

Ağrı hafızası

Burhanettin Uludađ*

SUMMARY

Memory of pain

Duration and recalling of pain, occurring by stimulated unmyelinated C and A-delta fibers, can be described as memory of pain. The memory of pain is a process that executes in from dorsal horn sensory neurons to cingulate cortex in brain. This description includes hyperalgesia and synaptic plasticity.

Key words: Pain, memory, synaps, plasticity, hyperalgesia

ÖZET

C ve A-delta liflerinin uyarılması ile oluşan ağrının hissedildiği zaman süresi ve yeniden hatırlanabilmesi ağrı hafızası olarak tanımlanabilir. Ağrı hafızası, medulla spinalis arka boynuzunda yerleşik duysal nöronlarda sinaptik aralıkta başlayarak singülat kortekse uzanan bir alanda yürütölen işlemler serisidir. Hiperaleji, sinaptik plastisite bu kavram içindedir.

Anahtar kelimeler: Ağrı, hafıza, sinaps, plastisite, hiperaleji

(*) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Başvuru adresi:

Doç. Dr. Burhanettin Uludađ, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 35100, Bornova İzmir
Tel: (0232) 390 38 53, (0532) 382 90 31, e-posta: burhanettin.uludag@ege.edu.tr

(*) Ege University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Assoc. Prof. M.D.

Correspondence to:

Burhanettin Uludag, Assoc. Prof. M.D., Ege University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, 35100, Bornova, İzmir, TURKEY
Tel: (+90 232) 390 38 53, (+90 532) 382 90 31, e-mail: burhanettin.uludag@ege.edu.tr

Giriş

Nörobiyolojik olarak hafıza, öğrenilen bilgilerin kaydedilmesi, saklanması ve gerektiğinde yeniden hatırlanabilmesi olarak tanımlanabilir (Kandell ER ve ark. 2000).

Ağrı çevresel ve endojen organizmaya zararlı uyarıların bu uyarılara duyarlı serbest sinir uçlarını uyarması ile oluşan aksiyon potansiyelinin santral sinir sistemine taşınması, orada bilgisel kodlara çevrilerek anlaşılması ve buna uygun reaksiyonların verilmesi olarak tanımlanır. Bu tanımlama zaman boyutunu içermez. Oysa periferik bir ağırlı uyarın saniyelerden kısa süre uygulanmış olsa bile ağrısını dakikalar bazen günler boyunca hissedebilmekteyiz. Bazen de karşılaşılan ağırlı bir uyarın olduğundan çok daha şiddetli veya çok hafif olarak hissedilebilmektedir. Bu bilinçli veya bilinçsiz bazı ön ağrı bilgilerine sahip olduğumuzu ve onunla karşılaştırmalar yapabildiğimizi veya ağrının şiddetini santral sinir sisteminin değiştirebildiğini gösterir. Santral sensitizasyon, plastisite olarak adlandırılabilir bu mekanizmalar medulla spinalis arka boynuzundan ve tek bir sinaps düzeyinden itibaren ağrı belleği kavramı içinde düşünülebilir.

1. Bellek Süreçleri

Günlük yaşamımızda giderek daha fazla yer eden bilgisayarlar da hayvan veya insandaki belleğe benzer bir sistem vardır. Bilgisayarlar geçici ve kalıcı bellek olmak üzere 2 tür belleğe sahiptir. Kalıcı bellek modüle edilebilir (silinme, değiştirilme, eklenme gibi) ve modüle edilemeyen olmak üzere 2 türdedir. Modüle edilebilen bellek harddisk gibi yazılabilir, okunabilir ortamlardır. Modüle edilemeyen bellek, bilgisayara önceden yüklenmiş ve değiştirilemez olan EPROM denilen entegreler üzerinde bulunur. Bu tür modüle edilemeyen entegrelerde sistemle ilgili kritik bilgiler bulunur. Bilgisayarlardaki bu kalıcı hafızanın bir benzeri insanda bulunur. İnsan doğduğunda tıpkı bir bilgisayarda olduğu gibi kritik yaşamsal işleyiş bilgileri (emme, yutma, nefes alma, kalp atışı ve otonomik faaliyetler gibi) santral sinir sistemine yüklenmiş durumdadır. Ayrıca bu yaşamsal bilgiler yanında kalıcı hafızanın modüle edilebilir komponenti ve geçici bellek, öğrenme mekanizmaları ile kayıtlar yapmaya hazırdır. Bilgisayarlar da geçici bellek RAM adı verilen birimlerdir ve üzerinde bilgiyi ihtiyaç duyulduğu oranda tutar, işi bittiğinde yani kalıcı belleğe gönderdiğinde veya başka bir birime devrettiğinde üzerinden siler ve bilgisayar kapandığında üzerindeki bilgiler kaybolur. Aslında

insanda da ana hatları ile tam buna benzer bir bellek yapılanması vardır (Şekil 1). İnsanda da dış dünyadan gelen uyarılar santral sinir sisteminde geçici ve kalıcı bellek mekanizmaları ile öğrenilebilir ve saklanabilir ve gerektiğinde yeniden çağrılabilir.

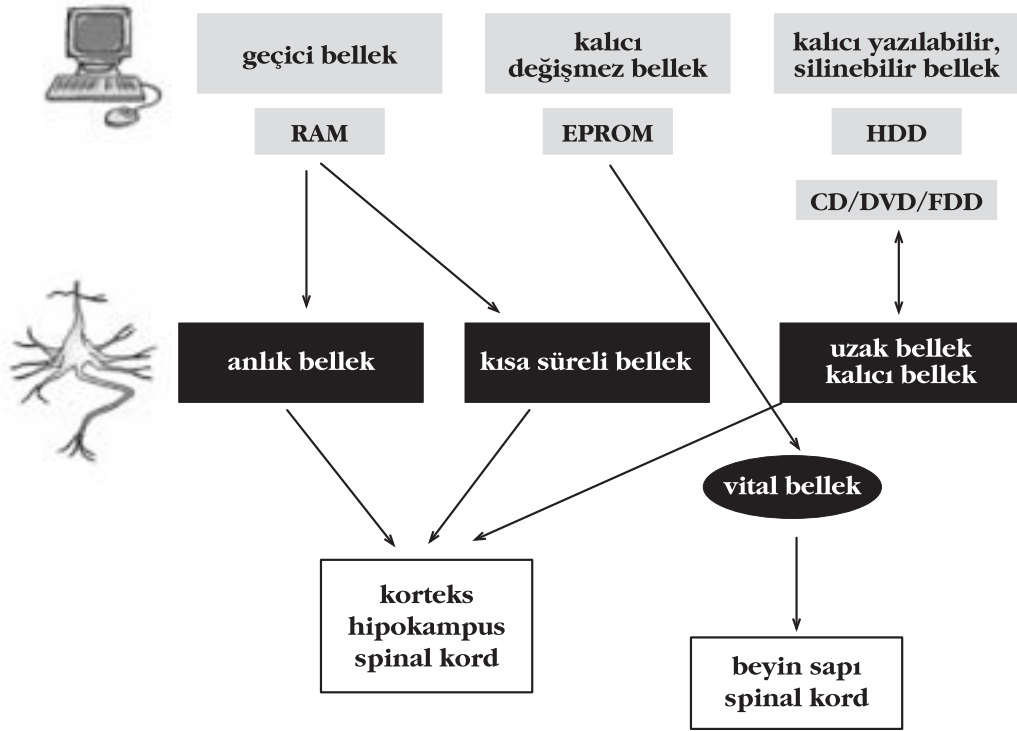
Bir bilginin bilgisayar üzerinde kalıcı olarak saklanması hafıza ile ilgili birimlerde (harddisk, CD-ROM, floppy disk gibi) elektrokimyasal veya manyetik etkiler ile bazı maddelerinin özelliklerinin geri dönüşümlü veya dönüşümsüz olarak değiştirilmesi ile sağlanır. Canlılardaki bellek sisteminde ister tek bir nöronun üzerinde isterse belli bir nöronal devrede olsun bu tür yapısal değişiklikler gerçekleşir. Bu değişiklikler ağrı için santral duyarlılık, plastisite gibi kavramlarla açıklanabilir.

a. Sinaptik Düzeyde Kısa Süreli Bellek Örnekleri

Nöronlar sinaptik aralıklarında sinyalleri iletmekle kalmaz, aynı zamanda bu sinyallerin yoğunluğuna göre geçici veya kalıcı yapısal değişiklikler oluşturarak sinyal etkisini uzun süre üzerlerinde tutabilirler. Bu olay basit bir bellek modeli olarak kabul edilebilir. Sinaptik aralığa gelen sinyallerin frekansı, süresi, yoğunluğu ve sinapsın karakteristik özelliğine göre postsinaptik membran yanıtında artma (fasilitasyon, potansiyalizasyon veya sensitizasyon), azalma (habitüasyon, depresyon veya desensitizasyon) görülmektedir. Bu mekanizmaların çoğunluğu glutamat aracılı sistemlerle gerçekleşir (Sandkuehler 2000). Bellek sistemleri anlık, kısa süreli ve uzun veya kalıcı bellek olarak sınıflandırılırsa ağrı mekanizmaları içerisinde yer alan wind-up, uzun süreli potansiyalizasyon ve aktiviteyle oluşan santral sensitizasyon, anlık ve kısa süreli bellekler olarak düşünülebilir (Şekil 1 ve Şekil 2).

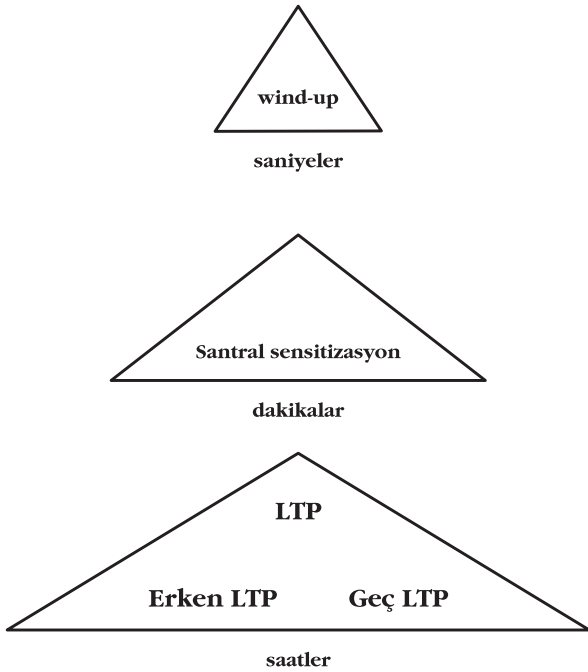
Wind-up (kısa süreli reversibl sinaptik plastisite)

Ağrı ileti sistemlerinde medulla spinalis arka boynuzunda yerleşik ikinci duysal nöronlar düzeyinde gelişen ağırlı stimulus süresince görülen geçici sinaptik bir plastisite örneğidir. Wind-up deneysel olarak miyelinize olmayan nosiseptif C liflerinin düşük frekanslı ardışık uyarımı ile arka kök nöronlarından çıkan aksiyon potansiyellerinin genliğinin giderek artışı ile karakterize aktiviteye bağımlı bir süreçtir. C liflerinin bu şekilde düşük frekanslı uyarımı (<5Hz) ile bir kaç yüz milisaniye süreli yavaş bir aksiyon potansiyeli oluşur, bu potansiyellerin toplam aktivitesi wind-up'ı oluşturur. Miyelinsiz C lif nosiseptör afferentleri glutamat ve nöropeptid nörotransmitterleri [substans P ve kal-



Şekil 1: Üst sırada bilgisayar bellek yapısı, altta insanda bellek sistemi şematize edilmiştir.

Sinaptik düzeyde kısa süreli bellek



Şekil 2: Nositseptif uyarın veya yüksek frekanslı uyarılar ile wind-up, santral sensitizasyon ve LTP (Uzun süreli potansiyalizasyon) şematik olarak gösterilmiştir. LTP erken ve geç LTP olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Erken LTP noisepitif uyarınlar ile iyon kanal aktivitelerinin artışı ile olurken, geç LTP uzamış uyarın durumlarında gen ekspresyonu sonucu oluşmaktadır.

sitonin gen ilişkili peptid (CGRP)] aracı olarak kullanılır. Çok uzamış uyarın serilerinde L tipi Ca^{+2} kanalları da aktive olarak postsinaptik membrandaki depolarizasyonun düzeyini ve süresini artırabilir (Ji ve ark. 2003, Sandkuehler 2000, Liu ve ark. 1997, Liu ve ark. 1995, Randic ve ark 1993). Bu olayın klinik karşılığı ardışık ağrılı sıcak veya mekanik bir uyarımda bir sonraki uyarının daha şiddetli algılanmasıdır (santral sensitizasyon).

Santral sensitizasyon (uzamış reversibl sinaptik plastisite)

Miyelinsiz C lif veya noisptörlerinin ardışık uyarını ile bu liflerin sinaptik bağlantı yaptığı postsinaptik nöronlarda wind-up türünde nispeten kısa süreli duyarlılık artışı ortaya çıkar. Bu uyarım daha uzun süre devam ettirilecek olursa (10 Hz frekansla) sadece bu sinaptik alanda değil normalde dokunma gibi duysal unsurları taşıyan kalın miyelinli A β liflerinin uyarını ile dakikalarca sürebilen uzamış aksiyon potansiyelleri görülebilir (Ji ve ark. 2003, Sandkuehler 2000). Bu sürecin klinik karşılığı dokunma duyumunun ağrı olarak algılandığı allodinidir. Bu klasik santral sensitizasyon mekanizması en az 2 farklı sinapsa ihtiyaç duyduğu için heterosinaptik potansiyalizasyon da denmektedir. Wind-up benzeri tek sinaps üzerinden gerçekleşen duyarlılık artışlarına homosinaptik potansiyalizasyon denmektedir. Bu aktiviteye bağımlı santral sensitizasyon olayında nörotransmit-

ter olarak glutamat, nöromediatör olarak substans P, beyinden derivate nörotrofik faktör (BDNF) ve efrin B ligantları kullanılmaktadır. Ligant kapılı iyon kanalları (NMDA, AMPA veya kainat reseptörleri), G protein eşleşmiş metabotropik reseptör, substans P reseptörü nörokinin 1 (NK1), metabotropik glutamat (mglu) ve tirozin kinaz reseptörleri (trkB ve Eph) bu sistemde kullanılır. Bu mekanizma 2 temel aktiviteden oluşur: birincisi iyon kanalları veya reseptörlerinin aktivitesi, ikincisi de gen ekspresyonu ile yeni üretilen reseptörlerin sinaptik membrana taşınmasıdır. Farklı protein kinaz aktivasyonu ile iyonotropik glutamat reseptörleri fosforillenir ve kanal açık kalma süresi uzar, Mg²⁺ blokajı ortadan kaldırılır ve yeni üretilmiş reseptörler sinaptik membrana hareket ederler. Gerçekten de protein kinaz A (PKA), protein kinaz C (PKC) ve adenilat siklazı kodlayan genlerin delesyonu ile ağrı hipersensitivitesi gelişimi engellenmektedir. Ağrılı uyaran ve enflamasyon medulla spinalis arka boynuzunda NR1, NR2A ve NR2B NMDA reseptör subünitlerinin fosforillenmesini sağlar. NMDA reseptörlerinin tirozin fosforillenmesi tirozin kinaz Src ile sağlanır, bu kinazın aktivitesini ise trkB ve Eph reseptörleri uyarır ve NMDA reseptör kanallarından iyon geçişi artar. NMDA reseptörleri santral sensitizasyonun oluşumunda önemli role sahiptir. İntranöronal modülatör sistemlerin yanı sıra ektranöronal bazı kontrol sistemleri de ağrıya olan duyarlılığı değiştirebilme özelliği gösterir. Bunlardan en önemlisi ekstrasellüler sinyal regüle edici kinaz ERK dir (p42/44 MAPK). ERK medulla spinalis arka boynuzunda nosiseptif sinyal akışı sonrası fosforile yani aktive edilir ve santral sensitizasyona katkıda bulunur. Aktivitesinin durdurulması ile sensitizasyon baskılanır. Santral sensitizasyonda ayrıca COX-1 de rol oynar. GABA ve içe-doğru K⁺ kanalları da sensitizasyonu giderme yönünde işlev görürler (Ji ve ark. 2003, Ji ve ark. 2002, Sandkuehler 2000, Randic ve ark. 1993).

Uzun süreli Potansiyalizasyon (LTP)

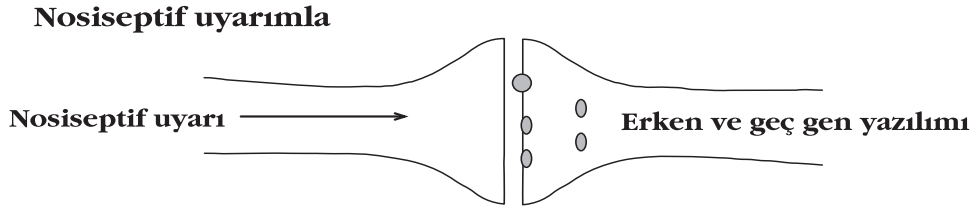
LTP tanımı ilk kez hipokampus nöronlarında öğrenme veya bellek mekanizmalarından biri olarak tanımlanmıştır. Ancak sadece bu bölgede değil diğer kortikal alanlarda ve medulla spinaliste de öğrenme süreçlerinde kullanılan bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (Sandkuehler 2000). Wind-up ve santral sensitizasyondan en önemli farkı onlarca dakika sürebilmesidir. In-vivo ve in-vitro koşullarda LTP oluşumu için miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli Aδ liflerinin 100-400 Hz arasında uyarımı gereklidir (Randic 1993). Ağrılı uyarımı taşıyan af-

ferent liflerin uyarımı ile spinal arka boynuz nöronlarında hızlı bir Ca²⁺ artışı ortaya çıkar, bunun sonucu PKC gibi kinazlar aktive olurlar ve bu kinaz etkisi ile Ca²⁺ geçişini sağlayan kanallar (NMDA, AMPA gibi) aktive olurlar ve postsinaptik aksiyon potansiyelinin daha güçlü ve uzun süreli olması sağlanır. LTP'de de klasik santral sensitizasyona benzer şekilde arka boynuz lamina 1'de NK1 salınımı ön plandadır. LTP'de NMDA, NK1 reseptör kanalları ve T tip Ca²⁺ kanalları aktive olmaktadır (Sandkuehler 2000, Liu ve ark. 1997). Kalsiyumun geçici olarak yükselmesi ile kalsiyum-kalmudin bağımlı protein kinaz II (CaMKII), PKA ve PKC aktive olur. Bu kinazlar AMPA reseptörlerinin de içinde bulunduğu sinaptik fosfo-proteinleri fosforiller ve Ca²⁺ girişi daha da artar. AMPA reseptörü 2 bağlanma noktasında serin-831 üzerinden CaMKII/PKA ve serin-845 üzerinden PKA tarafından fosforillenir. Ayrıca NMDA reseptör kanal kompleksinin serin/treonin veya tirozin fosforilizasyonu ile aynı şekilde postsinaptik alana iyon geçişini daha da artırarak glutamaterjik sinapslarda uzun süreli potansiyalizasyona katkıda bulunur. NMDA reseptörlerinin önemli bir özelliği bu kanalların elektriksel sessizlik, yani istirahat sırasında voltaja bağlı Mg²⁺ blokajı altında olmasıdır. Yani NMDA reseptörlerinde postsinaptik nöronun ancak belli bir düzeye ulaşan depolarizasyonu ile daha düşük bir presinaptik aktivite NMDA reseptörünü uyarabilecektir. Postsinaptik alanda artan Ca²⁺ iyon konantrasyonu Mg²⁺ blokajını kaldırarak NMDA reseptör kanal sistemi AMPA reseptör kanal sistemine kıyasla biraz gecikmiş olarak devreye girecektir. Bu şekilde ardışık gelecek uyarılara olduğundan fazla bir yanıt verilebilecektir. Bir anlamda burada bir önceki sinyal belleğe alınmıştır ve yeni gelen bunun üzerine eklenecektir (Ji ve ark. 2003, Sandkuehler 2000, Liu ve ark. 1997)

b. Sinaptik Düzeyde Uzun Süreli veya Kalıcı Bellek

Ağrılı uyaran elektriksel sinyallerle medulla spinalis arka boynuza taşındığında ağrının uzun süreli hissedilmesi postsinaptik iyonik aktivitelerle sağlanır (wind-up, santral sensitizasyon ve LTP). Ancak uyarıya bağımlı olarak gerçekleşen bu sürecin daha uzun süre devam ettirilebilmesi veya güçlendirilebilmesi için gen ekspresyonu ile yeni proteinlerin oluşturularak yeni kanalların yapılması sağlanır. Bu süreç genetik yazılıma yani transkripsiyona bağlı süreç olarak kabul edilebilir (Şekil 2). Geç LTP olarak da isimlendirilen bu mekanizmanın varlığı bellek mekanizmaları yönünden hipokampus ve kortikal nöronlarda çalışılmıştır. Medulla

Sinaptik düzeyde uzun süreli bellek



Nosiseptif uyarımdan bağımsız

İnterlökin 1β → **COX-2 gen ekspresyonu**

Şekil 3: Geç başlangıçlı ve gen ekspresyonu ile oluşan santral duyarlılık artışı.

spinalis nöronlarındaki mekanizma tam bilinmemekle birlikte hipokampal nöronlarla aynı mekanizmayı paylaştığı düşünülür (Ji ve ark. 2003). Kısa süreli LPT dakikalar boyunca sürerken, geç LPT saatler hatta günler boyunca devam edebilir. Bu, şiddetli revulsibl bir ağrılı uyarı kısa bir süre uygulanmış olsa bile buna ilişkin ağrının neden saatler boyunca adeta unutulmadığının yanıtıdır. Yoğun nosiseptör aktivitesi ile NMDA, mglu, NK1 ve trkB reseptör aktivitesi artar, bunun sonucunda glutamat, substans-P ve BDNF salınır. Bunların salınımı ile de PKA, PKC ve ERK sonradan aktive olur. ERK nükleus içine girerek serin-133 noktasında cAMP element-bağlayıcı protein (CREB) ve Elk1'i fosforilleyerek aktive eder. Aktive olan CREB ve Elk1, cAMP yanıt elementleri (CRE) ve serum yanıt elementleri (SRE)'ni genetik bölgelerde tetikleyerek erken ve geç gen yazılımını tetikler. Erken veya hızlı gen yazılımı ile c-Fos ve COX-2 gibi nöromodülatör proteinler üretilir. Geç başlayan gen yazılımı ile NK1, dinorfin (Dyn) ve tropomyozin ilgili kinaz B (trkB) proteinleri üretilir (Ji ve ark. 2002, McCarson ve Krause 1994, Iadarola ve ark. 1988). ERK aktivitesinin bloke edilmesi ile gecikmiş hiperaljezi gibi ağrı hipersensitivitesinin oluşumu deneysel koşullarda engellenebilir.

Geç LTP yalnızca C ve Aδ afferent liflerinin aktivasyonu ile değil enflamasyona yanıt olarak oluşan humoral immün mekanizmalar ile de aktive olabilmektedir. Nosiseptif yanıtı oluşturan doku zedelenmesi ve enflamasyon sonucu ortaya çıkan bazı sitokinler de ağrı hipersensitivitesine katkıda bulunurlar. İnterlökin-1β enflamasyon bölgesinden salınarak kan yoluyla santral sinir sistemine ulaştığında spinal kord, beyin sapı ve talamusta

yaygın gen yazılımı ile COX-2 üretimini artırarak ağrının şiddeti ve süresinin artışına katkıda bulunur. Bu sitokinler ayrıca mikrogliaları aktive ederek nöropatik ağrı oluşumunda önemli bir rol üstlenir (Samad ve ark. 2001). Prostaglandin inhibisyonunun nasıl olup da nöropatik ağrıda etkin olabileceği bu şekilde açıklanabilir.

c. Beyinde Ağrı Hafızası

Beyinde ağrı ile ilgili kognitif ve affektif işlevlerin limbik sistemde yürütüldüğü kabul edilir (Abott ve Melzack 1978, Delgado 1955). Son yıllarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında da anterior singulat bölgenin ağrının affektif komponentleri ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilmiş görüntüler üzerinden yapılan bir meta-analiz çalışmasında singulat kortekste hafıza ile ilgili alanın posterior singulat korteksin kaudal parçasında, ağrı ile ilgili alanın ise rostral bölümde yerleşik olduğu bildirilmiştir (Nielsen ve ark. 2005).

Daimi bir kural olarak sinir sisteminde periferik sinirlerden medulla spinalise geldikçe hatta kortikal düzeylere çıkıldığında işleyiş mekanizmalarını kavramak, elle tutmak gittikçe güçleşmektedir. Medulla spinalis düzeyinde daha kolaylıkla anlayabildiğimiz süreçler santral sinir sistemine taşındığında, olaya kognisyon, affekt, geçmiş deneyimler gibi pek çok faktör girmekte ve ağrılı durumun bilinçli değerlendirilmesi daha karmaşık süreçlerle oluşmaktadır. Ağrı deneyimi veya hafızası olarak ifade edilen bu sürecin bebeklikten başlayarak nasıl oluştuğu, gelecekte nasıl kullanıldığı, bu deneyimlerin olumlu ve olumsuz etkileri,

ağrıyı anlamak için çok boyutlu ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır (Baeyer ve ark. 2004).

Ağrı hafızası ile ilgili yapılmış nonlineer kaotik analiz temelli bir elektroensefalografi çalışmasında, kronik ağrı çekmiş hastalarda ağrılı bir uyaran ile ağrının hatırlatılmasında normal bireye oranla kortikal elektriksel aktivitede çok belirgin bir değişiklik oluşmuştur (Lutzenberger ve ark. 1997).

Kronik ağrı yaşayan hastalarda görülen hafıza bozuklukları, literatürde sıkça işlenen bir konudur ancak bunun ağrı ile normal bellek arasındaki negatif ilişkiden değil daha çok dikkat düşüklüğünden kaynaklandığına inanılır (Grisart ve Linden 2001, Rode ve ark. 2001).

Kaydedilmiş bilgilerin çağırılması veya hatırlanması hafızanın bir özelliğidir. Oysa insanda unutulabilen veya kötü bir deneyimin olduğundan daha az acı verir olarak hatırlanması da söz konusudur. İnsan hafızasının bu belki en şaşırtıcı yönü ağrılı deneyimler için de söz konusudur. Doğum yapan kadınların ne denli şiddetli bir ağrı hissettiği herkesçe iyi bilinir. İnsan yaşamında az karşılaşılan şiddetteki bu ağrı olanca şiddeti ile hatırlanıyor olsaydı, hiç kuşkusuz ki kadınlar yeniden doğurma konusunda isteksiz olacaktı. Bu bir tür için yok olma tehlikesinin başlangıcı olabilirdi. Elimiz yandığında bir daha ateşe dokunmamayı iyi öğreniriz ve asla dokunmayız. Ama kadınlar yeniden doğurma konusunda bu deneyimlerini daima unutmaya eğilimindedirler (Niven ve Black 2000). Bu olay yalnızca psikolojik faktörler ile açıklanamaz, mutlaka doğum sonrası bazı süreçlerle ağrıya ait bilgiler hafızada değiştiriliyor olmalıdır.

Sonuç

Ağrı zararlı uyarılara karşı hissedilen, geçmiş deneyimlerle de ilişkili hoş olmayan bir duyumdur. Bir dokuda oluşan hasara organizmanın verdiği ilk yanıt zararlı uyarıdan uzaklaşmak yönündedir. Organizma bundan sonra dokunun tamiri sürecinde iyileşme için o bölgeyi her tür dış uyarıdan korumak zorundadır. Ağrılı uyaran ortadan kalktıktan sonra dahi ağrının sürdürülmesi iyileşme için gereklidir. Bu nedenle yara bölgesinden salgılanan sitokin benzeri humoral oluşumlar santral sinir sisteminde gen ekspresyonu yoluyla hiperalejinin sürdürülmesini sağlamaktadır. Periferik nosiseptif uyarım sona erse bile santral sinir sistemi tarafından ağrı duyumu oluşturulmakta, başka bir deyişle ağrı sürekli olarak hatırlanmaktadır. Bu doku tamiri için fizyolojik bir mekanizmadır. Ancak ağrı hafızasındaki bazı aksamalarda

doku tümü ile tamir olsa bile ağrı unutulmaz olmakta yani kronikleşmektedir. Ağrı hafızası kavramı ile tam olarak bildiğimiz öğrenme ve bellek sistemleri bire bir aynı olarak düşünülmemelidir. Kognitif bir bilgiyi örneğin bir eşyanın adını yalnızca kortikal nöronal ağ sisteminde saklarız. Oysa ağrı hafızası, medulla spinalis arka boynuzundaki duysal nöron sinapsından başlayarak beyin sapı ve kortekste ağrı ile ilişkin her noktada çalışmaktadır. Ağrı plastisitesi de denilen bu olayın iyi anlaşılması kronik ağrıyı algılamamıza katkıda bulunacaktır.

Kaynaklar

- Abbot F. V., Melzack R.: Analgesia produced by stimulation of limbic structures and its relation to epileptiform discharges. *Exp Neurol* 1978; 62: 720-34
- Baeyer C., Marche T. A., Rocha E. M., Salmon K.: Children's Memory for Pain: Overview and Implications for Practice. *J Pain* 2004; 5: 241-249.
- Delgado J. M. R.: Cerebral structures involved in transmission and elaboration of noxious stimulation. *J Neurosurg* 1955; 18: 261-275.
- Grisart J. M., Linden M.: Conscious and automatic uses of memory in chronic pain patients. *Pain* 2001;94: 305-313.
- Iadarola MJ, Douglass J, Civelli O, Naranjo JR. Differential activation of spinal dynorphin and enkephalin neurons during hyperalgesia: evidence using cDNA hybridization. *Brain Res* 1998; 455: 205-212.
- Ji R. R., Befort K., Brenner G. J., Woolf C. J.: ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 2002; 22: 478-485.
- Ji R. R., Kohno T., Moore K. A., Woolf C. J.: Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. *Trends Neurosci* 2003; 26: 696-705.
- Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M.: *Learning and memory in Principles of neural science.* McGraw-Hill Company, New York, 2000: 1227-1246.
- Liu X. G., Sandkuehler J.: Characterization of long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in spinal dorsal horn of adult rat: essential role of NK1 and NK2 receptors. *J Neurophysiol* 1997; 78: 1973-1982.
- Liu X. G., Sandkuehler J.: Long-term potentiation of C-fiber-evoked potentials in the rat spinal dorsal horn is prevented by spinal N-methyl-D-aspartic acid receptor blockage. *Neurosci Lett* 1995; 191: 43-46.
- Lutzenberger W., Flor H., Birbaumer N.: Enhanced dimensional complexity of the EEG during memory for personal pain in chronic pain patients. *Neurosci Lett* 1997; 266: 167-170.
- McCarson K. E., Krause J. E.: NK-1 and NK-3 type tachykinin receptor mRNA expression in the rat spinal cord dorsal horn is increased during adjuvant or formalin-induced nociception. *J Neurosci* 1994; 14: 712-720.
- Nielsen F. A., Balslev D., Hansen L. K.: Mining the posterior cingulate: Segregation between memory and pain components. *Neuroimage* 2005; 27: 520-532

- Niven C. A., Black T. M.: Memory for labor pain: a review of literature. *Birth* 2000; 27: 244-253
- Ortega-Legaspi J. M., Avila A. L., Coffeen U., del Angel R., Pellicer F.: Scopolamine into the anterior cingulate cortex diminishes nociception in a neuropathic pain model in the rat: an interruption of 'nociception-related memory acquisition?'. *Eur J Pain* 2003; 7: 425-429.
- Randic A. M., Jiang M. C., Cerne R.: Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993; 13: 5228-5241.
- Rode S., Salkovskis P. M., Jack T.: An experimental study of attention, labelling and memory in people suffering from chronic pain. *Pain* 2001; 94: 193-203.
- Samad T. A., Moore K. A., Sapirstein A., Billet S., Allchome A., Poole S., Bonventre J. V., Woolf C. J.: Interleukin-1b-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410: 471-475
- Sandkuehler J.: Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88: 113-118