öffnet. Die praktische Umwandlung dieses Prinzips zeigt die Verwendung der TENS Gerate.

Ein weiteres wichtiges Postulat besagt, dass das Gate wesentlich von der so genannten „zentralen Kontrolle" beeinflusst wird, die das Gesamt-Output der Transmissionszellen mitbestimmt. Es handelt sich hierbei um ein spezialisiertes System von dickkalibrigen Fasern, das fähig ist, bestimmte kognitive Prozesse zu aktivieren, die wiederum durch deszendierende Systeme eintreffende sensorische Afferenzen auf spinaler Ebene modulieren bzw. blockieren.

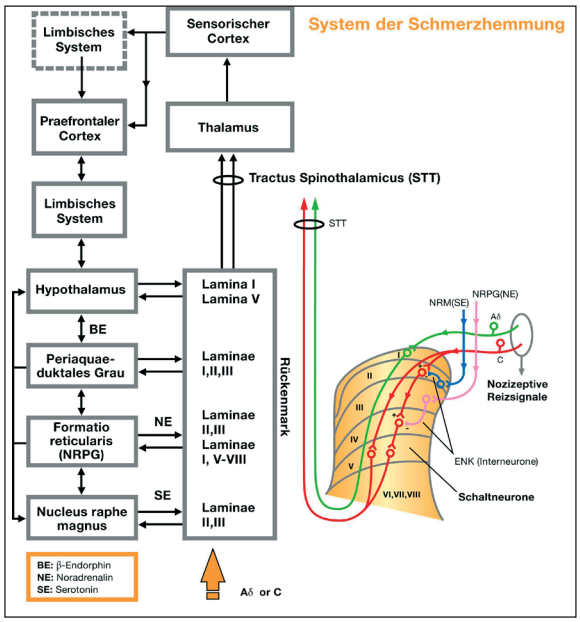


Abb. 4: Überblick über die Wege der Schmerzwahrnehmung und Schmerzhemmung (Nach Z. H. Cho, E. K. Wong, J. Fallon , ed. Nero-Acupuncture, Q-Puncture Inc. 2001)

Wenn das gesamte Output der Transmissionszellen einen kritischen Wert überschreitet, kommt es zu einer Schmerzempfindung.

Alle diese Fakten haben einen genaueren Niederschlag in der erweiterten Version der Theorie gefunden[9], welche die drei Komponenten des Schmerzes (sensory-discriminative, motivational-affective, cognitive) festgelegt hat.

Wie ist also die neuraltherapeutische Wirkung am Segment unter dem Aspekt der Gate Control Theorie zu verstehen? Mit der neuraltherapeutischen Injektion kann man zuerst durch den Stich die Aδ-Fasern aktivieren, die hier im Vergleich zu den C-Fasern die Rolle der dickkalibrigen Fasern spielen. Da die Aδ-Fasern schneller leiten, sperren sie das Gate für die C-Fasern. Darauf werden durch das Lokalanästhetikum zuerst die C-Fasern und dann die Aδ-Fasern inaktiviert, das Gate wird noch mehr geschlossen und die Schmerzempfindung bleibt aus.

Deszendierende Hemmsysteme

Wie vorhin erwähnt, haben die deszendierenden Hemmsysteme eine große Bedeutung. In der Übersicht über die wichtigsten Stationen des inhibitorischen Systems für das Schmerzgeschehen erkennt man (Abb. 4), dass dabei viele supraspinale Zellen eine Rolle spielen, wie z.B. der präfrontale Kortex, Teile des limbischen Systems, der Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, das Gebiet der periaquaeductalen grauen Substanz in der Pons, die Formatio reticularis in Pons und Medulla. Diese Stationen kommunizieren auch untereinander und entfalten ihre Wirkung auf spinaler Ebene, speziell auf die Hinterhornneurone der Laminae I-V (präsynaptische Hemmung).

Je nach beteiligtem Neurotransmitter können wir hauptsächlich zwischen serotonergem, noradrenergem und enkephalinergem deszendierendem System unterscheiden.

Das schmerzinhibitorische System kann unter anderem durch neuraltherapeutische Interventionen aktiviert werden. Die Injektion stellt am Anfang einen akuten Stressreiz dar, der imstande ist, durch bestimmte Mechanismen eine Schmerzlinderung zu bringen. Zum einen haben wir eine stressinduzierte Analgesie zu verzeichnen, zum anderen aber auch

eine Aktivierung von DNIC Mechanismen (diffuse noxious inhibitory control). Dies sind zwei mögliche Wege, die zeigen, wie man mit Neuraltherapie eine deszendierende Hemmung auslösen kann.

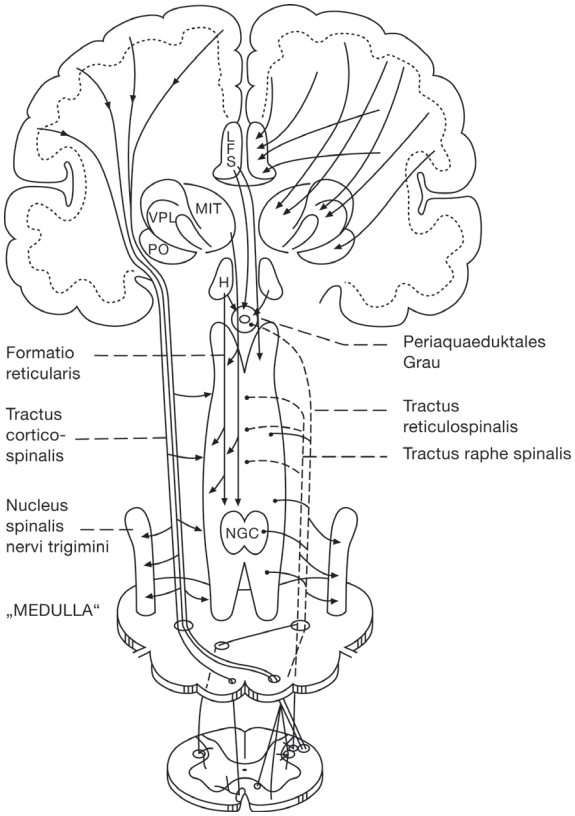


Abb. 5: Spinale Schmerzmodulationsmechanismen (nach G. W. Terman and J. J. Bonica: Spinal Mechanisms and their modulation. Bonica's Management of Pain, 3rd Edition 2001 Lippincot Williams & Wilkins)

Eine Sonderform der deszendierenden Hemmung stellen die kortikospinalen deszendierenden Systeme dar, die mit der Pyramidenbahn verlaufen[10]. Man kennt die Pyramidenbahn traditionell als eine motorische Bahn. Das ist grundsätzlich richtig, denn die meisten Neuriten haben ihren Ursprung im motorischen Kortex des Gyrus praecentralis. Viele andere Neuriten der Pyramidenbahn entspringen aber außerhalb des motorischen Kortex, nämlich vom primären (S I) und sekundären (S II) somatosensorischen Kortex. Nun ist es bekannt, dass die Stimulation der S I- und S II-Areale im Kortex die Aktivität der WDR-Neuronen im Rückenmark hemmt[11], und dieser Effekt über die Pyramidenbahn vermittelt wird.

Die neuraltherapeutische Injektion kann die gestörte Motorik des Patienten wieder normalisieren, soweit es anatomisch möglich ist. Ein Patient mit z. B. muskuloskelettalen Schmerzen jeglicher Genese ist nach der Behandlung beweglicher. Das heißt, dass die dickkalibrigen Fasern der Muskelspindeln wieder maximal feuern können und dabei das Gate auf Segmentebene wieder schließen. Gleichzeitig kommt es aber zu einer Hemmung der Aktivität der Hinterhornneurone durch die gesteigerte Aktivität der Pyramidenbahn.

Hinterhorn: Situationsabhängige Reizverarbeitung

Der Schlüssel zum Verständnis der Rolle des Hinterhorns beim Schmerzgeschehen liegt in der Erkenntnis, dass die Reaktion des somatosensorischen Systems auf einen bestimmten Reiz nicht stereotyp, sondern eher dynamisch abläuft. Ein gegebener Reiz, wie z.B. Berührung kann normalerweise als angenehm empfunden werden, aber in bestimmten Fällen auch eine intensive Schmerzempfindung auslösen. Der Grund ist, dass das somatosensorische System entsprechend dem Zustand reagiert, in dem es sich befindet[12].

Es gibt vier Modi:

Modus I: Das System zeigt eine physiologische Sensibilität. Der Input entspricht dem Output. Ein Reiz niedriger Intensität wird als harmlos, ein Reiz hoher Intensität wird als schmerzhaft empfunden. Dieser Zustand findet sich bei gesunden Personen und ermöglicht eine klare Unterscheidung zwischen nozizeptiven und nicht nozizeptiven Reizen.

Modus II: Das System zeigt eine verminderte Sensibilität, die auf der Aktivierung segmentaler und supraspinaler Hemmmechanismen beruht. Die Hemmung kann sowohl prä- als auch postsynaptisch erfolgen. Der Output ist im Vergleich zum Input stark vermindert: Ein Reiz hoher Intensität kann keine Schmerzempfindung hervorrufen. Dieser Zustand hat einen hohen Stellenwert fürs Überleben, weil er eine „fight or flight“ Reaktion im Falle einer ernsten

Verletzung ermöglicht. Klinisch findet sich dieser Zustand als Ergebnis von Behandlungen, die die inhibitorischen Schmerzmechanismen aktivieren, wie z.B. TENS, Gegenirritation, Akupunktur, Neuraltherapie, Suggestion, Hypnose, kognitive Therapie, usw.

Modus III: Das System zeigt einen erhöhten Sensibilisierungsgrad. Der Output ist wesentlich vermehrt und verstärkt im Vergleich zum Input. Wenn das System von Modus I in den Modus III übergeht, kommt es zur Entwicklung der so genannten zentralen Sensibilisierung (central sensitization). Diese Situation manifestiert sich durch eine Herabsetzung der Schmerzschwelle der Nozizeptoren, durch die Erhöhung der Aktivität der Hinterhornneuronen, durch Expansion der rezeptiven Felder und durch die Rekrutierung neuer Inputqualitäten.

Hier haben wir die Phänomene der Hyperalgesie und Allodynie, wobei auch harmlose Reize starke Schmerzen hervorrufen können. Dieser Zustand kann temporär bestehen und sich dann wieder auflösen. Wenn er aber lange genug besteht, kann daraus der Modus IV entstehen.

Modus III stellt schmerzphysiologisch den letzten möglichen Zeitpunkt einer kurativen neuraltherapeutischen Intervention dar. Wenn sich Modus IV etabliert hat, kann man von peripher mit der Neuraltherapie kaum etwas Dauerhaftes bewirken.

Modus IV: Eine Situation, die meistens bei neuropathischen Schmerzen vorkommt. Hier gibt es eine strukturelle Umorganisation im Hinterhorn: Aβ-Fasern, die normalerweise in der Lamina III, IV und V enden, also synaptisch aktiv sind, wachsen in Lamina II, die Hauptzone der Substantia gelatinosa hinein, wo normalerweise nur die C-Fasern enden (Aβ sprouting). Dieser Zustand zeichnet sich durch eine permanente Hyperalgesie und Allodynie aus.

Grenzen der Gate Control Theorie

Die Gate Control Theorie war eine grundlegende Entwicklung zum Verständnis des Schmerzgeschehens, konnte aber nicht alle Fragen beantworten. Einige Jahre nach Formulierung dieser Theorie beschrieb Melzack selbst starke Schmerzen bei paraplegischen Patienten mit verifizierter Durchtrennung des Rückenmarks, die unterhalb der Ebene der Durchtrennung auftraten, z.B. Schmerzen an den Beinen bei einer kompletten Durchtrennung Th5-Th6. Die Schmerzen bestanden auch nach beidseitiger sympathischer Blockade der Region weiter.

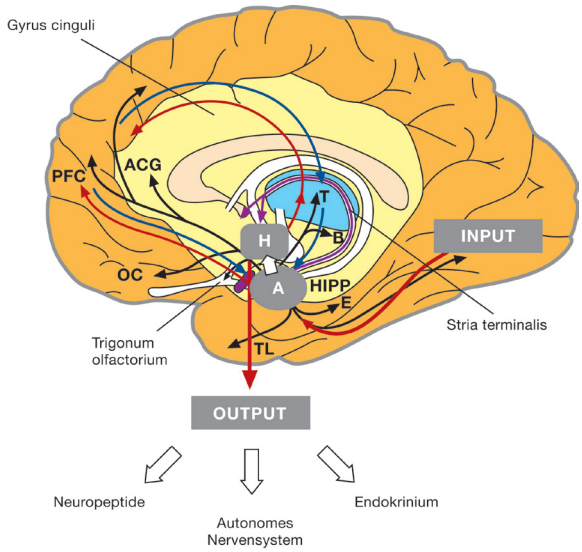
In diesem Fall sollte nach seiner Ansicht der Schmerz unter Ausgrenzung des spinalen Gates durch bestimmte Mechanismen im Gehirn selbst entstehen, weil das Rückenmark unterhalb der Durchtrennungsebene keine Verbindung zum Gehirn aufweist.

Die Erforschung der Phantomschmerzen führte zu einigen Schlussfolgerungen, die gezeigt haben, dass die Antwort auf dieses Schmerzrätsel jenseits des Foramen magnum im Gehirn liegen könnte.

1. Weil sich die amputierte Extremität so real anfühlt, ist es gerechtfertigt anzunehmen, dass die Erfahrung des Körpers, sich selbst zu identifizieren, über die selben neuralen Prozesse funktioniert, die normalerweise durch periphere Inputs aktiviert und moduliert werden, aber genauso gut auch in Abwesenheit dieser Inputs bestehen. Diese neuralen Prozesse werden ursprünglich genetisch festgelegt, können dann aber durch Erfahrung erheblich modifiziert werden.

2. Phantomschmerzerscheinungen legen die Ansicht nahe, dass alle Sinnesmodalitäten inklusive Schmerz, die das somatosensorische System anspre-

Abb. 6



chen, in bestimmten neuronalen Netzen im Gehirn liegen. Die periphere Reize triggern ein bestimmtes Muster neuronaler Aktivität, die für eine bestimmte somatosensorische Qualität kodiert ist, aber sie produzieren diese Qualität nicht.

Neuromatrix und Neurosignaturen

„…There is a genetically built-in network of neurons which produces characteristic nerve-impulse patterns for the whole body and the myriad somatosensory qualities we feel. The spatial distribution and the synaptic links of this network are initially genetically determined and later modified by sensory inputs. The cyclical processing and synthesis of nerve impulses in the neuromatrix produces a characteristic output pattern called neurosignature…“[13]

Die Neuromatrix ist also ein genetisch determiniertes Netzwerk von Neuronen, das charakteristische Muster neuronaler Aktivität für den gesamten Körper und für die unzähligen somatosensorischen Qualitäten produziert. Die räumliche Verteilung und die synaptischen Verbindungen dieses Netzwerkes sind ursprünglich genetisch determiniert, können aber später durch eintreffende sensorische Information aus der Peripherie modifiziert werden (Lernen).

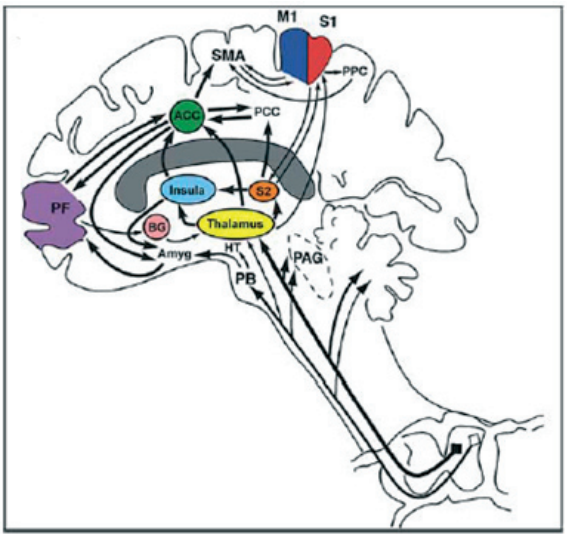


Abb. 7: Der Thalamus, die Insula, der praefrontale Cortex , die Regionen des vorderen und hinteren Cingulums (ACC, PCC), der Hypothalamus, der Amygdalabereich, der sensorische Cortex sowie die parabrachialen Nuclei sind wichtige Stationen der Neuromatrix, die für die Produktion der Neurosignatur für die Qualität Schmerz verantwortlich sind.

Charakteristika der Neurosignatur

- **Andauernde Einflüsse des Gehirns**
  Soziokulturelle Faktoren, Erfahrungswerte, Persönlichkeitsstruktur
- **Phasische kurzdauernde Einflüsse des Gehirns**
  Aufmerksamkeit, Angst
- **Verzögerte Antwort auf schädliche Reize**
  (segmentale Ebene, suprasegmentale Ebene)
- **Viszerale Impulse**
- **Absteigende Hemmung des Hirnstammes**
- **Impulse des autonomen Nervensystems**
- **Andauernde sensorische Impulse**
  (Triggerpunkte, Narben)
- **Kurzzeitige sensorische Einflüsse**
  (Verletzung, Kurzzeitreizung)

Die Verarbeitung und die Synthese der ankommenden Information in der Neuromatrix produziert ein bestimmtes neuronales Outputmuster, das für eine bestimmte somatosensorische Qualität kodiert ist und Neurosignatur genannt wird. Diese so entstandene Neurosignatur wird schließlich in verschiedene Hirnareale projiziert, wo sie als eine bestimmte sensorische Qualität empfunden wird.

Betrachten wir die Qualität Schmerz: Wie würde die räumliche Verteilung des Netzwerkes aussehen, das die Neurosignatur hierfür produziert?

Die Abbildung 7 zeigt schematisch die kortikalen und subkortikalen Regionen, die sich an der Schmerzperzeption beteiligen, wie durch fMRT Untersuchungen nachgewiesen werden konnte[14].

An dieser Stelle ist es interessant zu sehen, welche Faktoren nach der Meinung Melzacks die Neurosignatur für Schmerz beeinflussen. An erster Stelle bestimmen kulturelle Faktoren, frühere Erfahrungen, Persönlichkeitsparameter und situationsbedingte Parameter das Schmerzerlebnis. Weiters spielen dabei auch neuronale Veränderungen im ZNS durch langdauernde und exzessive periphere nozizeptive Stimulation eine Rolle.

Andere wichtige Faktoren sind die eintreffende viszerale Information, die deszendierenden Hemmsysteme, die Aktivität des autonomen Nervensystems, die tonisch-sensorische Information (Triggerpunkte, Narben), und die phasisch-sensorische Information (Verletzung, akuter und kurzdauernder Schmerz).

Wie könnte man die Neurosignatur für Schmerz mit Neuraltherapie beeinflussen? Die Neuraltherapie bietet einige Möglichkeiten, die Neurosignatur für Schmerz zugunsten des Patienten zu beeinflussen: Man kann neuraltherapeutisch z.B. verhindern, dass es zu plastischen neuronalen Veränderungen im ZNS (durch periphere nozizeptive Reize) kommt, wenn man früh genug mit der Therapie beginnt. Man kann die viscerale und autonome Aktivität regulieren und die tonischen nozizeptiven sensorischen Inputs reduzieren, indem man z.B. Triggerpunkte oder Narben infiltriert. Es ist auch interessant, dass Melzack, der vielleicht auch nicht viel von Neuraltherapie wusste, extra die Narbe betont hat. Man kann darüberhinaus unter Umständen auch phasische sensorische Inputs ausschalten, wie das z.B. bei pre-emptive Anaesthesia der Fall ist.

Zentrale Wirkung des Lokalanästhetikums und Neuromatrix

Melzack stellte auch die Hypothese auf, dass die Injektion eines Lokalanästhetikums in bestimmten Teilen der Neuromatrix die Neurosignatur für Schmerz löschen oder erheblich modifizieren könnte. In der Tat verzeichnete er eine sehr gute Analgesie bei Ratten durch Lidocain-Injektion an wichtigen Teilen der Neuromatrix, wie z.B. am lateralen Hypothalamus[15], am Cingulum-Bereich[16] und am Nucleus dentatus der Hippocampus-Formation[17]. Diese Ergebnisse bieten auch eine mögliche Erklärung für die therapeutischen Erfolge der intravenösen Injektion eines Lokalanästhetikums[18,19], die schon seit Jahrzehnten von Neuraltherapeuten betrieben wird.

Literatur

[1] S. Arner, U. Lindblom et.al., Prolonged relief of neuralgia after regional anesthetic blocks. A call for fürther experimental and systematic clinical studies. Pain 1990: 43: 287-297

[2] H.J.McQuay et. R.A. Moore, Local anesthetics and epidurals. In: Textbook of Pain, ed. by P.D.Wall and R.Melzack 4th edition 1999

[3] Kumazawa T., The polymodal receptor: bio-warning and defense system. Progr Brain Res 1996; 113: 3-18

[4] Byers M.R. and Bonica J.J., Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity. In Bonica, Management of of Pain, 3rd Edition 2001 Lippincot Williams & Wilkins

[5] Koltzenburg M., Stability and plasticity of nociceptor function and their relationship to provoked and ongoing pain. The neurosciences 1995; 7:199-210

[6] Dubner R. and Ruda M.A., Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Trends in Neurosciences 1992; 15: No 3, 96-103

[7] Kumazawa T., Primitivism and plasticity of pain-implication of polymodal receptors. Neuroscience Research 1998: 32:9-31

[8] Melzack R. and Wall P.D., Pain Mechanisms: a new theory. Science 1965; 150:971

[9] Melzack R. and Casey K.L., Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo D.R. ed. The skin senses. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher, 1968: 423-439

[10] G.W.Terman and J.J.Bonica, Spinal Mechanisns and their modulation. In: Bonica's Management of Pain, 3rd Edition 2001, Lippincot Williams & Wilkins

[11] Hammond D.L., Control systems for nociceptive afferent processing: the descending inhibitory pathways. In: Yaksh TL ed. Spinal afferent processing. New York: Plenum Press, 1986: 363-390

[12] Doubell T.P. et.al., The dorsal horn: state dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: P.D. Wall and R. Melzack, Textbook of Pain, 4th Edition, Churchill Livingstone 1999

[13] Melzack R., Gate control theory: on the evolution of pain concepts. In: Louis Gifford (ed.) Topical Issues in Pain 3, CNS Press 2002

[14] Apkarian A.V. et.al. 2005, Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur.J. Pain 9:463-484

[15] Tasker R.A.R. et.al., Analgesia produced by injection of lidocaine into the lateral hypothalamus. Pain 1987: 31: 237-248

[16] Vaccarino A.L. and Melzack R., Temporal processes of formalin pain: differential role of the cingulum bundle, fornix pathway and medial bulboreticular formation. Pain 1992: 49: 257-271

[17] McKenna J.E. and Melzack R., Analgesia produced by lidocaine microinjection into the dentate gyrus. Pain 1992: 49:105-112

[18] Koppert W. et.al. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. Pain 2000: 85:217-224

[19] Smith L.J. et.al., Continual systemic infusion of lidocaine provides analgesia in an animal model of neuropathic pain. Pain 2002: 97: 267-273