



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

DOLOR OROFACIAL



ICOD

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE CHILE

FELIPE GUTIÉRREZ REYES

DOLOR

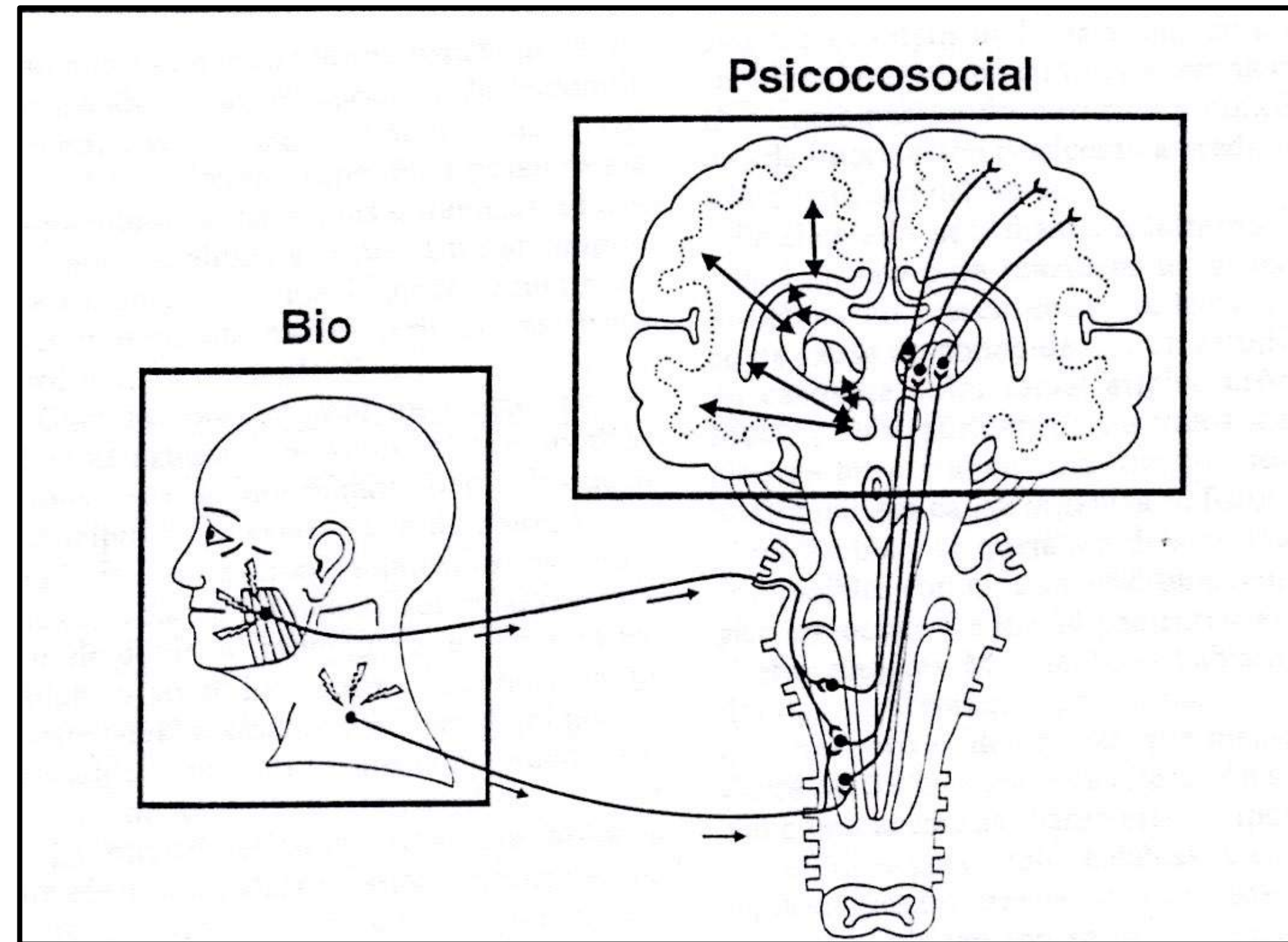
Se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con daño tisular real o potencial, o se describe en término de dicho daños.

Un constructo que hace nuestro cerebro.

DOLOR

Esta percepción está influenciada por elementos de juicio cognitivos-evaluativos, por el conocimiento sociocultural y la motivación emotiva-afectiva del paciente, lo cual sustenta el concepto biopsicosocial que subyace en la percepción dolorosa.

La configuración de estos elementos permite evaluar los distintos grados de intensidad, tolerancia y respuesta conductual al dolor.

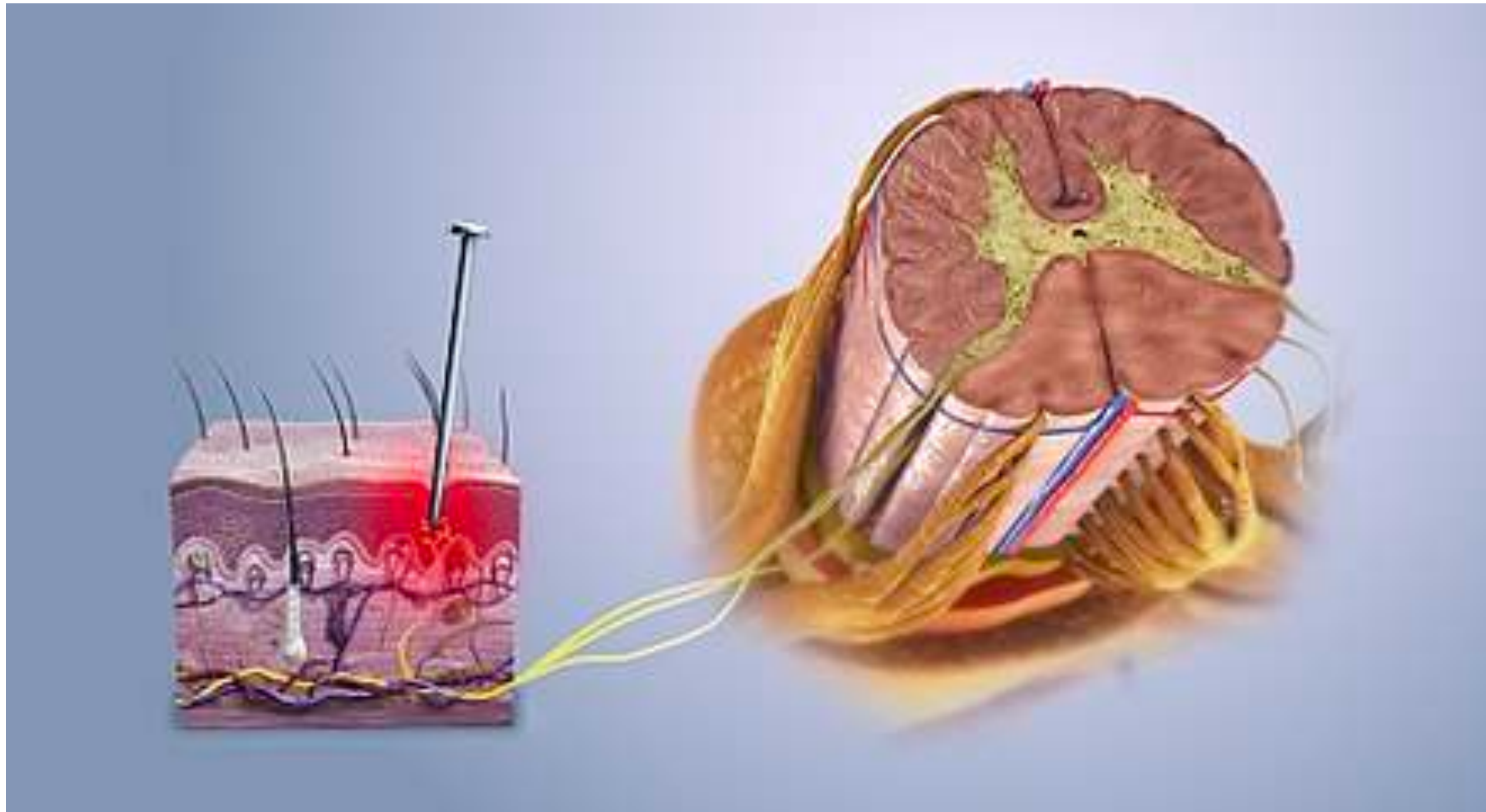


DOLOR

- *Mecanismo de alarma ante eventual daño tisular.*
- *Moviliza al organismo*
- *Despliega respuestas de compensación (reparación)*
- *Despliega respuestas de evitación*
- *Es decir, es una respuesta homeostática*

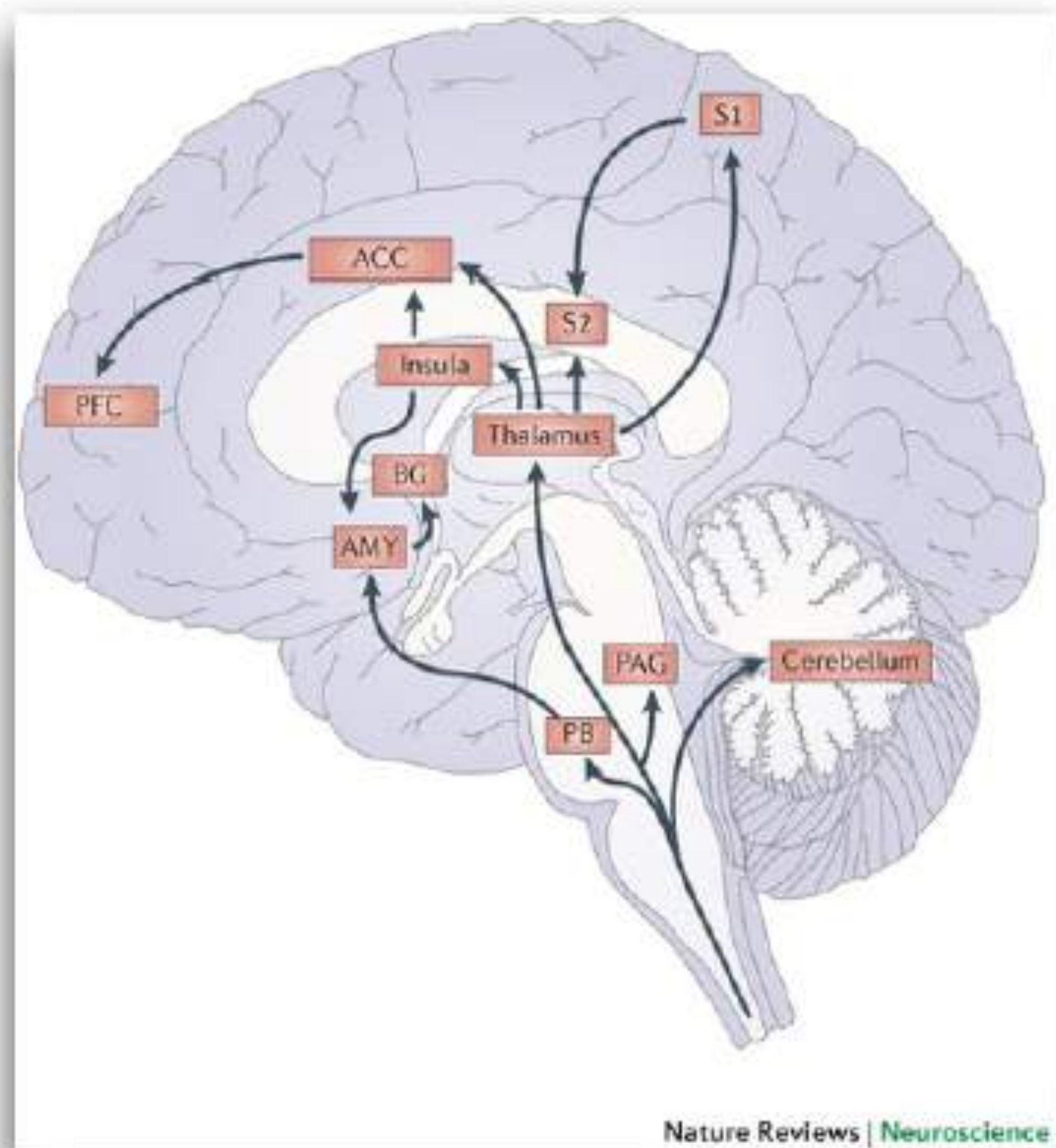
NOCICEPCIÓN

Mecanismo de Transducción, Codificación y Procesamiento sensorial de estímulos de alta energía (nociceptivos)



Corteza y dolor

- A diferencia de otras modalidades, NO existe la corteza “nociceptiva primaria”
- La percepción del dolor se asocia con la actividad de muchas áreas corticales
- Esta diversidad es la base de la multidimensionalidad del dolor:
 - Perceptual
 - Emocional
 - Cognitiva



Review

Brain Rhythms of Pain

Markus Ploner,^{1,*} Christian Sorg,² and Joachim Gross³

Pain is an integrative phenomenon that results from dynamic interactions between sensory and contextual (i.e., cognitive, emotional, and motivational) processes. In the brain the experience of pain is associated with neuronal oscillations and synchrony at different frequencies. However, an overarching framework for the significance of oscillations for pain remains lacking. Recent concepts relate oscillations at different frequencies to the routing of information flow in the brain and the signaling of predictions and prediction errors. The application of these concepts to pain promises insights into how flexible routing of information flow coordinates diverse processes that merge into the experience of pain. Such insights might have implications for the understanding and treatment of chronic pain.

Modulation of CNS nociceptive processes

The experience of pain is dependent upon active modulation within CNS circuits. Modulation of nociceptive inputs results from context, experience, stress, anxiety, emotional state, attention and others, contributing to the inter-individual differences in pain reported following noxious stimuli. The transmission of craniofacial somatosensory information can be modified at brainstem and thalamocortical levels (1,2,4,5,16,32). A case

Mechanisms of craniofacial pain

Juliana Geremias Chichorro¹, Frank Porreca²
and Barry Sessle^{3,4}

Cephalalgia

2017, Vol. 37(7) 613–626

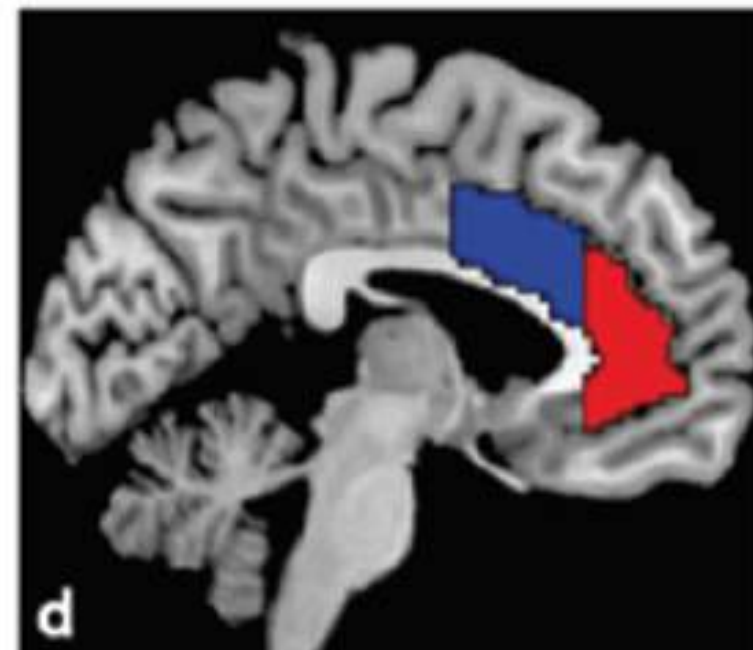
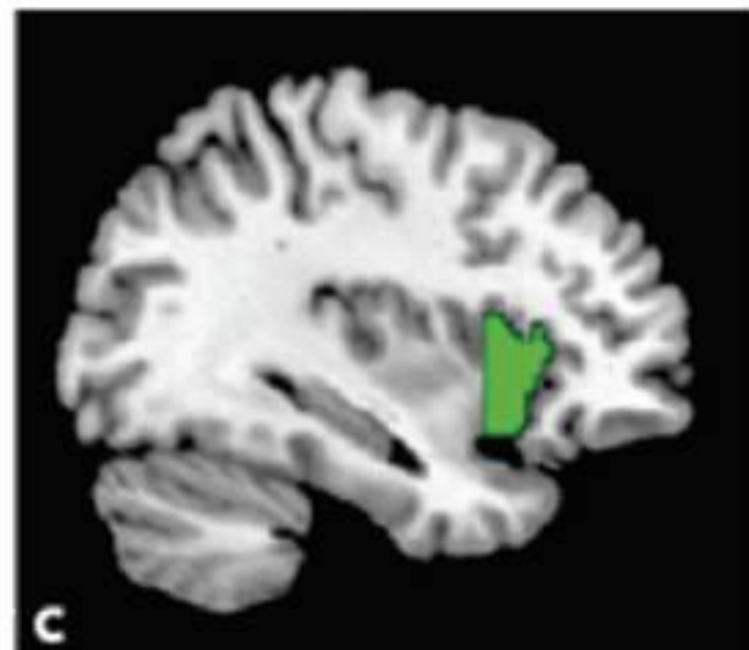
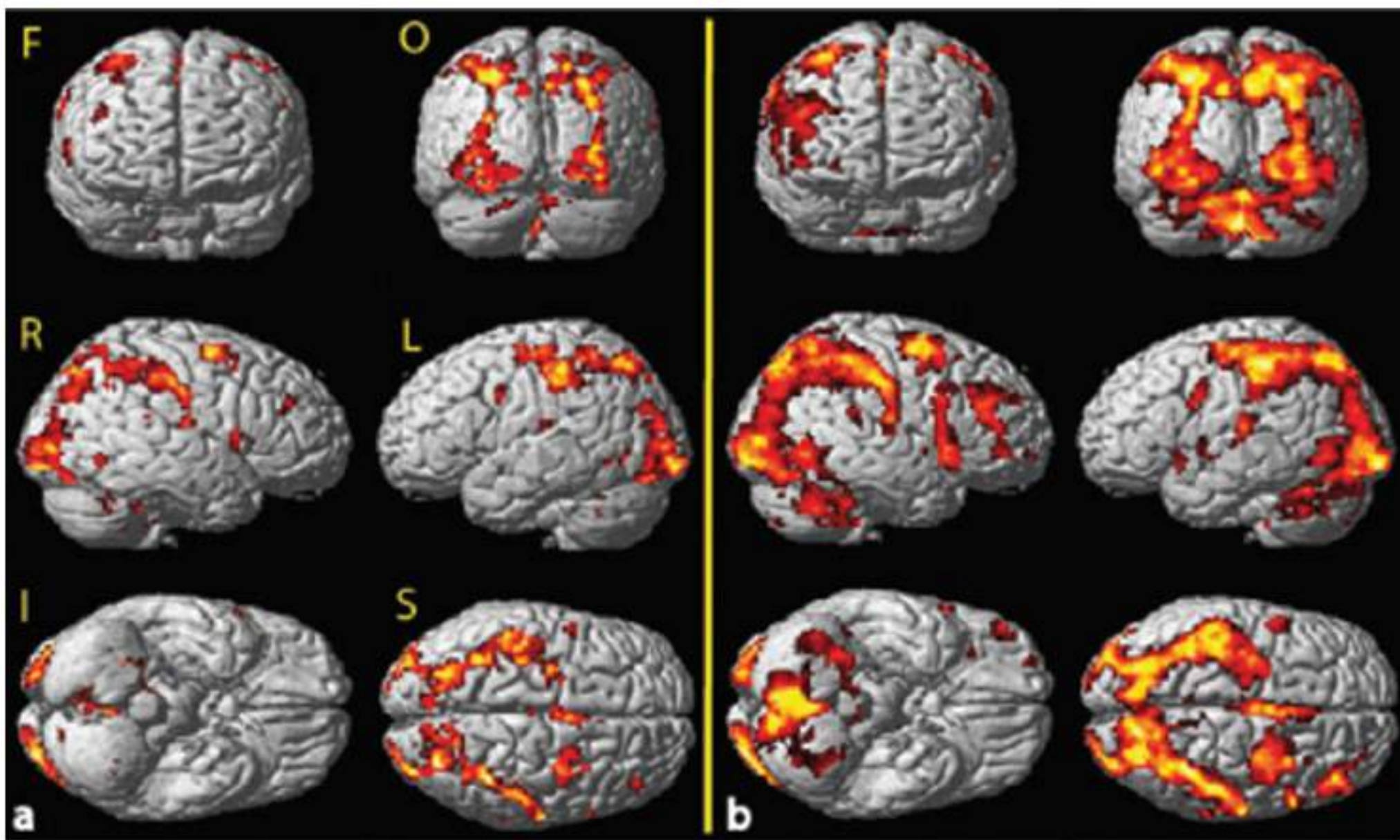


Figure 2. Whole brain fMRI activations in response to pooled painless (A) and painful (B) stimuli revealed by one sample t tests. FWE corrected with $p < 0.05$ and an extent threshold of 10 voxel; F = frontal, O = occipital, R = right, L = left, I = inferior and S = superior. Regions of interest significantly coding for stimulus intensity are highlighted: anterior insular cortex in green (C); anterior mid cingulate cortex in blue and pregenual cingulate cortex in red (D).

Tracing Toothache Intensity in the Brain

J Dent Res 91(2):156-160, 2012

Neuroimmunity: Physiology and Pathology

Sébastien Talbot,^{1,2,*} Simmie L. Foster,^{1,2,*}
and Clifford J. Woolf^{1,2,*}

¹F.M. Kirby Neurobiology Center, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts 02115;
email: Clifford.Woolf@childrens.harvard.edu

²Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115

Annu. Rev. Immunol. 2016. 34:421–47

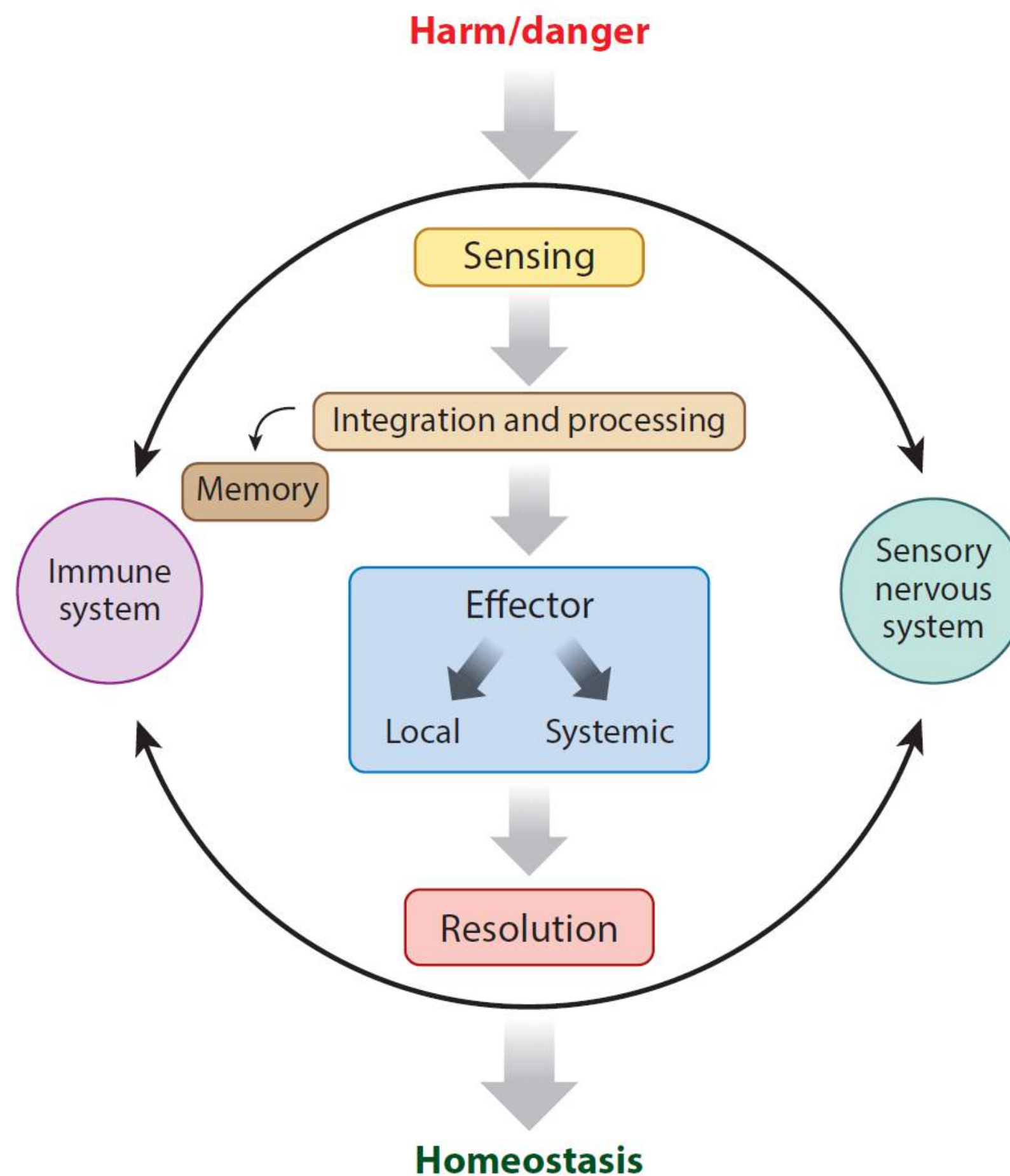
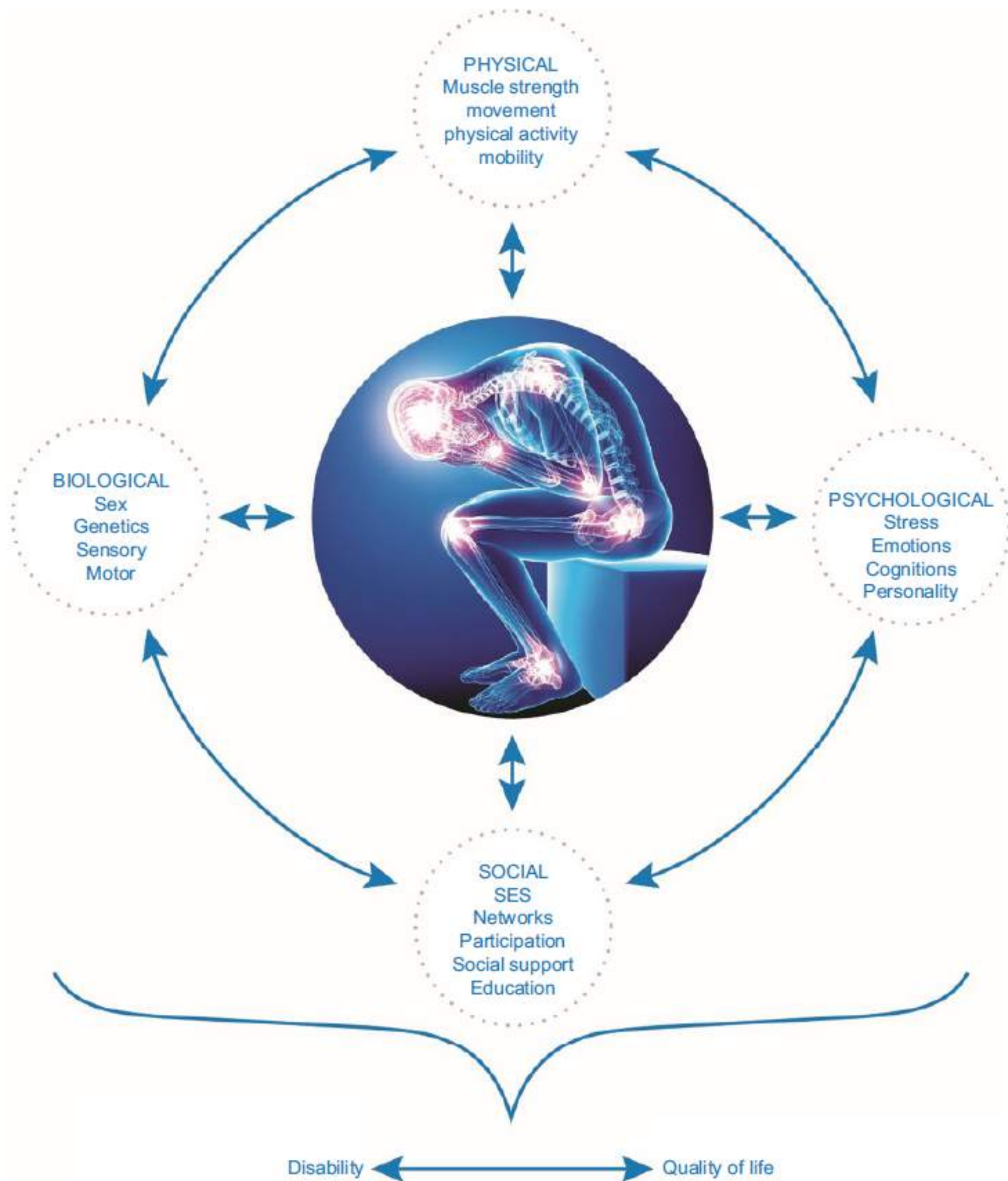


Figure 1

Schematic representation of the immune and sensory nervous systems' responses to danger. Both systems express specific receptors specialized for detecting potential environmental threats. This information is then processed and integrated to generate local and/or systemic effector responses and memory. These responses are geared toward controlling the threat and restoring tissue homeostasis. Mediators shared between the immune and nervous systems allow reciprocal integration between the two systems at each level.



Journal of Pain Research 2019:12 1115–1125

Physiology of Pain

Deborah L. Ellison, PhD, MSN

Crit Care Nurs Clin North Am. 2017; 29(4):397-406.

KEY POINTS

- Nociception involves the normal functioning of physiologic systems, which encompasses four stages: transduction, transmission, perception, and modulation.
- The patients' pain threshold and tolerance are subjective and influence an individual's perception of pain.
- The perception of pain can therefore be influenced by genetics, gender, cultural perceptions, expectations, role socialization, physical and mental health, past pain, and age.
- Pain is one the body's most important, adaptive, and protective mechanisms.

La capacidad de detectar estímulos nocivos es esencial para la supervivencia y el bienestar de un organismo.

Physiology of Pain

Crit Care Nurs Clin North Am. **2017**; 29(4):397-406.

Deborah L. Ellison, PhD, MSN

Table 1 Impact of unrelieved pain		
Physiologic Impact	Quality of Life Impact	Financial Impact
• Prolongs stress response • Increases heart rate, blood pressure, and oxygen demand • Decreases gastrointestinal motility • Causes immobility • Decreases immune response • Delays healing • Poorly managed acute pain increases risk for development of chronic pain	• Interferes with activities of daily living • Causes anxiety, depression, hopelessness, fear, anger, and sleeplessness • Impairs family, work, and social relationships	• Costs Americans billions of dollars per year • Increases hospital length of stay • Leads to loss of income and productivity

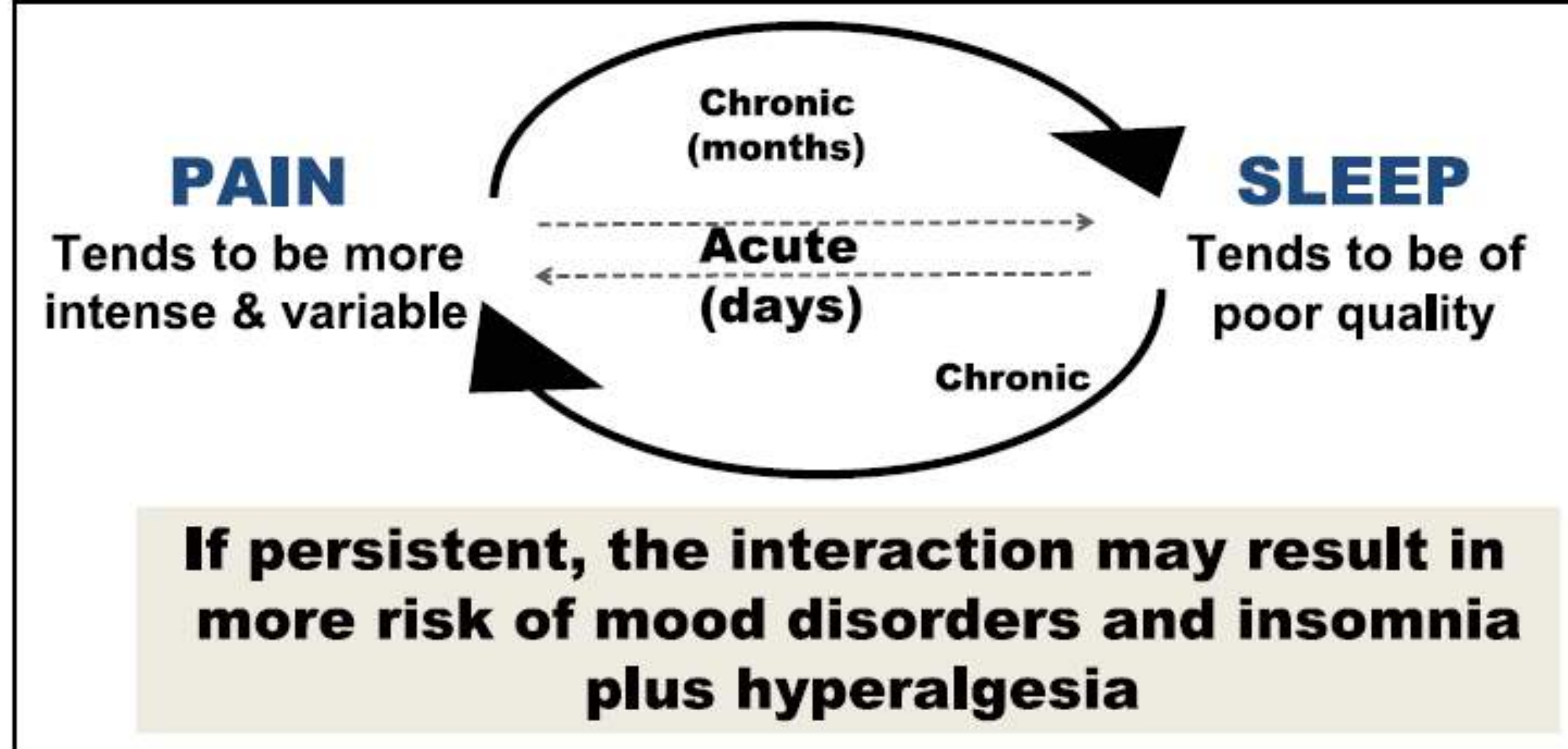
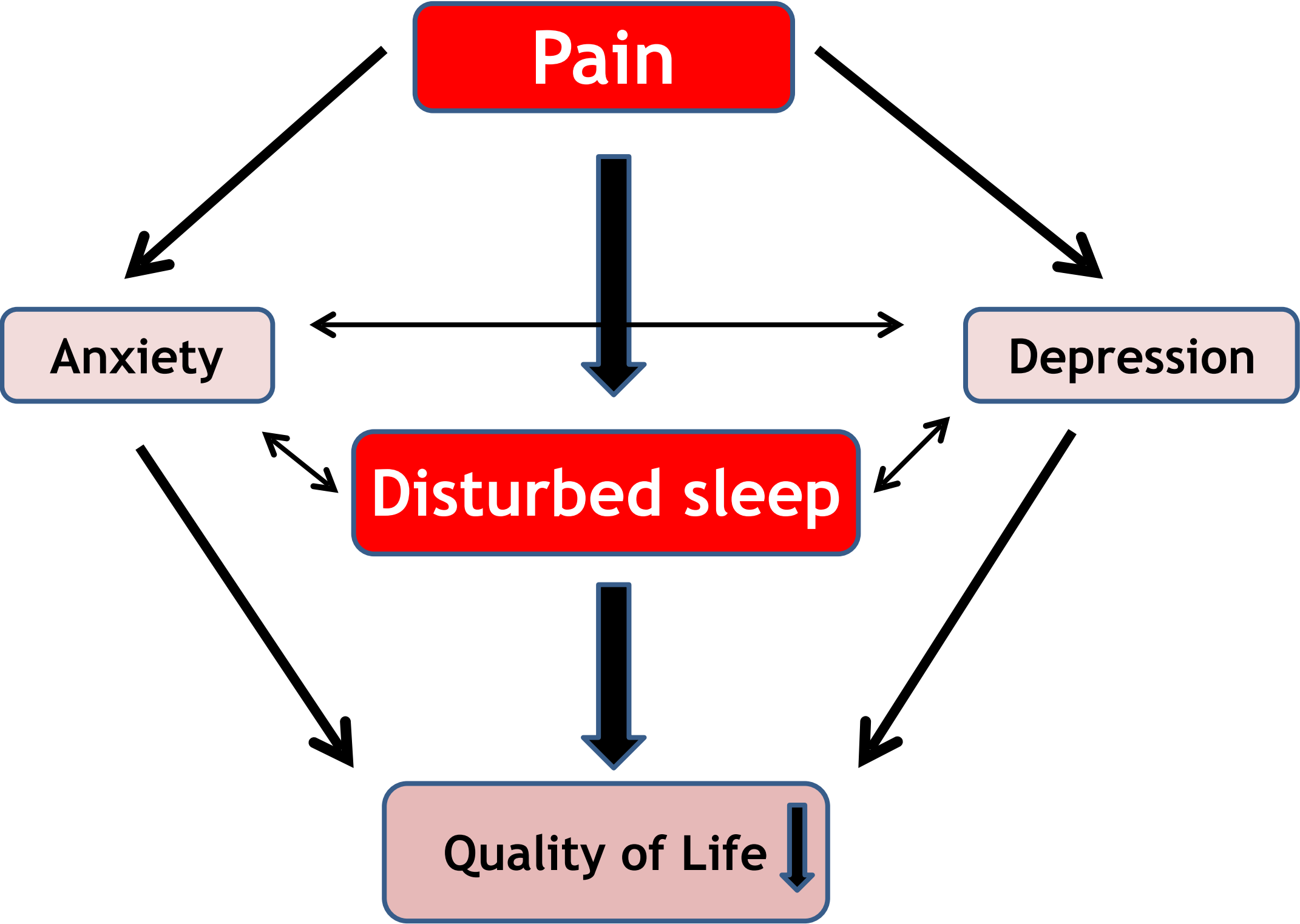


Figure 1. The linear and circular models of pain and sleep interactions (variable from person to person). Horizontal dashed lines indicate acute pain as a “linear model,” with pain preceding poor sleep complaints and sleep returning to normal when the acute pain is resolved. Circular full lines depict chronic pain as a “circular model” that may predominate such that a night of poor sleep is followed by a day with more intense and variable pain, which is then followed by a night of nonrestorative sleep and morning-related complaints of unrefreshing sleep.

Pain and sleep disturbances

Comorbidities



An Introduction to Orofacial Pain

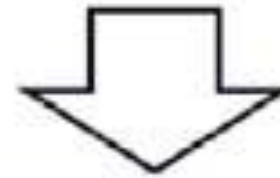
Jeffrey A. Crandall, DDS*

Dent Clin N Am 62 (2018) 511–523

- Compared with the general population, sleep disorders are more prevalent in chronic pain patients.
- Patients with chronic pain often report sleep disturbance.
- Insomnia, nonrefreshing sleep, and excessive daytime fatigue are common complaints in chronic pain patients.
- Sleep fragmentation, reduced sleep efficiency, and diminished slow-wave sleep are the most common findings during sleep studies of chronic pain patients.
- Fibromyalgia and other chronic pain conditions produce alpha-delta intrusions during non-rapid eye movement sleep.
- Sleep apnea, restless legs syndrome, and periodic leg movements during sleep are also frequent findings in chronic pain patients.

Initiating Factors

Trauma
Injury
Infection
Repetitive Strain

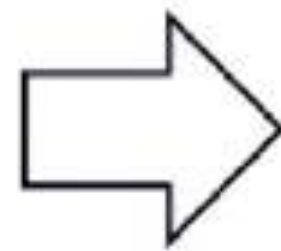


Acute Pain

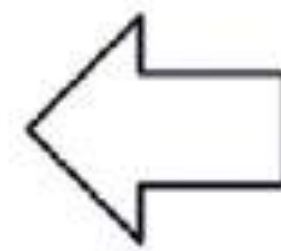
Protective Factors

Body: fitness, strength, posture
Lifestyle: strain, sleep, diet, pacing
Emotion: positive emotions
Society: social support, harmony
Spirit: purpose, determination
Mind: self-efficacy, understanding
Environment: organized, protective

Decreases
Risk ↓



↑ Increases
Risk



Risk Factors

Body: comorbid conditions
Lifestyle: poor sleep, diet, hurried
Emotions: anxiety, anger, depression
Society: conflict, abuse, gain
Spirit: stress, burn-out, hopeless
Mind: confusion, low coping, resilience
Environment: chaotic, injury prone

Chronic Pain

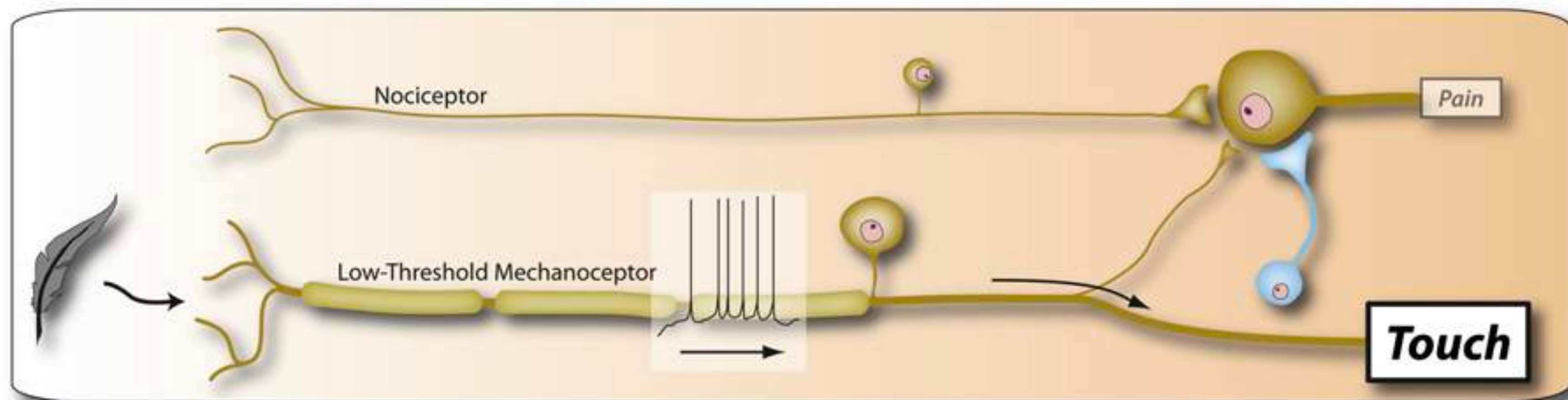
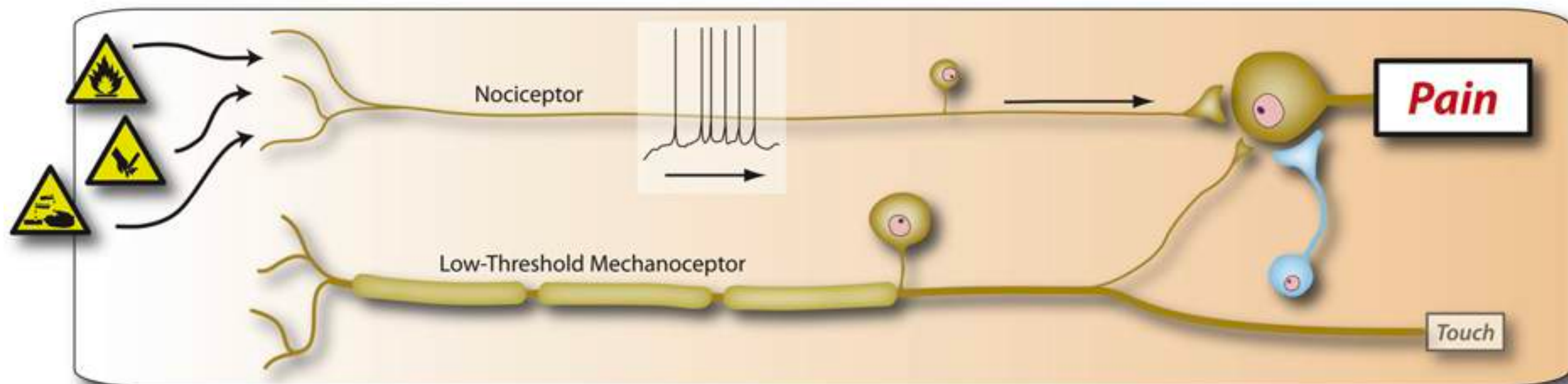


Fig. 1. Interactions of the body, lifestyle, emotions, social elements, spiritual elements, mental status, and the environment.

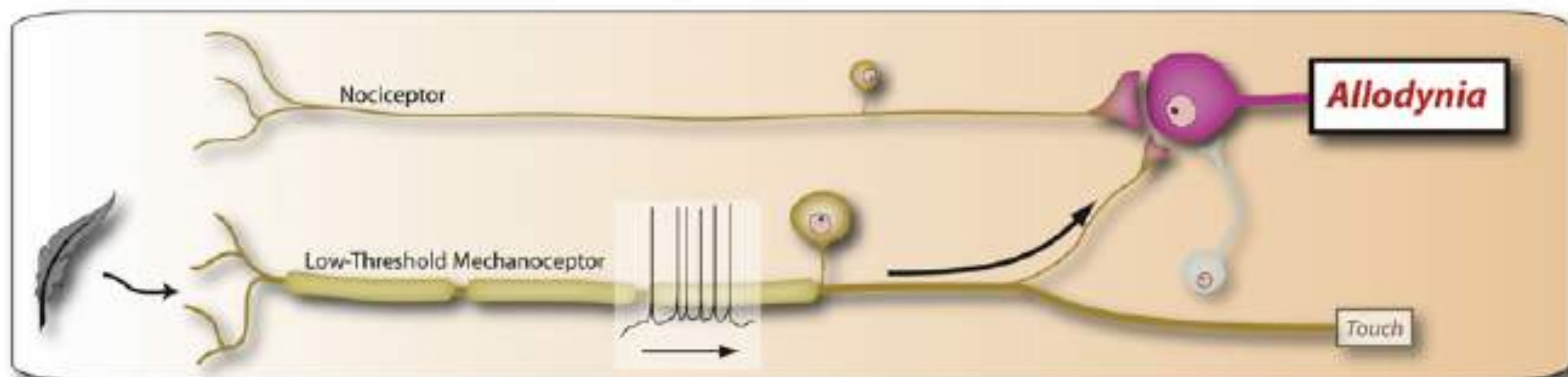
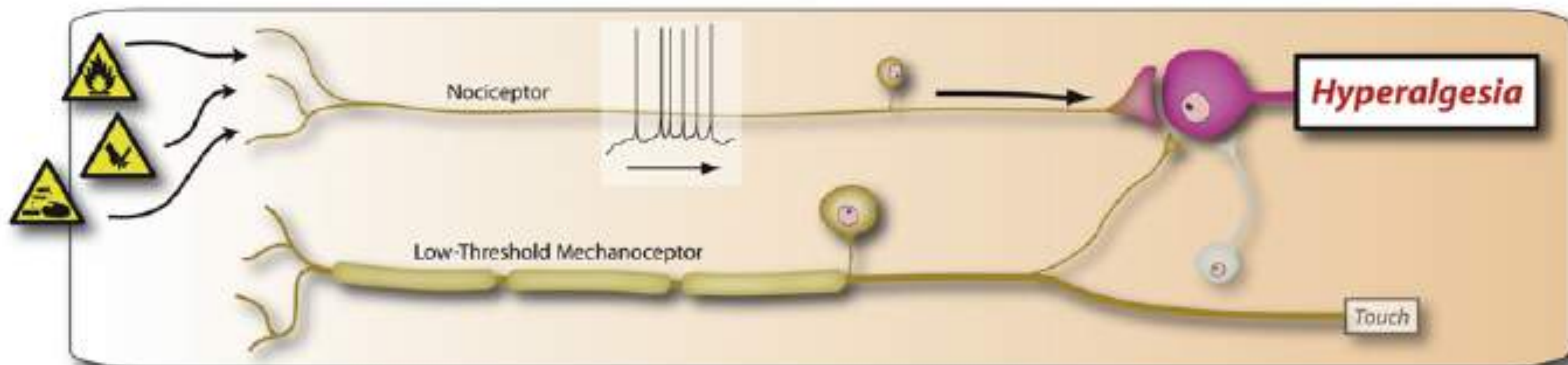
Dolor

- Características temporales (*modo de inicio y su evolución en el tiempo*)
- Localización (*facial, cefálica, cervical*)
- Intensidad (cuantificación)
- Duración (*agudo, crónico*)
- Recurrente
- Factores exacerbantes o aquellos que lo suprimen
- Localizado o difuso
- Persistente o crónico
- Origen (*central o periférico*)
- Enfermedades sistémicas

Normal Sensation



Central Sensitization

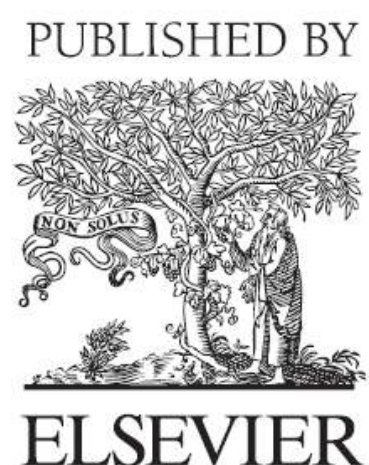


Alodinia, disminución en el umbral del dolor y génesis de dolor por estímulos que normalmente no producen dolor.

Hiperalgnesia, disminución en el umbral del dolor y respuesta excesiva a estímulos nocivos.



RESEARCH
EDUCATION
TREATMENT
ADVOCACY



PUBLISHED BY

The Journal of Pain, Vol 17, No 9 (September), Suppl. 2, 2016: pp T50-T69

Available online at www.jpain.org and www.sciencedirect.com

Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis



Daniel Vardeh,^{*} Richard J. Mannion,[†] and Clifford J. Woolf[‡]

^{}Division of Pain Neurology, Department of Neurology and Anesthesia, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.*

[†]Department of Academic Neurosurgery, Cambridge University Hospitals NHS Trust, Cambridge, United Kingdom.

[‡]FM Kirby Neurobiology Center, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

Tipos de Dolor

- ***Nociceptivo:*** *tejido sano, umbral alto de los nociceptores, dolor protector.*
- ***Inflamatorio:*** *tejido inflamado, umbral bajo de los nociceptores, dolor que promueve la reparación.*
- ***Dolor Disfuncional (central):*** *dolor en ausencia de una patología detectable. Sin evidencia de inflamación o daño al sistema nervioso. Es un dolor patológico debido a una plasticidad alterada de las estructuras que constituyen la matriz del dolor.*
- ***Neuropático:*** *injuria al sistema nervioso periférico y/o central. Plasticidad patológica del sistema nervioso como consecuencia de una enfermedad metabólica, infección viral, lesión traumática o secundario a la quimioterapia. Umbral muy bajo y a menudo descarga espontánea.*
- ***Referido:*** *se origina en estructuras profundas (visceras, músculos, articulaciones) y se localiza en estructuras superficiales (piel de la cara, dientes).*

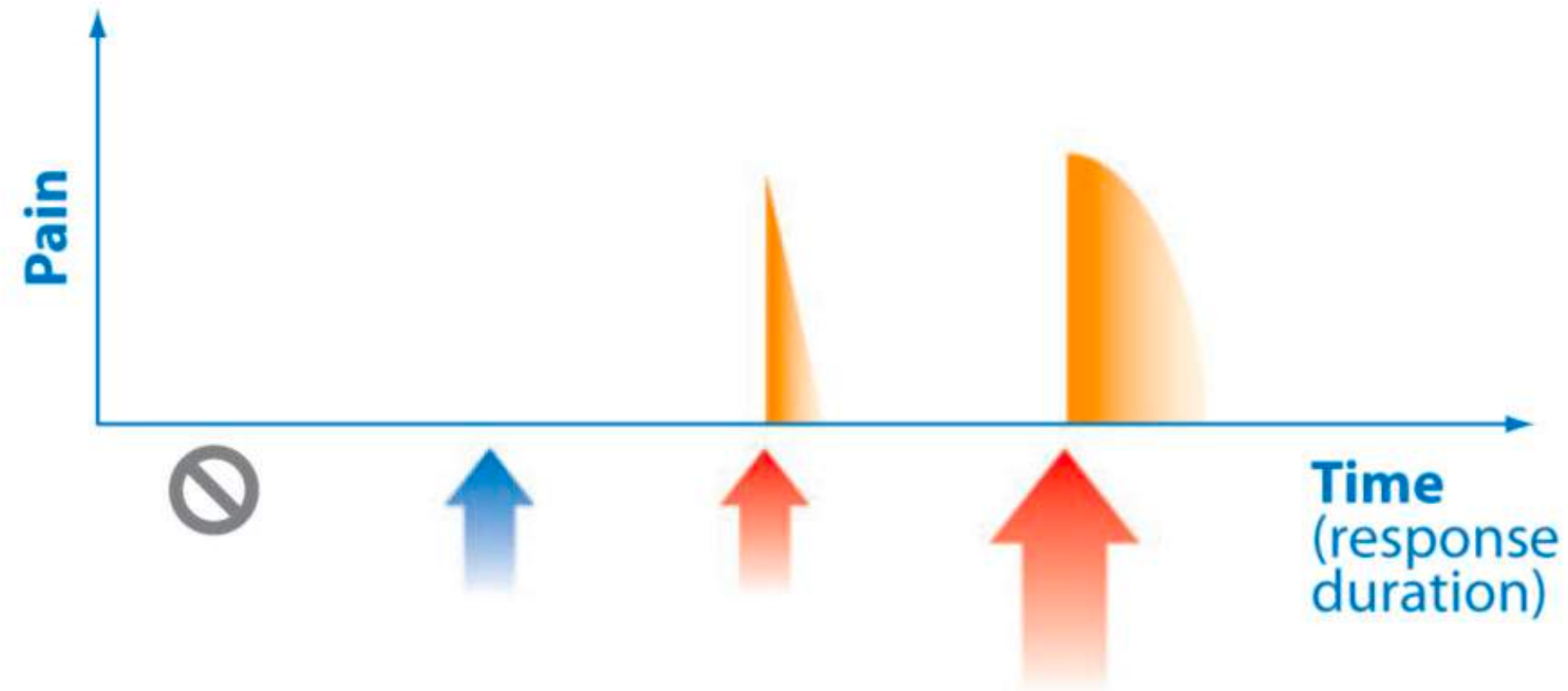
a

Nociceptive pain

No nervous system lesion or inflammation

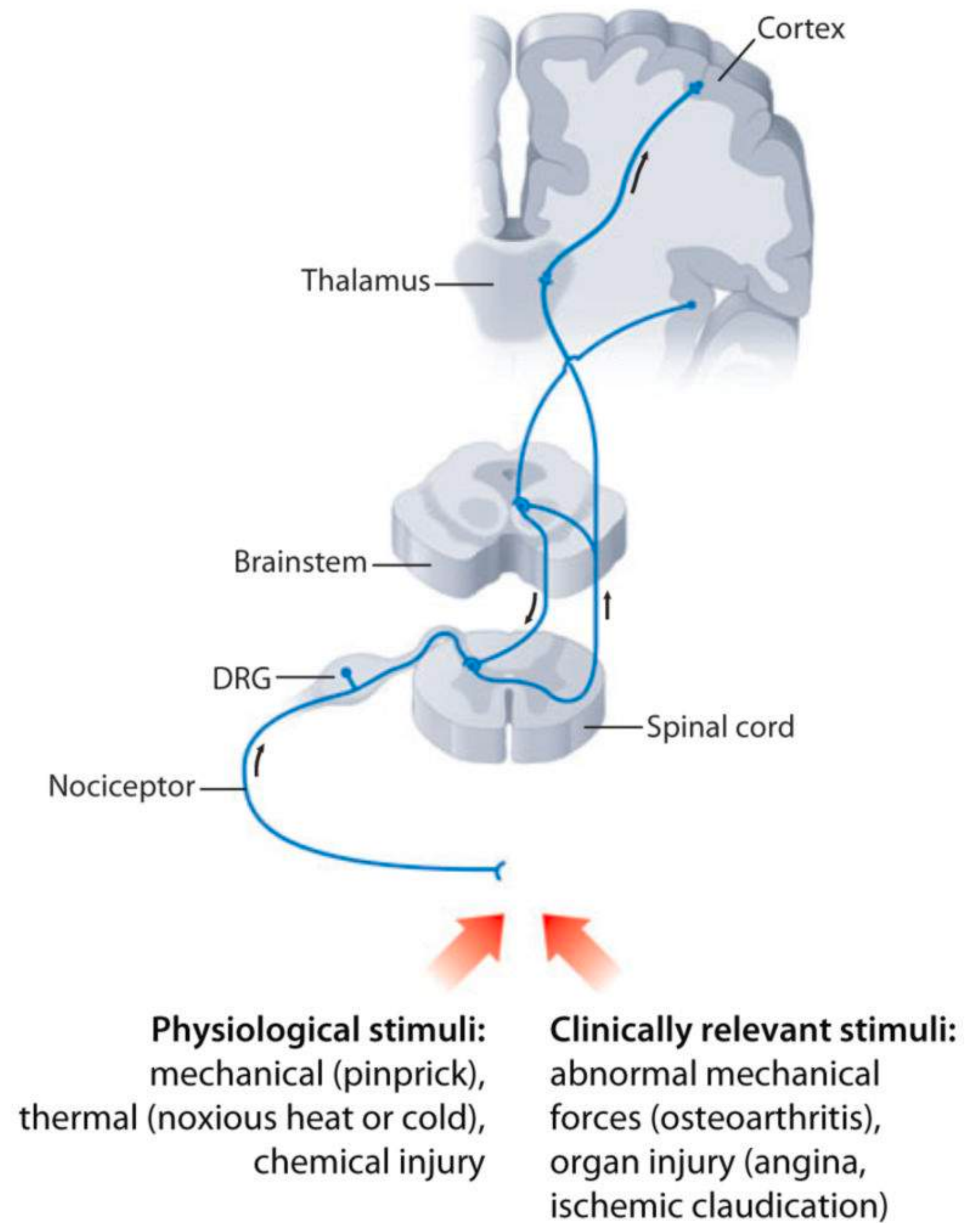
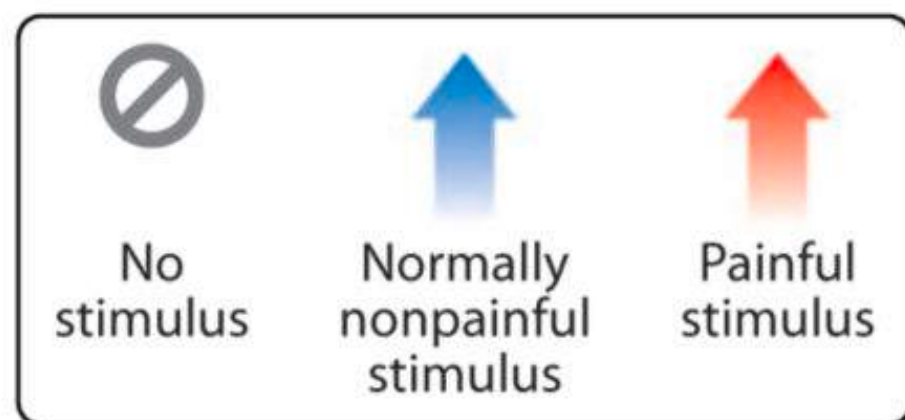
Stimulus-dependent pain

Evoked by high-intensity (noxious) stimuli



Adaptive

Protects by signaling potential tissue damage



Tipos de Dolor

- ***Nociceptivo:*** *tejido sano, umbral alto de los nociceptores, dolor protector.*
- ***Inflamatorio:*** *tejido inflamado, umbral bajo de los nociceptores, dolor que promueve la reparación.*
- ***Dolor Disfuncional (central):*** *dolor en ausencia de una patología detectable. Sin evidencia de inflamación o daño al sistema nervioso. Es un dolor patológico debido a una plasticidad alterada de las estructuras que constituyen la matriz del dolor.*
- ***Neuropático:*** *injuria al sistema nervioso periférico y/o central. Plasticidad patológica del sistema nervioso como consecuencia de una enfermedad metabólica, infección viral, lesión traumática o secundario a la quimioterapia. Umbral muy bajo y a menudo descarga espontánea.*
- ***Referido:*** *se origina en estructuras profundas (visceras, músculos, articulaciones) y se localiza en estructuras superficiales (piel de la cara, dientes).*

b

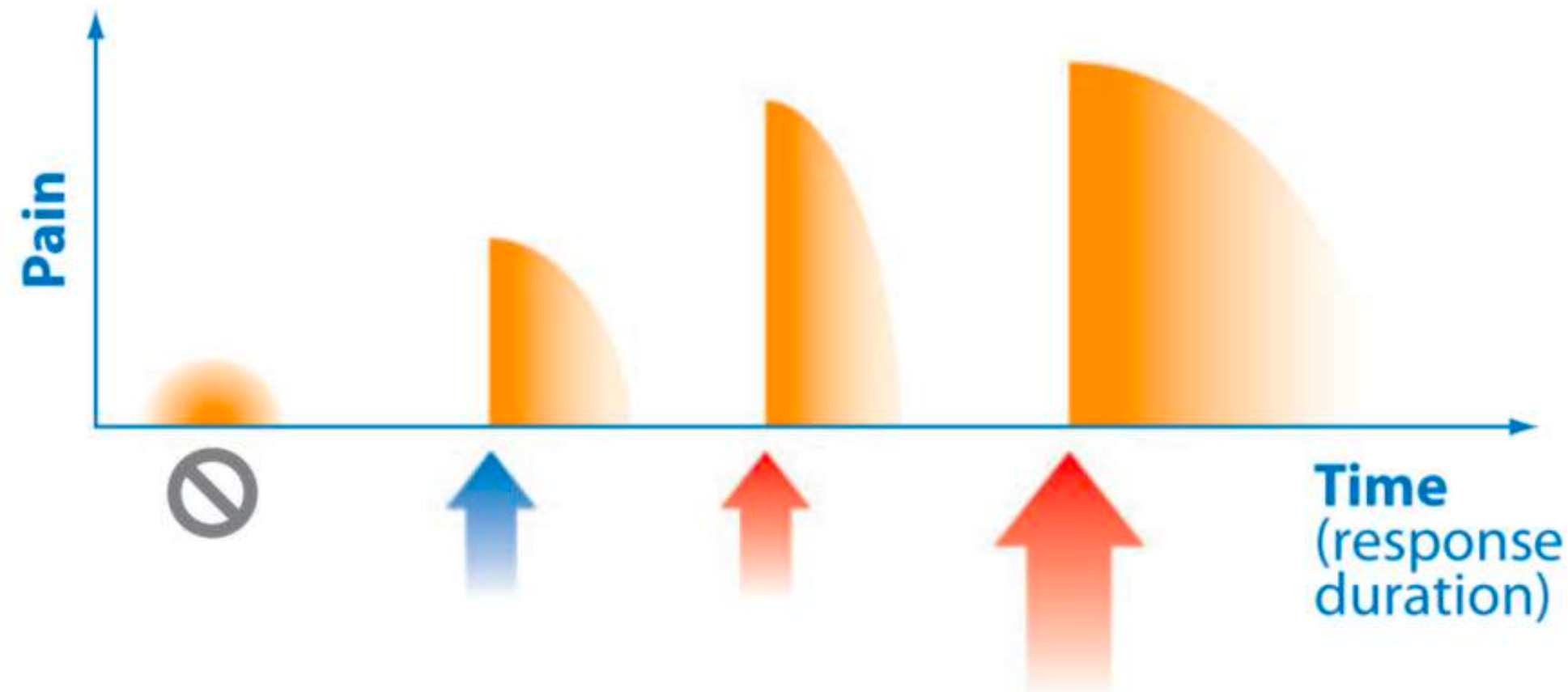
Inflammatory pain

Active inflammation

Spontaneous and stimulus-dependent pain

Sensory amplification

Evoked by low- and high-intensity stimuli

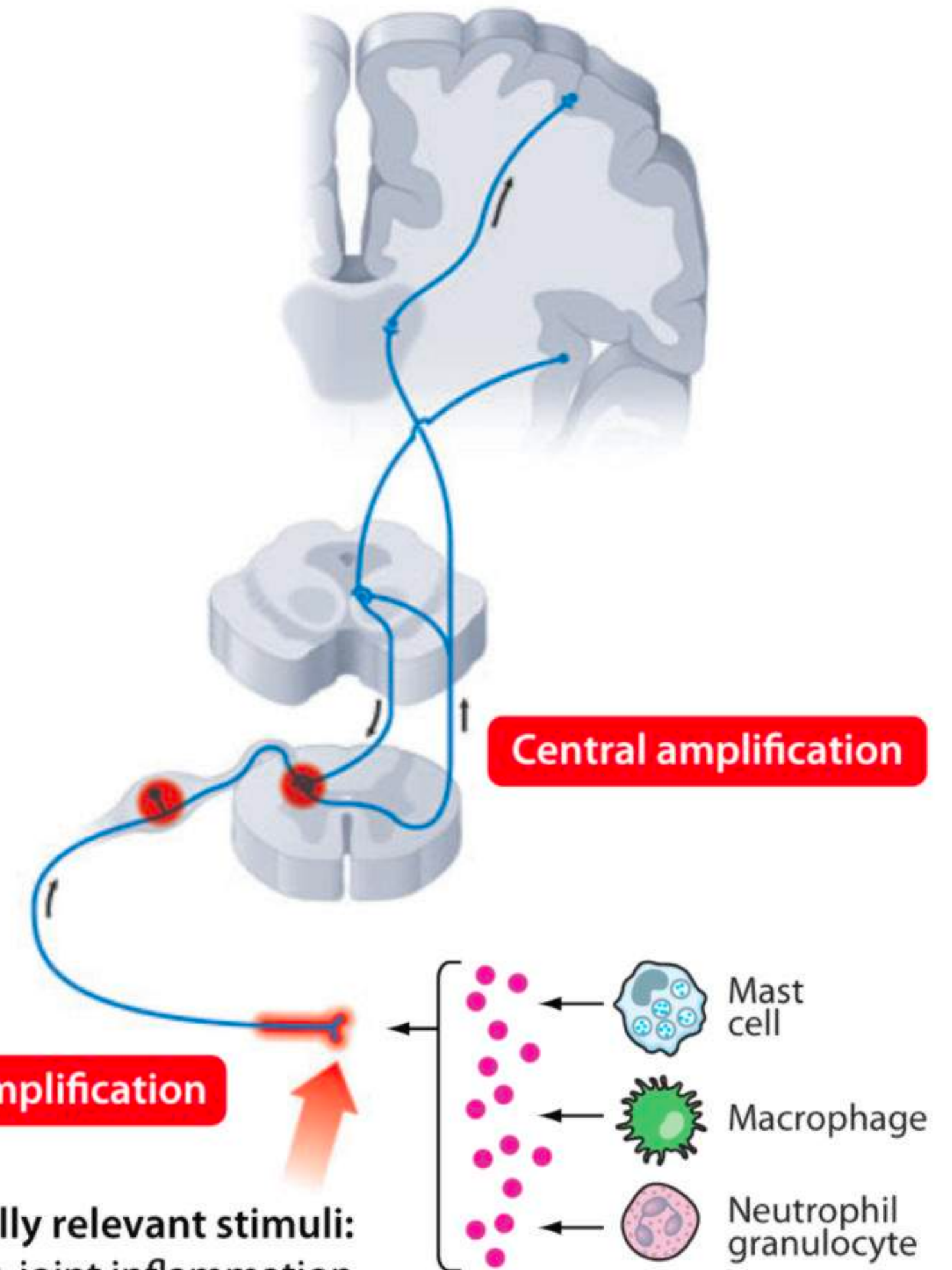


Adaptive and reversible

Protects by producing pain hypersensitivity during healing

Peripheral amplification

Clinically relevant stimuli:
tissue trauma, surgery, joint inflammation
as in rheumatoid arthritis



Tipos de Dolor

- ***Nociceptivo:*** *tejido sano, umbral alto de los nociceptores, dolor protector.*
- ***Inflamatorio:*** *tejido inflamado, umbral bajo de los nociceptores, dolor que promueve la reparación.*
- ***Dolor Disfuncional (central):*** *dolor en ausencia de una patología detectable. Sin evidencia de inflamación o daño al sistema nervioso. Es un dolor patológico debido a una plasticidad alterada de las estructuras que constituyen la matriz del dolor.*
- ***Neuropático:*** *injurio al sistema nervioso periférico y/o central. Plasticidad patológica del sistema nervioso como consecuencia de una enfermedad metabólica, infección viral, lesión traumática o secundario a la quimioterapia. Umbral muy bajo y a menudo descarga espontánea.*
- ***Referido:*** *se origina en estructuras profundas (visceras, músculos, articulaciones) y se localiza en estructuras superficiales (piel de la cara, dientes).*

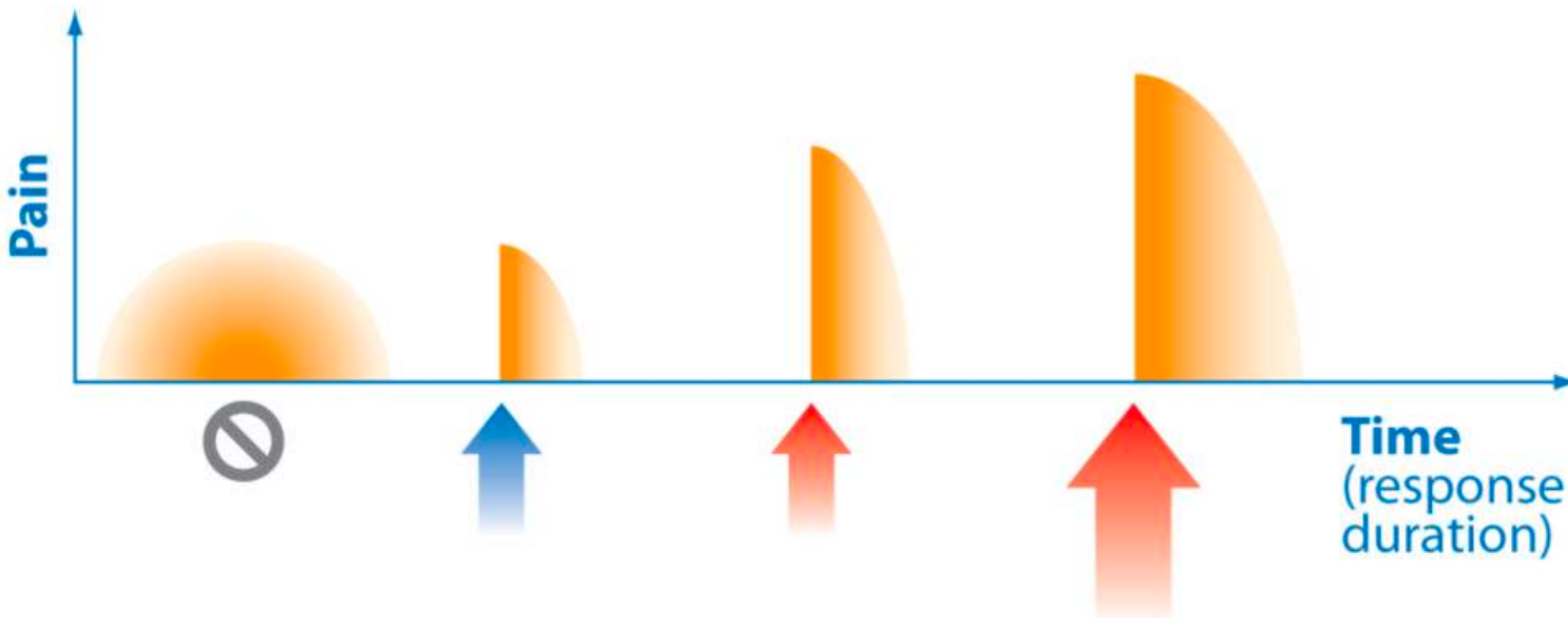
C

Dysfunctional pain

No known structural nervous system lesion or active peripheral inflammation

Spontaneous and stimulus-dependent pain

- Sensory amplification
- Evoked by low- and high-intensity
- Present with lack of stimulus

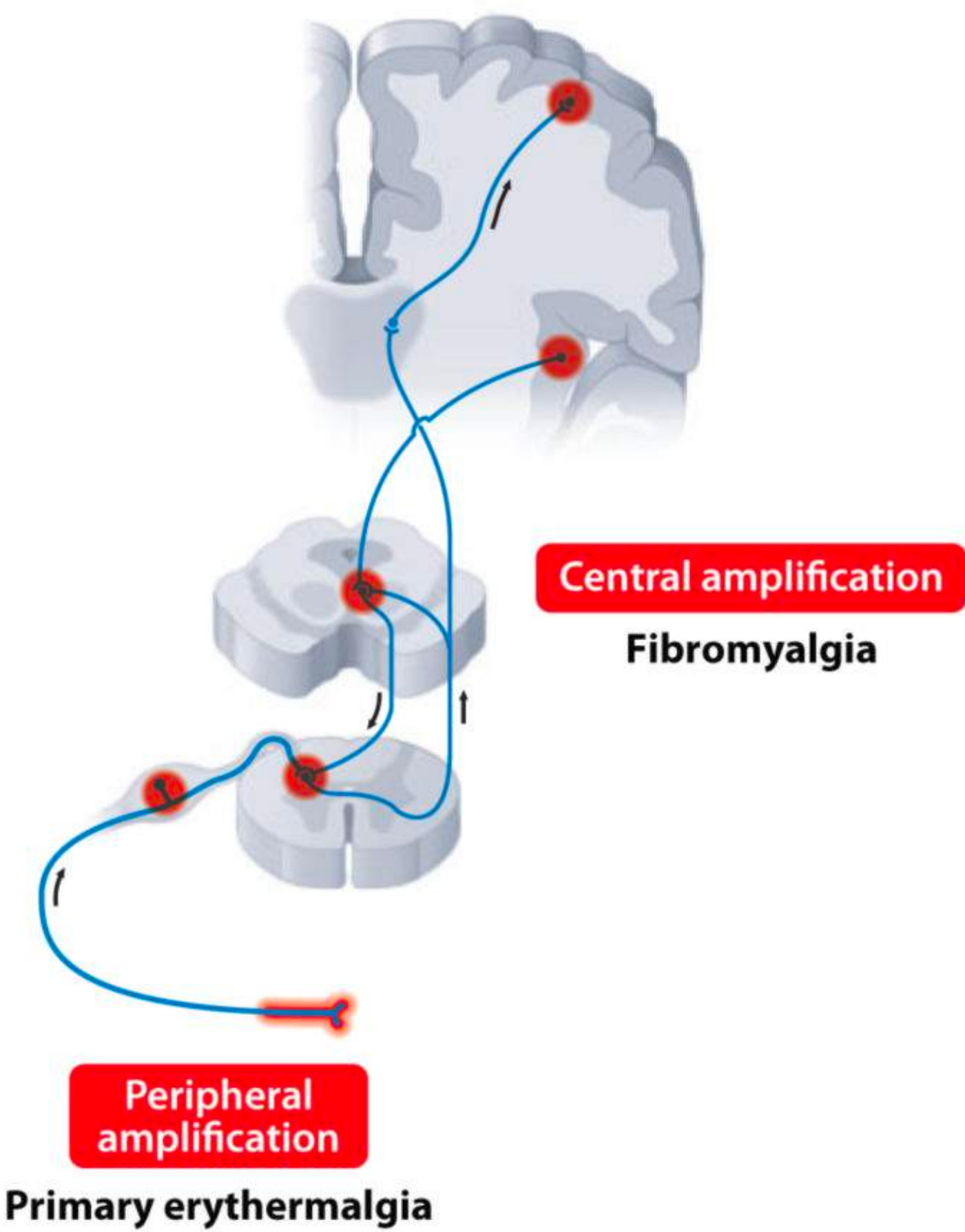


Maladaptive and potentially persistent

No stimulus

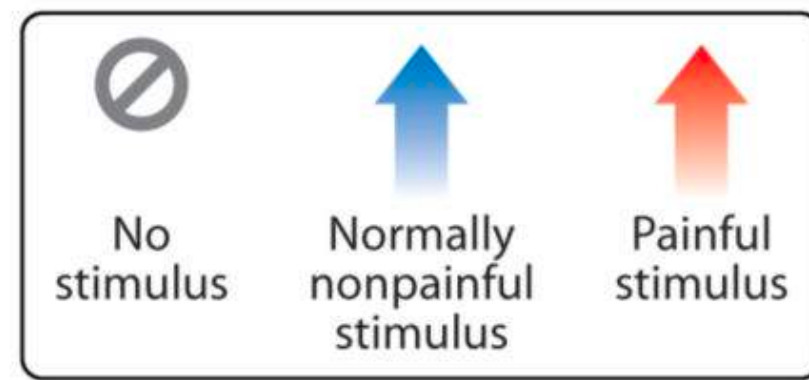
Normally nonpainful stimulus

Painful stimulus



Tipos de Dolor

- ***Nociceptivo:*** *tejido sano, umbral alto de los nociceptores, dolor protector.*
- ***Inflamatorio:*** *tejido inflamado, umbral bajo de los nociceptores, dolor que promueve la reparación.*
- ***Dolor Disfuncional (central):*** *dolor en ausencia de una patología detectable. Sin evidencia de inflamación o daño al sistema nervioso. Es un dolor patológico debido a una plasticidad alterada de las estructuras que constituyen la matriz del dolor.*
- ***Neuropático:*** *injuria al sistema nervioso periférico y/o central. Plasticidad patológica del sistema nervioso como consecuencia de una enfermedad metabólica, infección viral, lesión traumática o secundario a la quimioterapia. Umbral muy bajo y a menudo descarga espontánea.*
- ***Referido:*** *se origina en estructuras profundas (visceras, músculos, articulaciones) y se localiza en estructuras superficiales (piel de la cara, dientes).*



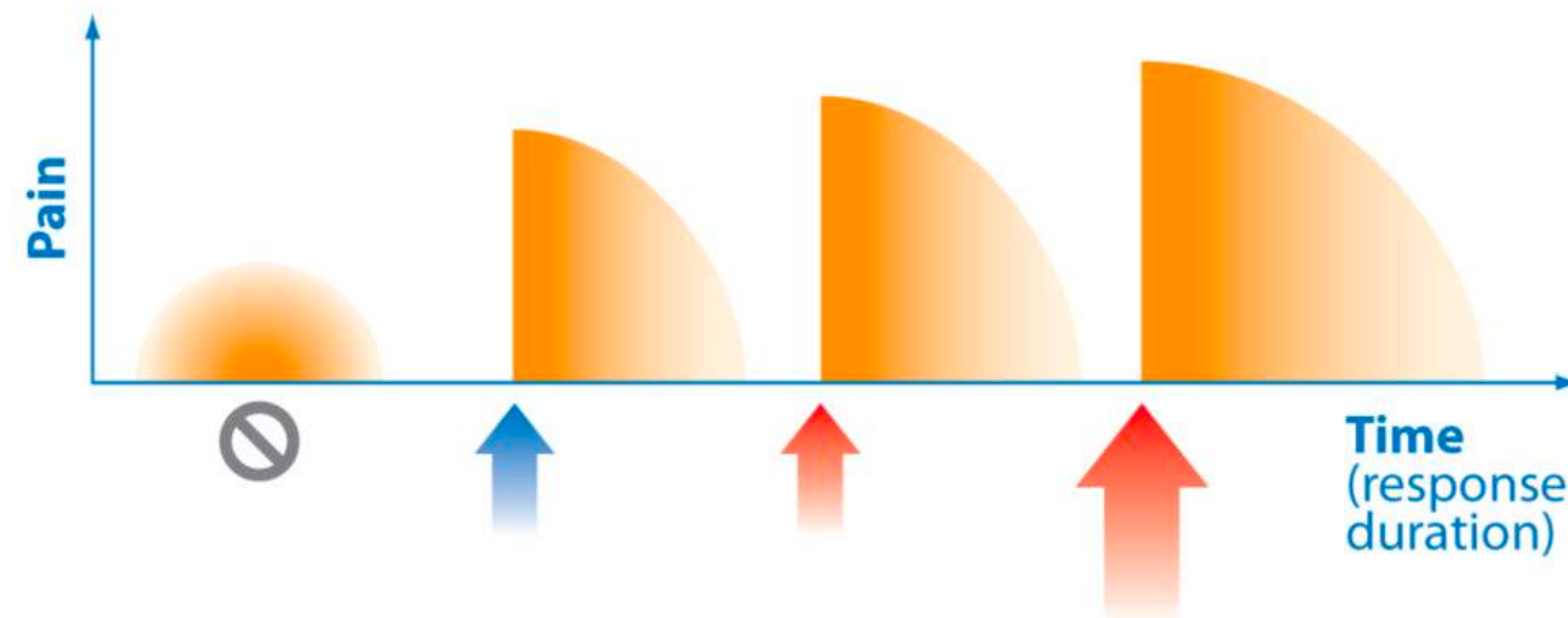
d

Neuropathic pain

Nervous system lesion or disease
Marked neuroimmune response

Spontaneous and stimulus-dependent pain

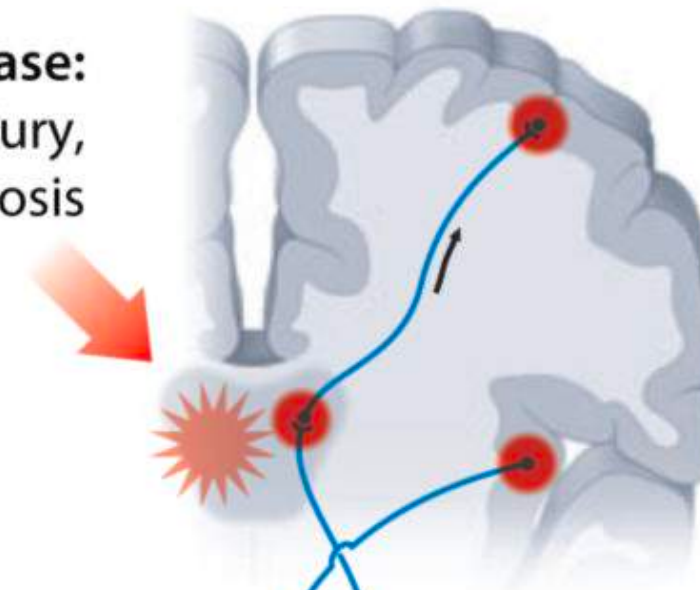
Sensory amplification
Evoked by low- and high-intensity stimuli



Maladaptive and commonly persistent

Abnormal amplification maintained
independent of the lesion or disease

CNS lesion or disease:
Stroke, spinal cord injury,
multiple sclerosis



Central amplification

Neuroimmune interactions in the periphery and the CNS

Peripheral amplification

PNS lesion or disease:
nerve trauma, toxic and
metabolic neuropathies,
Herpes zoster, AIDS



Physiology of Pain

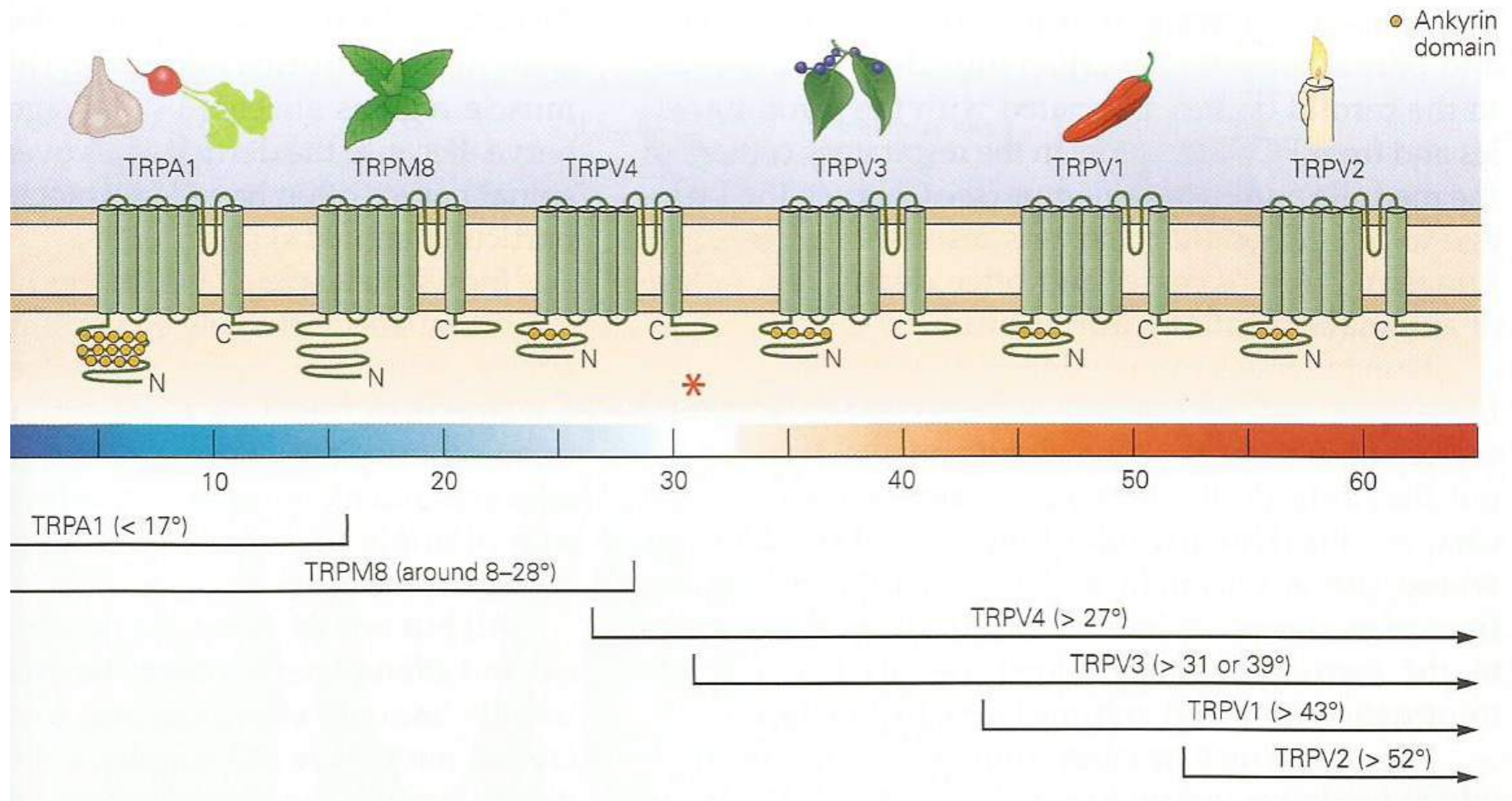
Deborah L. Ellison, PhD, MSN

Crit Care Nurs Clin North Am. **2017**; 29(4):397-406.

KEY POINTS

- Nociception involves the normal functioning of physiologic systems, which encompasses four stages: transduction, transmission, perception, and modulation.
- The patients' pain threshold and tolerance are subjective and influence an individual's perception of pain.
- The perception of pain can therefore be influenced by genetics, gender, cultural perceptions, expectations, role socialization, physical and mental health, past pain, and age.
- Pain is one the body's most important, adaptive, and protective mechanisms.

Mecanismos de “Transducción” de los estímulos dolorosos



Review

Cephalalgia
An International Journal of Headache



International
Headache Society

Mechanisms of craniofacial pain

**Juliana Geremias Chichorro¹, Frank Porreca²
and Barry Sessle^{3,4}**

Cephalalgia
2017, Vol. 37(7) 613–626

© International Headache Society 2017

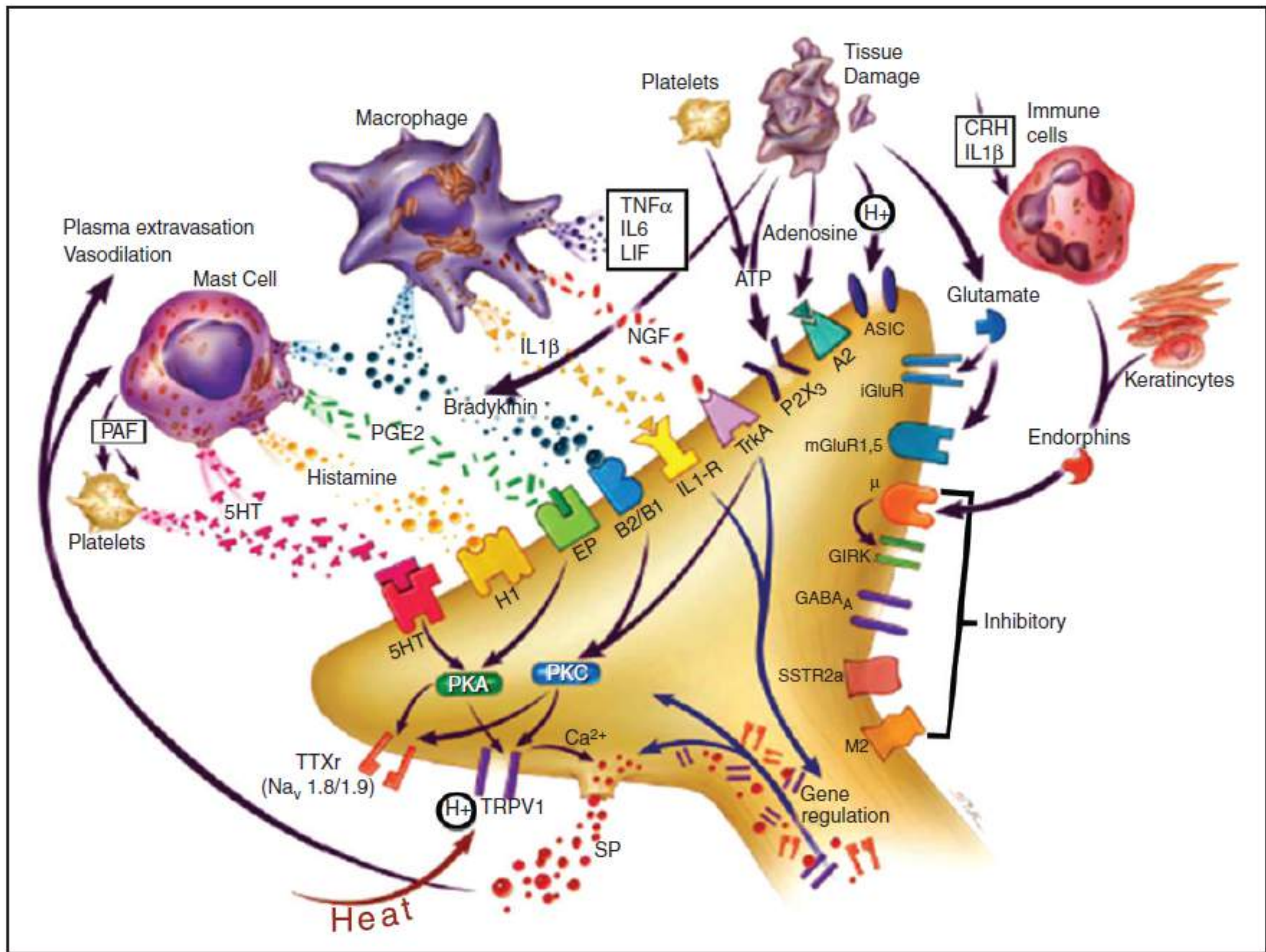
Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0333102417704187

journals.sagepub.com/home/cep

 **SAGE**



Physiology of Pain

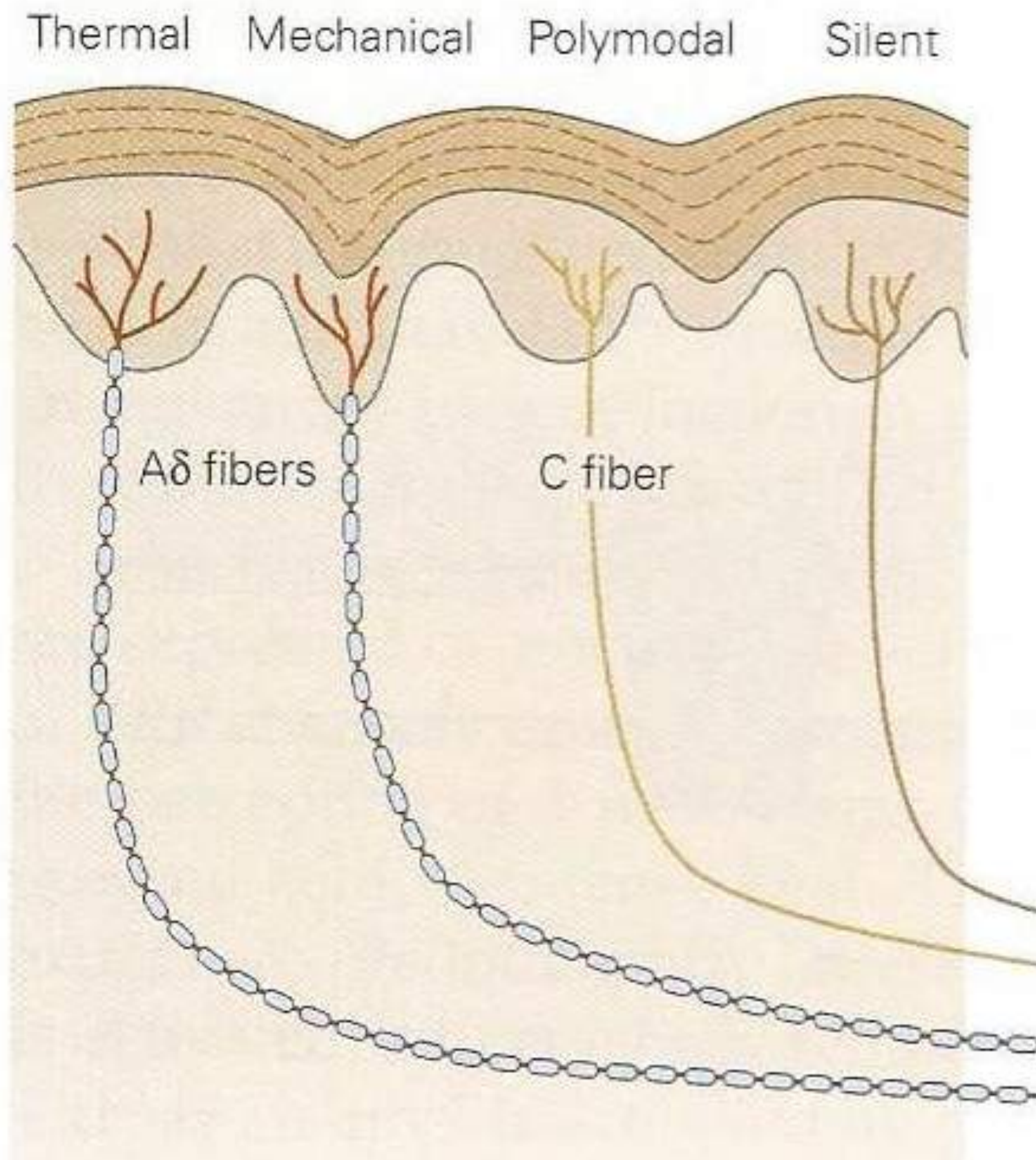
Deborah L. Ellison, PhD, MSN

Crit Care Nurs Clin North Am. **2017**; 29(4):397-406.

KEY POINTS

- Nociception involves the normal functioning of physiologic systems, which encompasses four stages: transduction, **transmission** perception, and modulation.
- The patients' pain threshold and tolerance are subjective and influence an individual's perception of pain.
- The perception of pain can therefore be influenced by genetics, gender, cultural perceptions, expectations, role socialization, physical and mental health, past pain, and age.
- Pain is one the body's most important, adaptive, and protective mechanisms.

A Nociceptor types



(d) Summary of sensory fiber groups

Sensory fiber groups	Innervation
Aβ fibers	Cutaneous touch and pressure afferent fibers, very fast conduction. Can transmit pain after injury.
Aδ fibers	Mechanoreceptors, nociceptors and thermoreceptors. Responsible for first pain.
C fibers	Mechanoreceptors, nociceptors, thermoreceptors and sympathetic postganglionic. Responsible for second pain.

Catalyzed by inflammation **A β fibers**, which usually transmit innocuous stimuli only, they undergo a phenotypic change and express **substance-P** (Nitzan-Luques A, et al. 2011). Thus, **A β fibers** are able to induce painful sensations in response to peripheral stimulation, and may be one explanation for the phenomenon of allodynia.

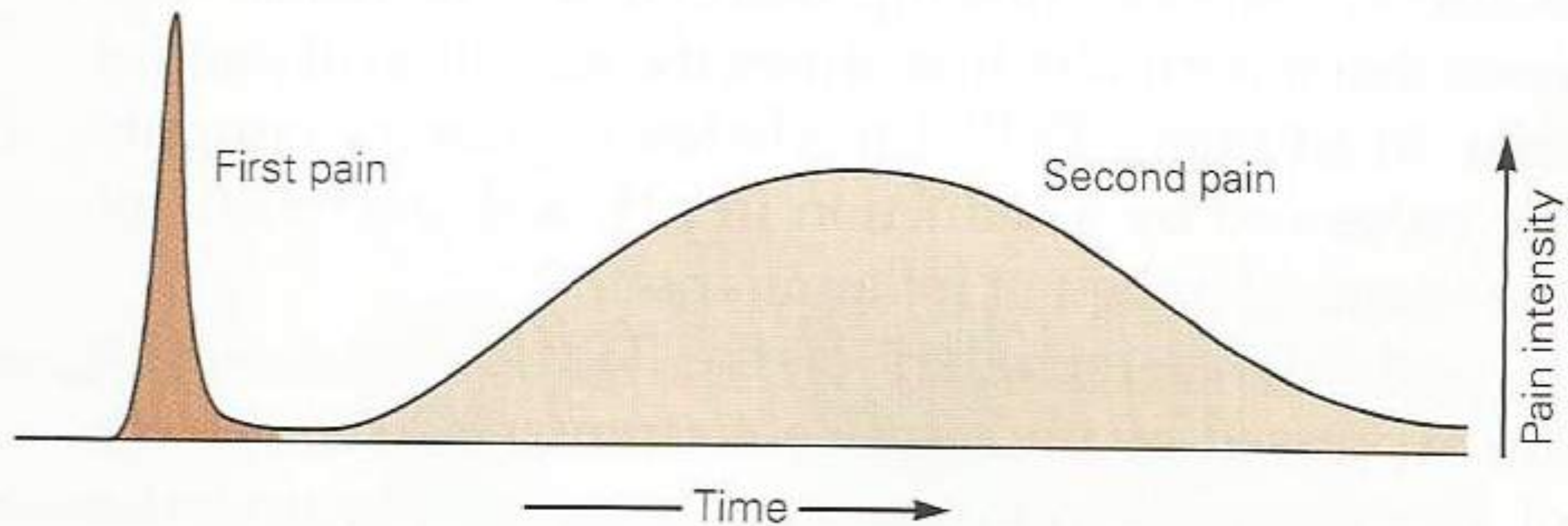
B First and second pain



Thinly myelinated
(A δ fiber)



Unmyelinated
(C fiber)



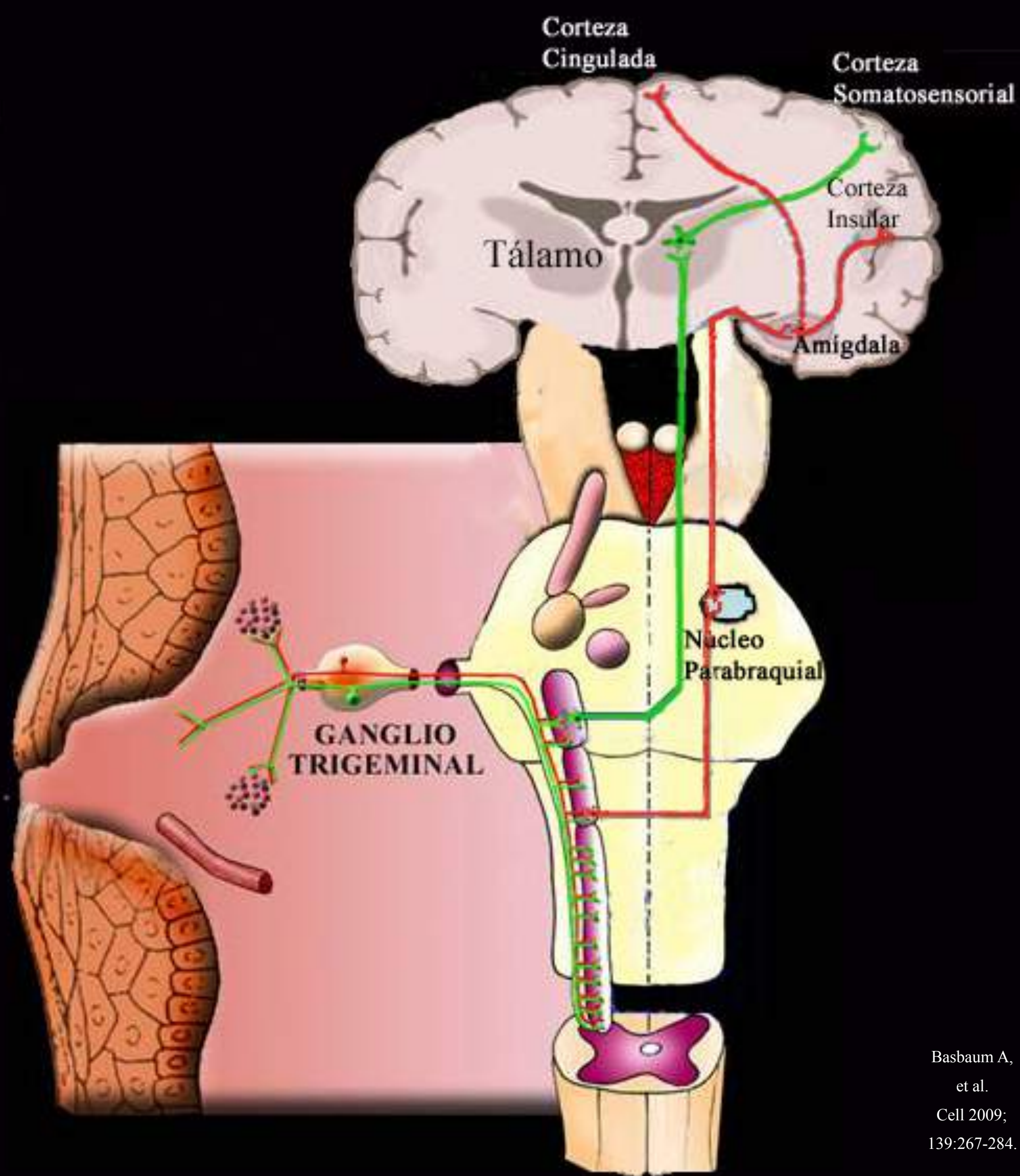
La percepción dolorosa rápida, localizada y de corta duración

se debe a la excitación y descarga de las fibras **A delta** (de menor umbral de excitabilidad en comparación con las fibras tipo C), debido a estímulos nociceptivos de corta duración.

Cuadro 22-2. Grupos de fibras aferentes de los nervios periféricos

	Nervio muscular*	Nervio cutáneo*	Diámetro de la fibra (μm)	Velocidad de conducción (m/s)
Mielínicas				
Grandes	I	Aα	12-20	72-120
Medias	II	Aβ	6-12	36-72
Pequeñas	III	Aδ	1-6	4-36
Amielínicas	IV	C	0.2-1.5	0.4-2.0

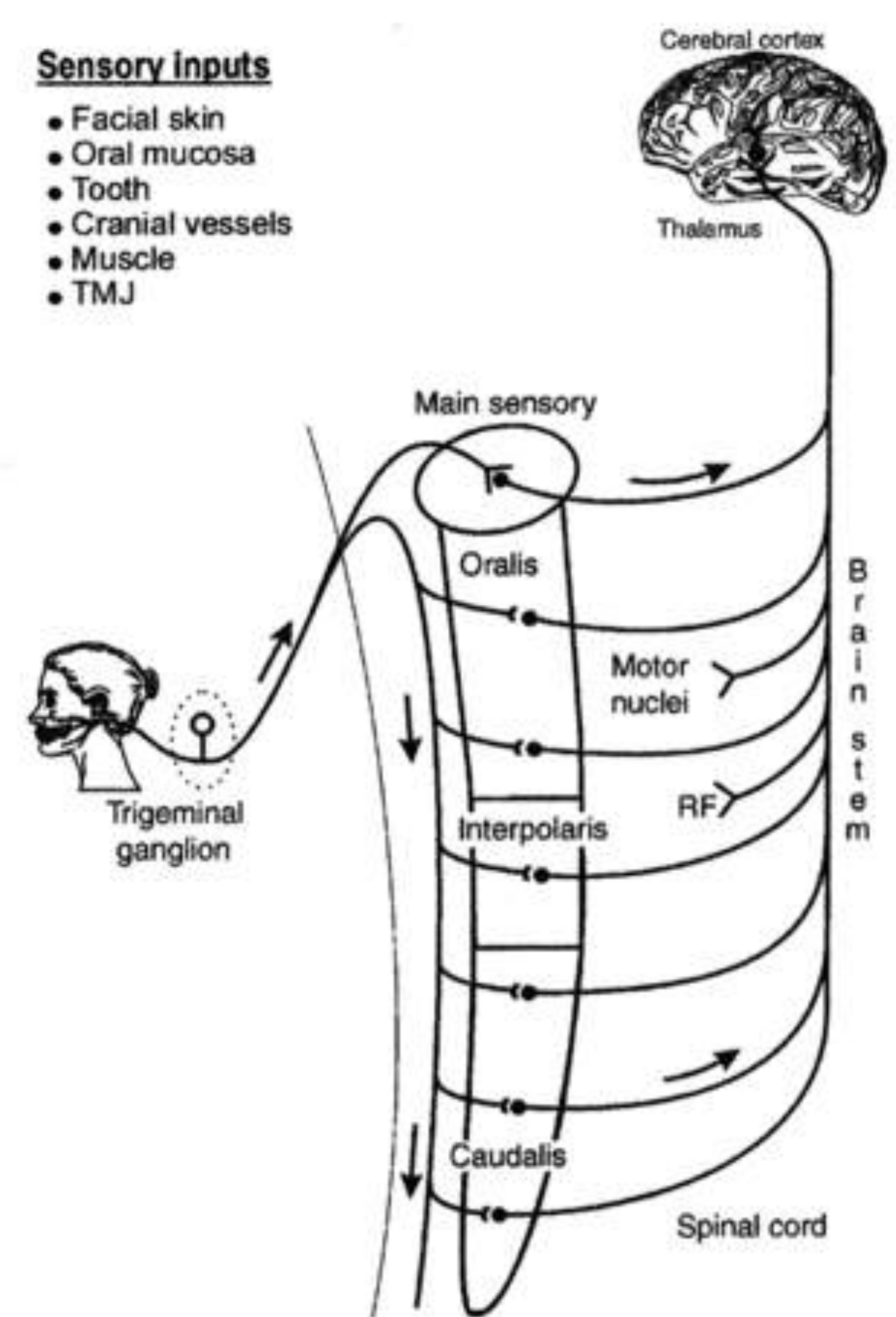
* Los nervios sensitivos del músculo se clasifican según el diámetro de sus fibras. Las fibras aferentes sensitivas de los nervios cutáneos se clasifican por su velocidad de conducción. Los tipos de receptores inervados por cada tipo de fibra aferente pueden verse en el Cuadro 22-1.



Basbaum A,
et al.
Cell 2009;
139:267-284.

Sensory inputs

- Facial skin
- Oral mucosa
- Tooth
- Cranial vessels
- Muscle
- TMJ



El axón de la neurona segmentaria cruza la línea media (90%) y asciende hasta el Tálamo (núcleo VPM).

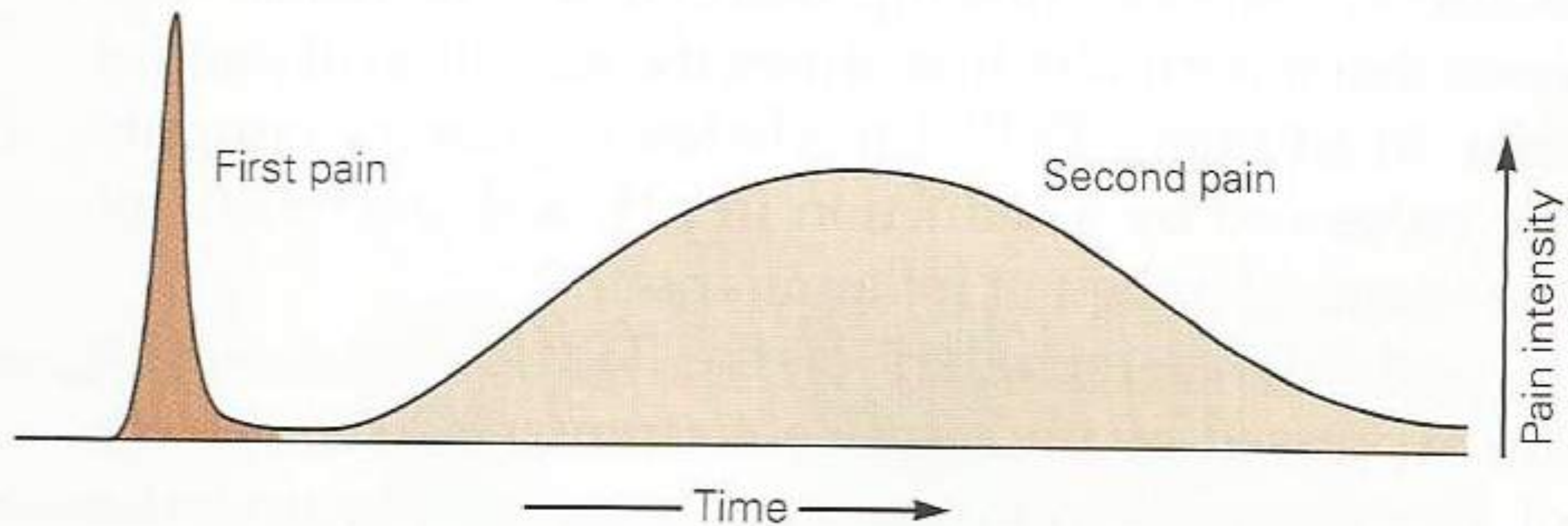
B First and second pain



Thinly myelinated
(A δ fiber)



Unmyelinated
(C fiber)

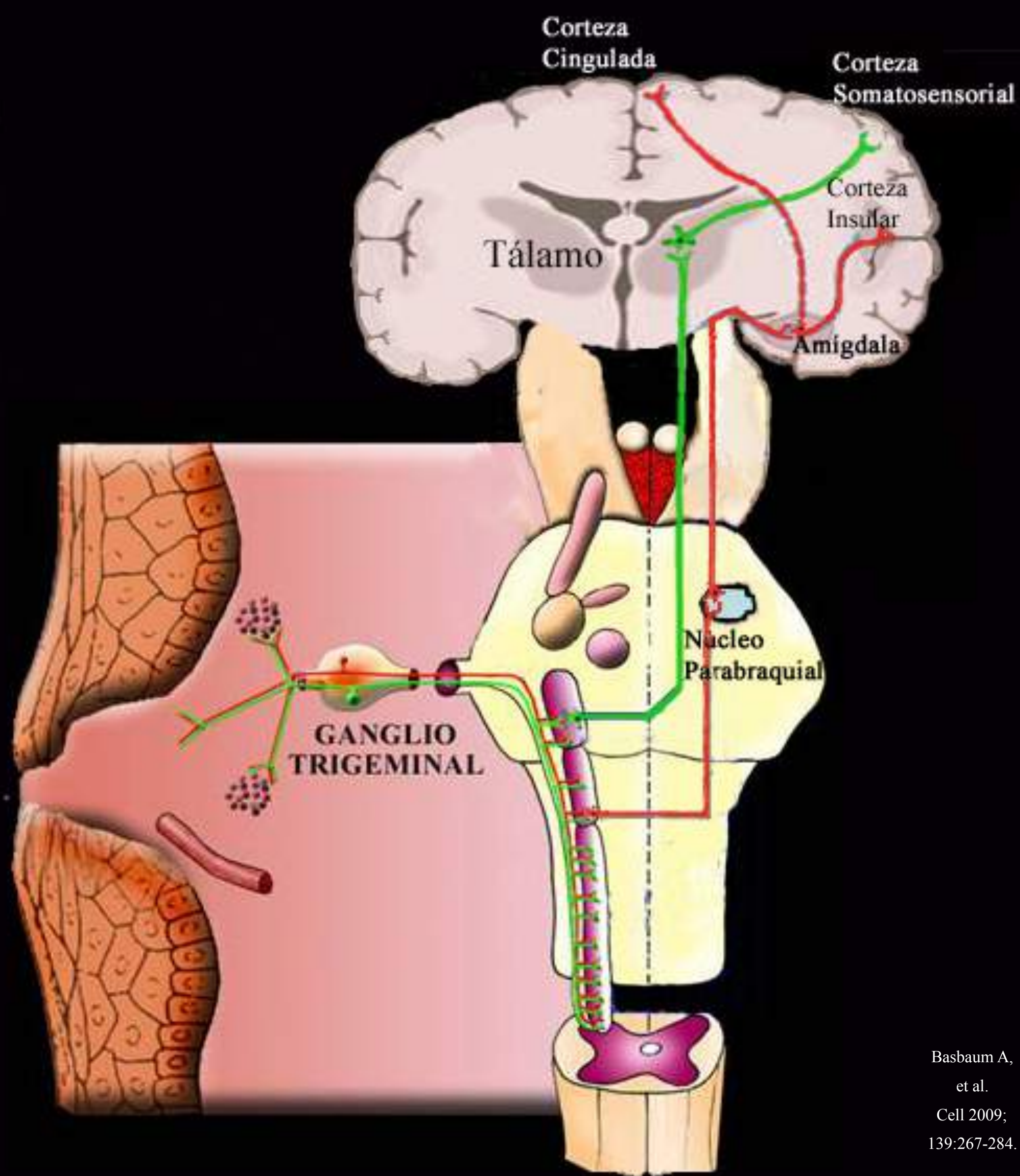


La percepción dolorosa lenta, difusa y de larga duración,
se debe a la excitación y alta frecuencia de descarga de
potenciales de acción de las **fibras C** (de mayor umbral de
excitabilidad en comparación con las fibras A delta).

Cuadro 22-2. Grupos de fibras aferentes de los nervios periféricos

	Nervio muscular*	Nervio cutáneo*	Diámetro de la fibra (μm)	Velocidad de conducción (m/s)
Mielínicas				
Grandes	I	Aα	12-20	72-120
Medias	II	Aβ	6-12	36-72
Pequeñas	III	Aδ	1-6	4-36
Amielínicas	IV	C	0.2-1.5	0.4-2.0

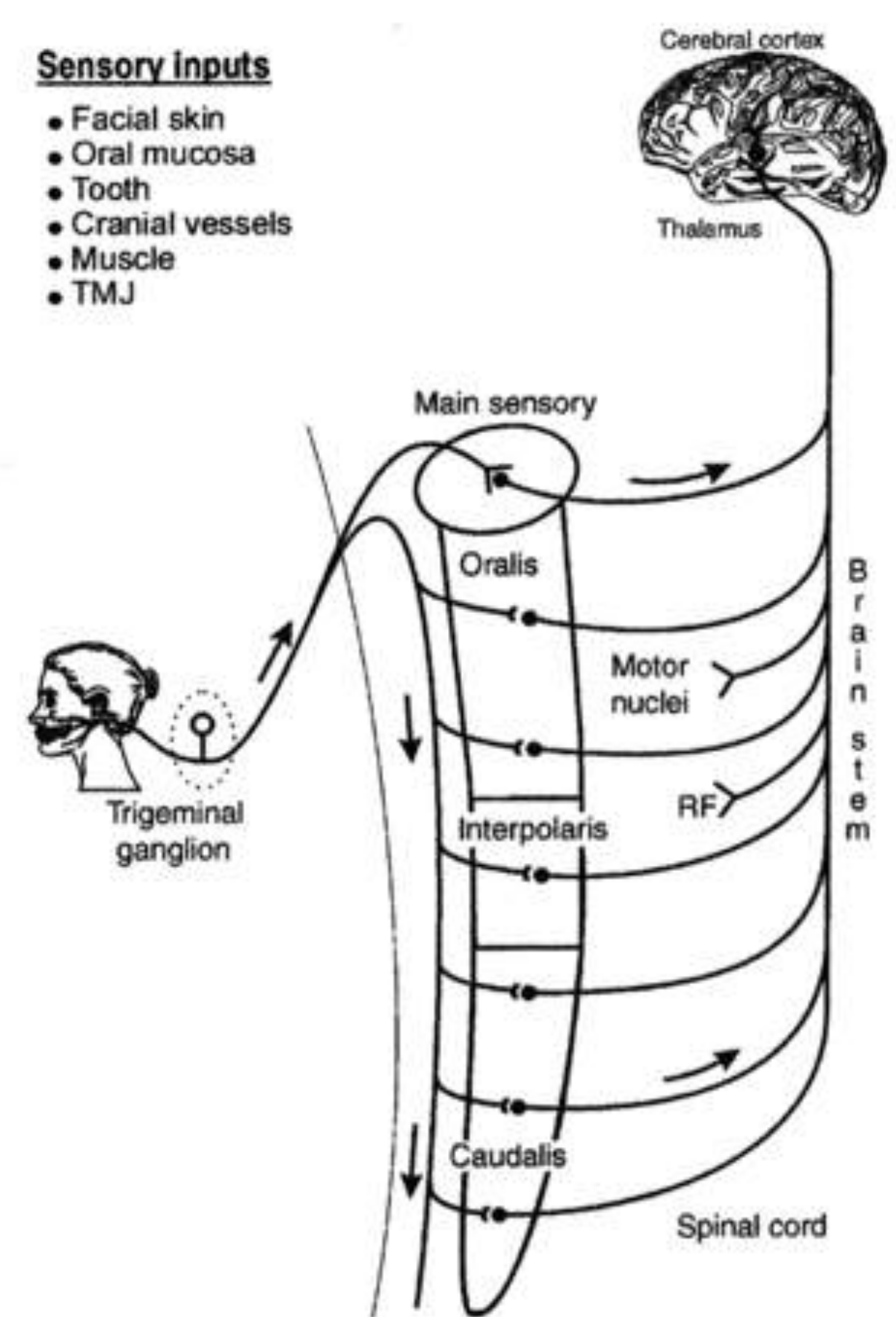
* Los nervios sensitivos del músculo se clasifican según el diámetro de sus fibras. Las fibras aferentes sensitivas de los nervios cutáneos se clasifican por su velocidad de conducción. Los tipos de receptores inervados por cada tipo de fibra aferente pueden verse en el Cuadro 22-1.



Basbaum A,
et al.
Cell 2009;
139:267-284.

Sensory inputs

- Facial skin
- Oral mucosa
- Tooth
- Cranial vessels
- Muscle
- TMJ



El axón de la neurona segmentaria cruza la línea media (90%) y asciende hasta sistema límbico

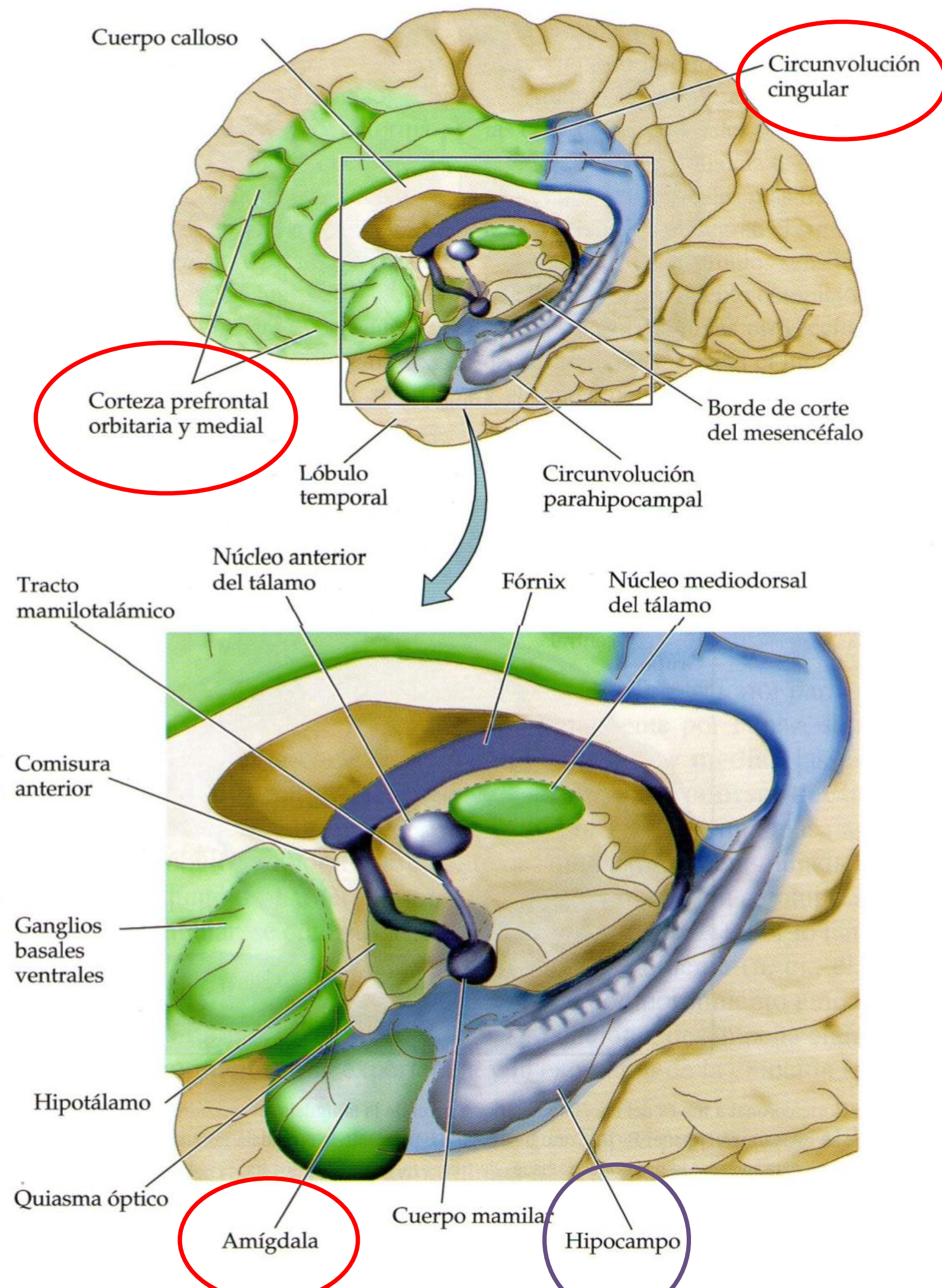


Fig. 28-4. Concepción moderna del sistema límbico. Dos componentes especialmente importantes del sistema límbico no destacados en los primeros relatos anatómicos son la corteza prefrontal orbitaria y medial, y la amígdala. Estas dos regiones telencefálicas, junto con las estructuras relacionadas en el tálamo, el hipotálamo y el estriado ventral, son especialmente importantes en la experiencia y la expresión de la emoción (de color verde). Otras partes del sistema límbico, como el hipocampo y los cuerpos mamilares del hipotálamo, ya no se consideran centros neurales importantes para el procesamiento de la emoción (de color azul).

SISTEMA LIMBICO

- Amígdala
- Circunvolución cingular
- Corteza prefrontal orbitaria y medial
- Corteza insular

Physiology of Pain

Deborah L. Ellison, PhD, MSN

Crit Care Nurs Clin North Am. **2017**; 29(4):397-406.

KEY POINTS

- Nociception involves the normal functioning of physiologic systems, which encompasses four stages: transduction, transmission, perception, and modulation.
- The patients' pain threshold and tolerance are subjective and influence an individual's perception of pain.
- The perception of pain can therefore be influenced by genetics, gender, cultural perceptions, expectations, role socialization, physical and mental health, past pain, and age.
- Pain is one the body's most important, adaptive, and protective mechanisms.

DORSAL HORN SYNAPTIC INHIBITION

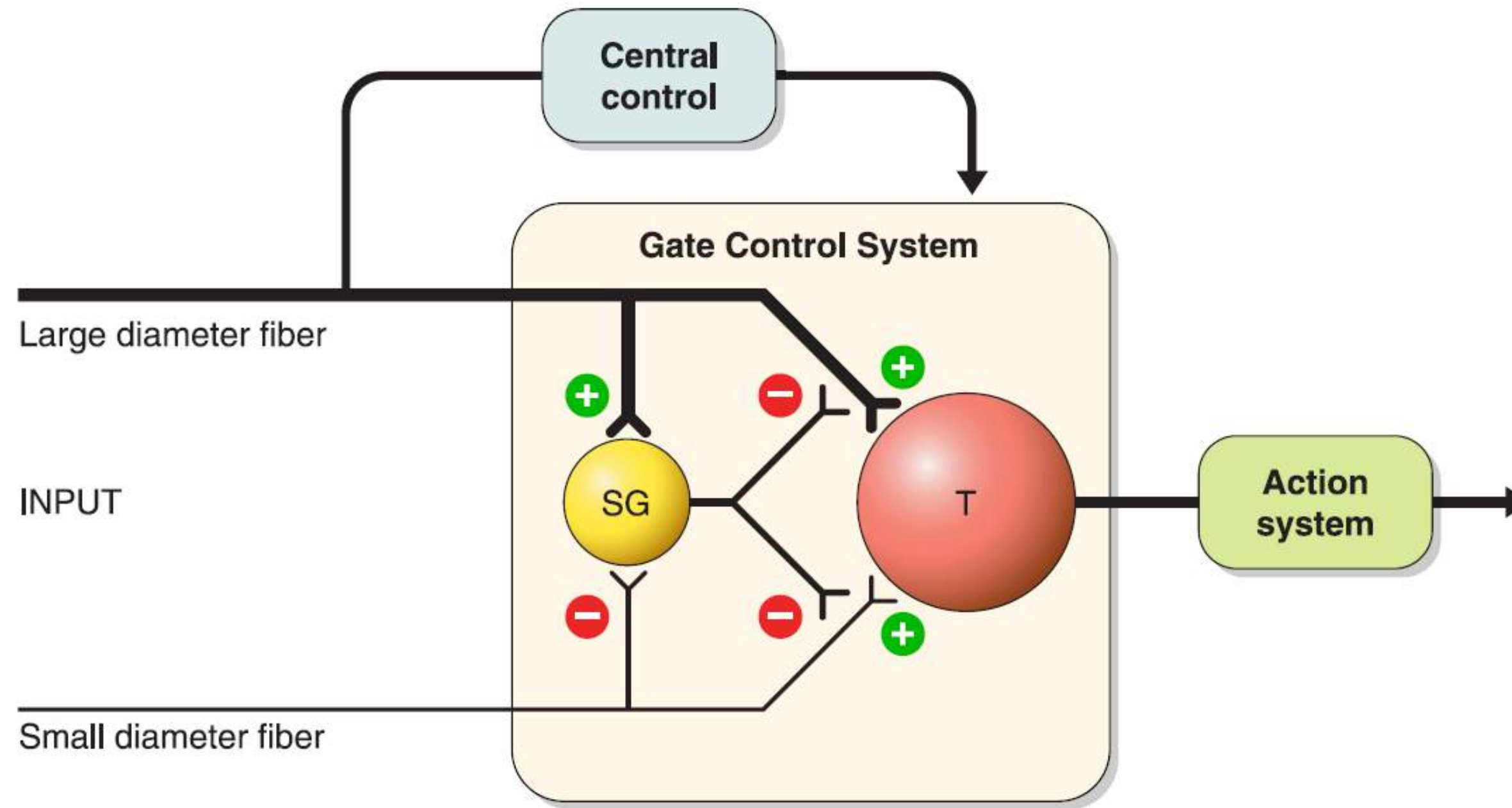


FIGURE 1 Gate control theory of pain. This model proposed that inhibitory interneurons (yellow) located in the substantia gelatinosa (SG) would determine whether nociceptive input from the periphery would be relayed through the spinal transmission system (red, T) to higher CNS areas where pain would be consciously perceived. [Modified from Melzack and Wall (248), with permission from AAAS.]

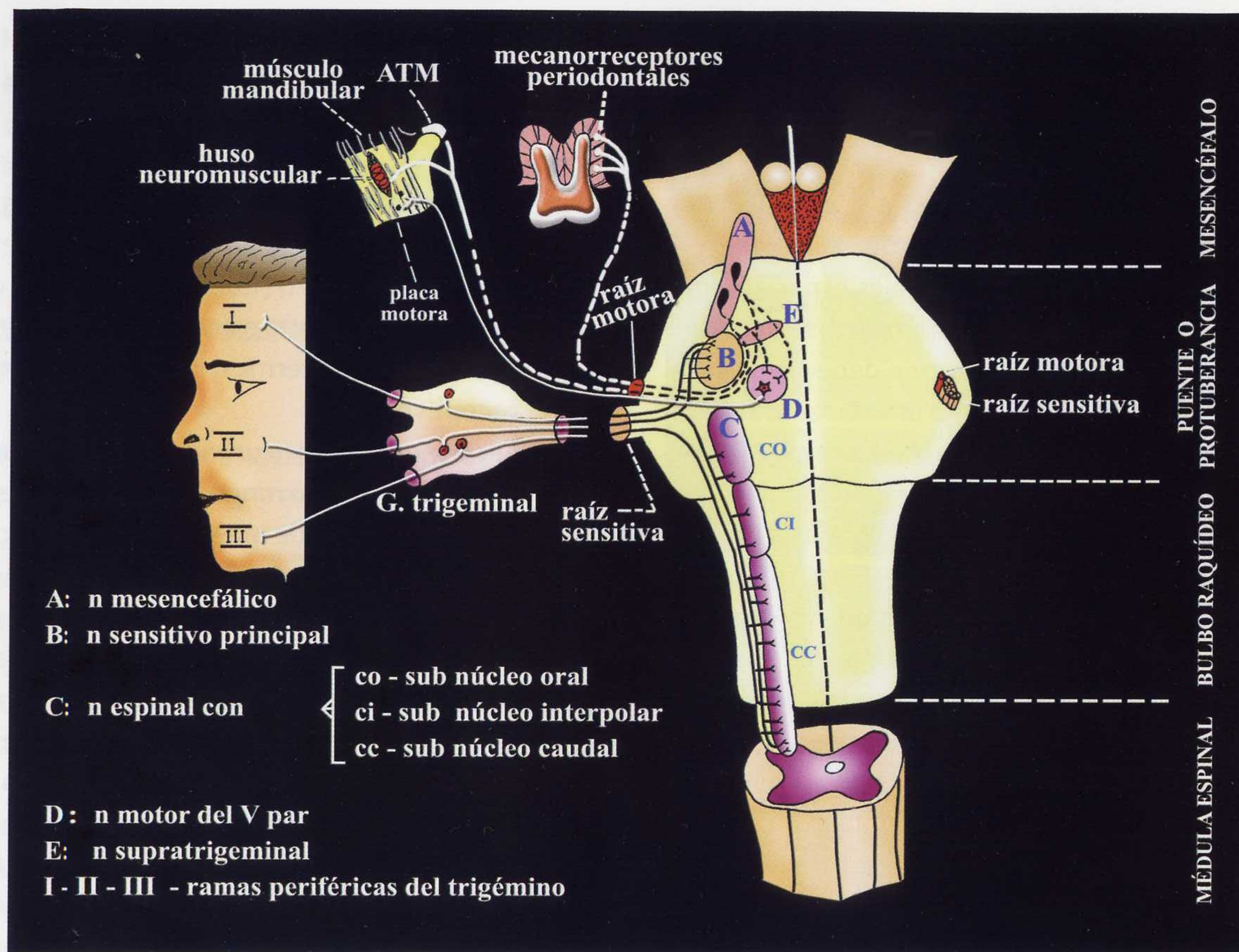


Fig. 5. Organización anatómica y funcional rostrocaudal de la columna sensitiva del trigémino. Se muestra además, la presencia del núcleo motor y el supratrigeminal.

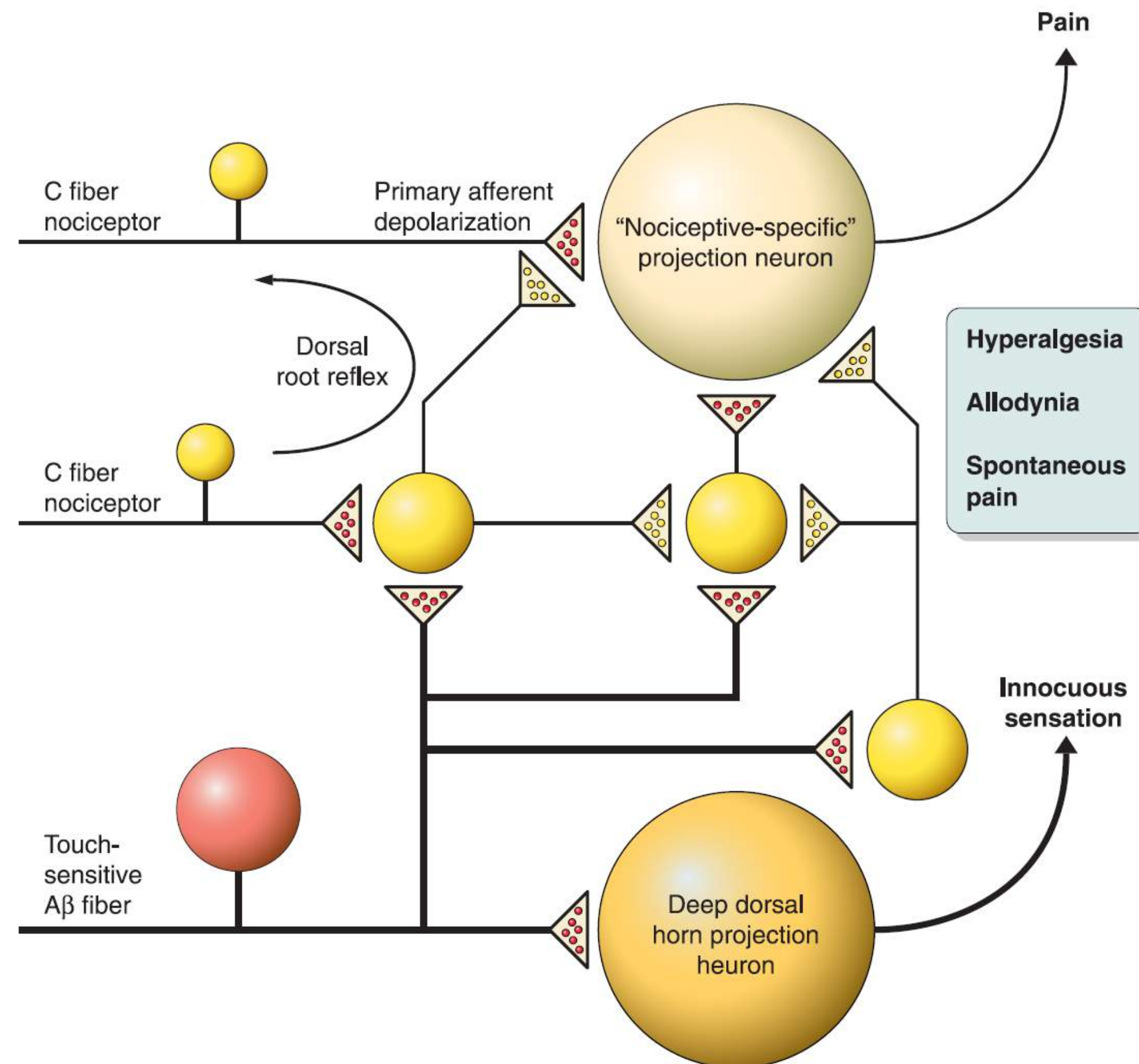
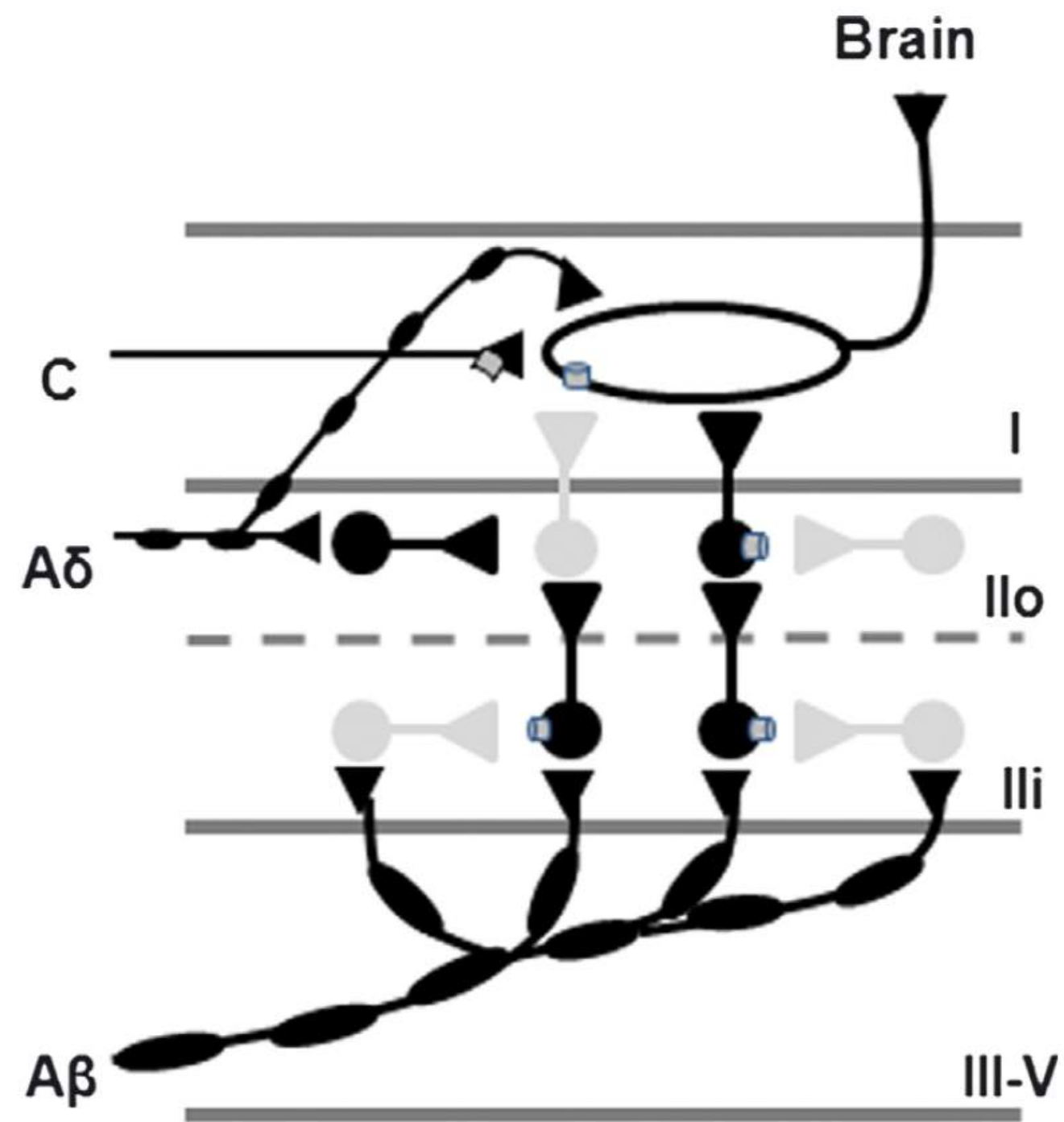
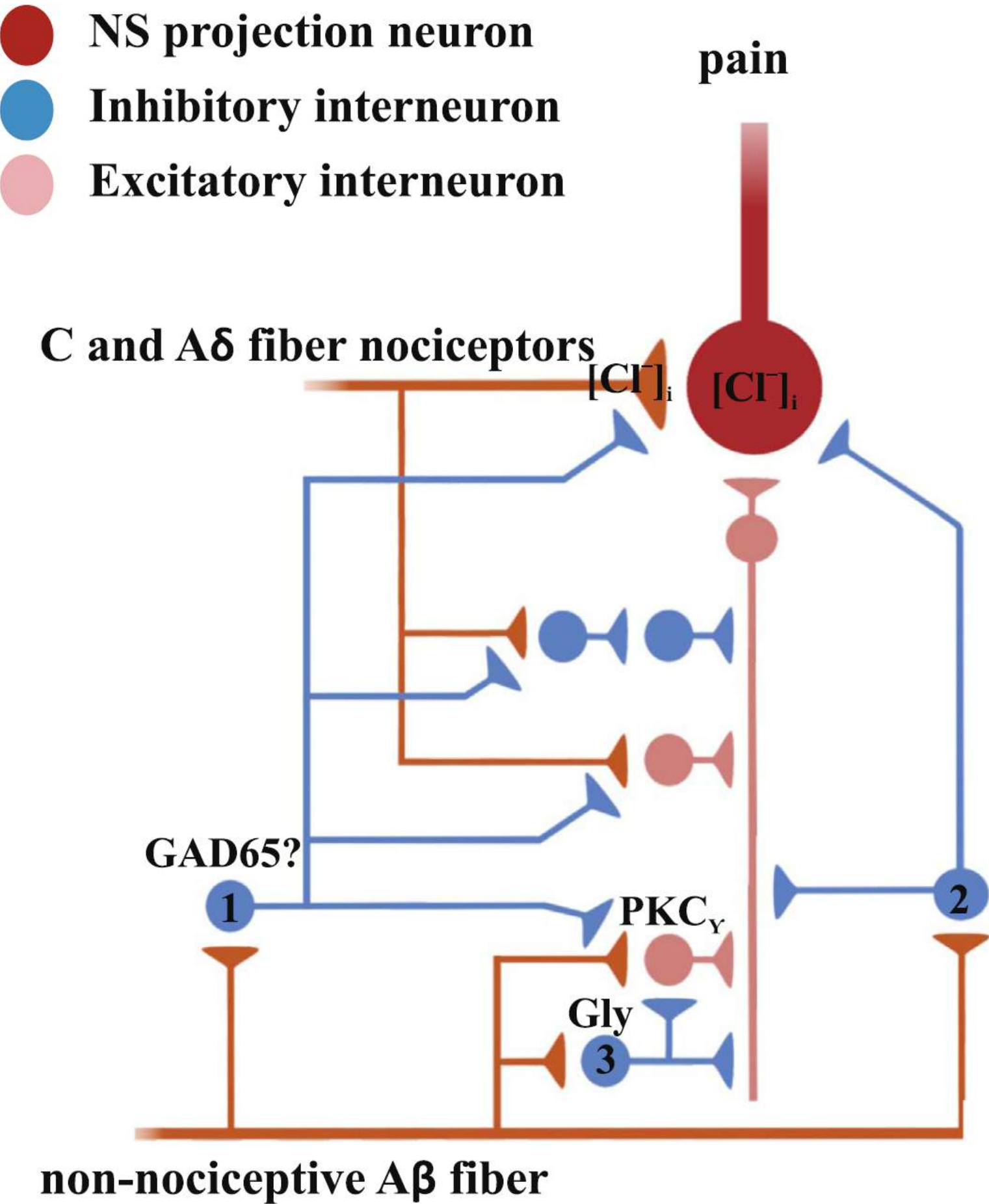


FIGURE 17 Possible integration of inhibitory interneurons in the spinal dorsal horn based on the findings discussed in this review. Excitatory and inhibitory axon terminals with red and yellow vesicles, respectively, are shown.

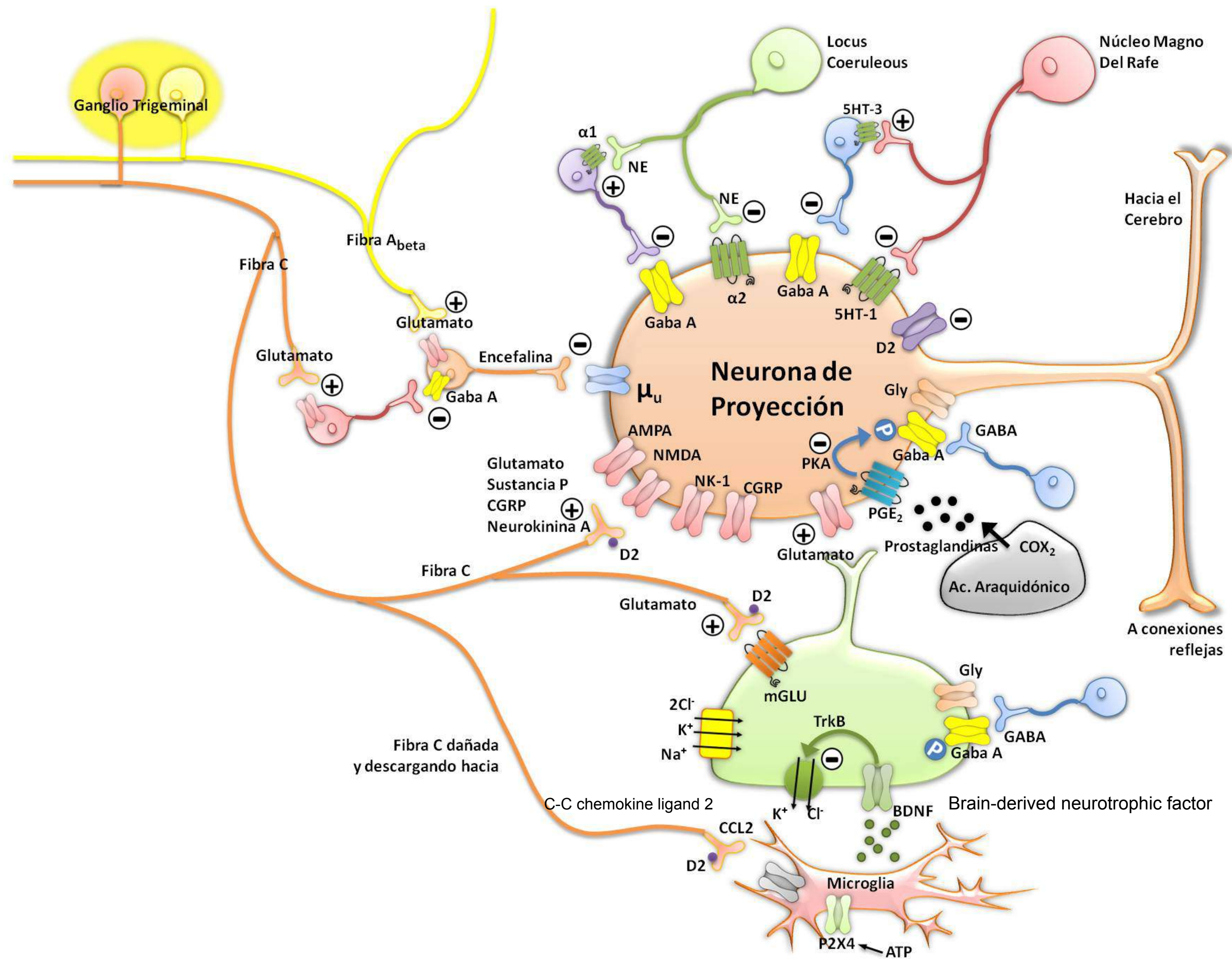


Melin C., et al. European
Journal of Neuroscience.
2013;37:417-428



Nuevos Aspectos del Modelo de compuerta de entrada de dolor

- 1) Red de interneuronas
- 2) Neuronas Tónicas y fásicas
- 3) Mensajeros químicos
 - Gaba
 - Encefalina
 - Glutamato
 - Sustancia P
 - Péptido relacionado con gen de calcitonina (CGRP)

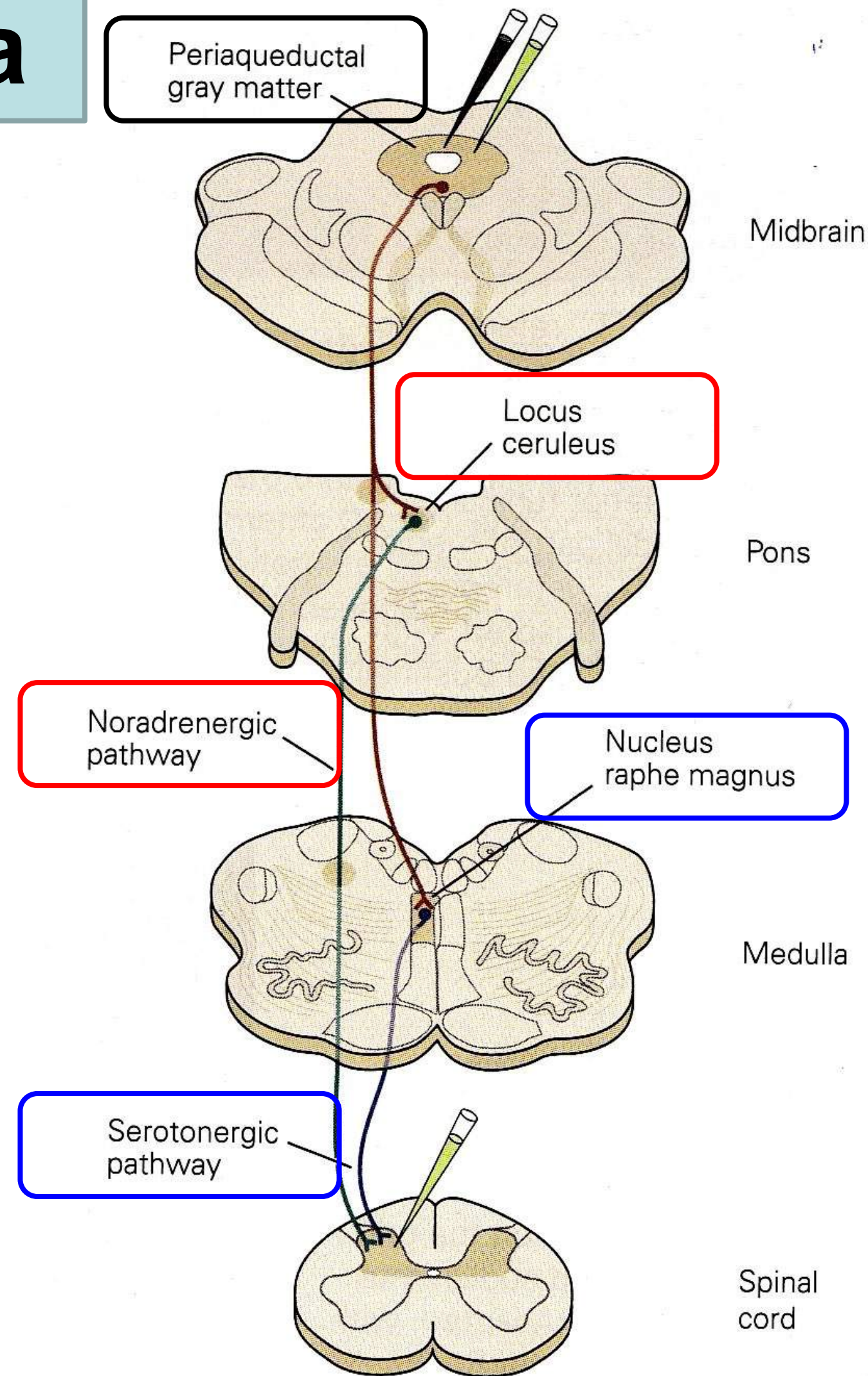


Nuevos Aspectos del Modelo de compuerta de entrada de dolor

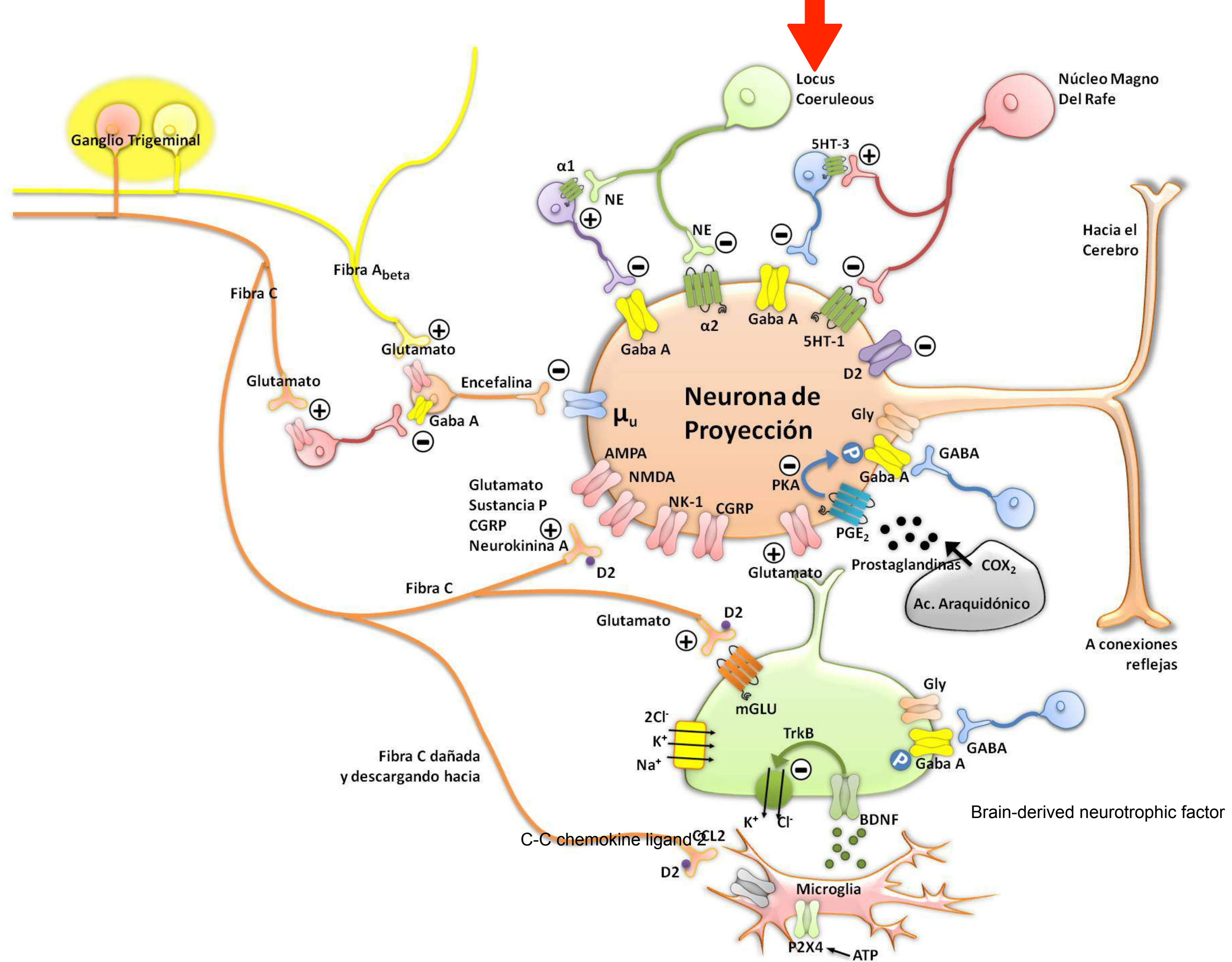
4) Control Suprasegmentario

- Norepinefrina (NE)
- Serotonina (5 Hidroxi Triptamina)
- Dopamina

Analgesia



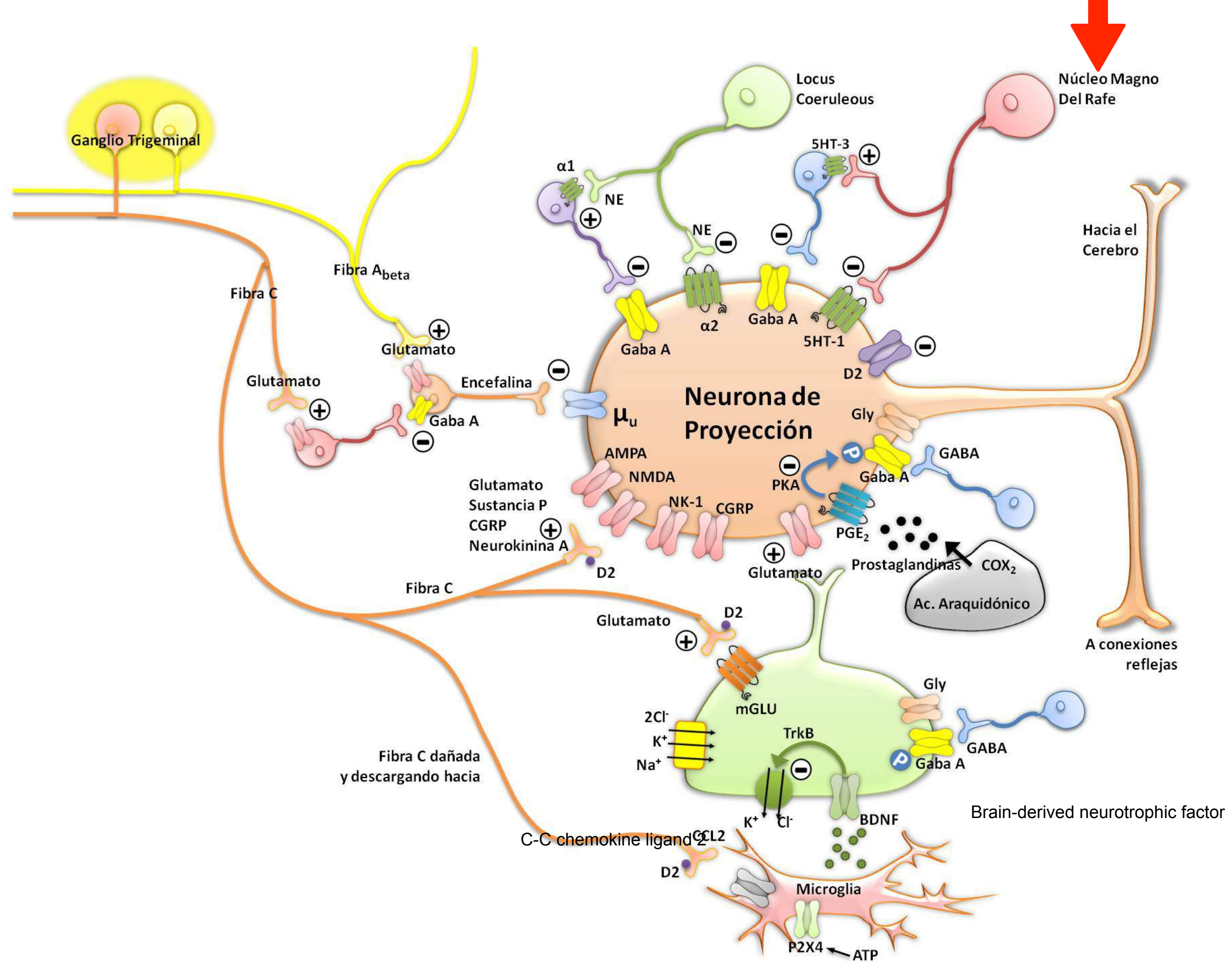
Kandel ER.
2013



Nuevos Aspectos del Modelo de compuerta de entrada de dolor

4) Control Suprasegmentario

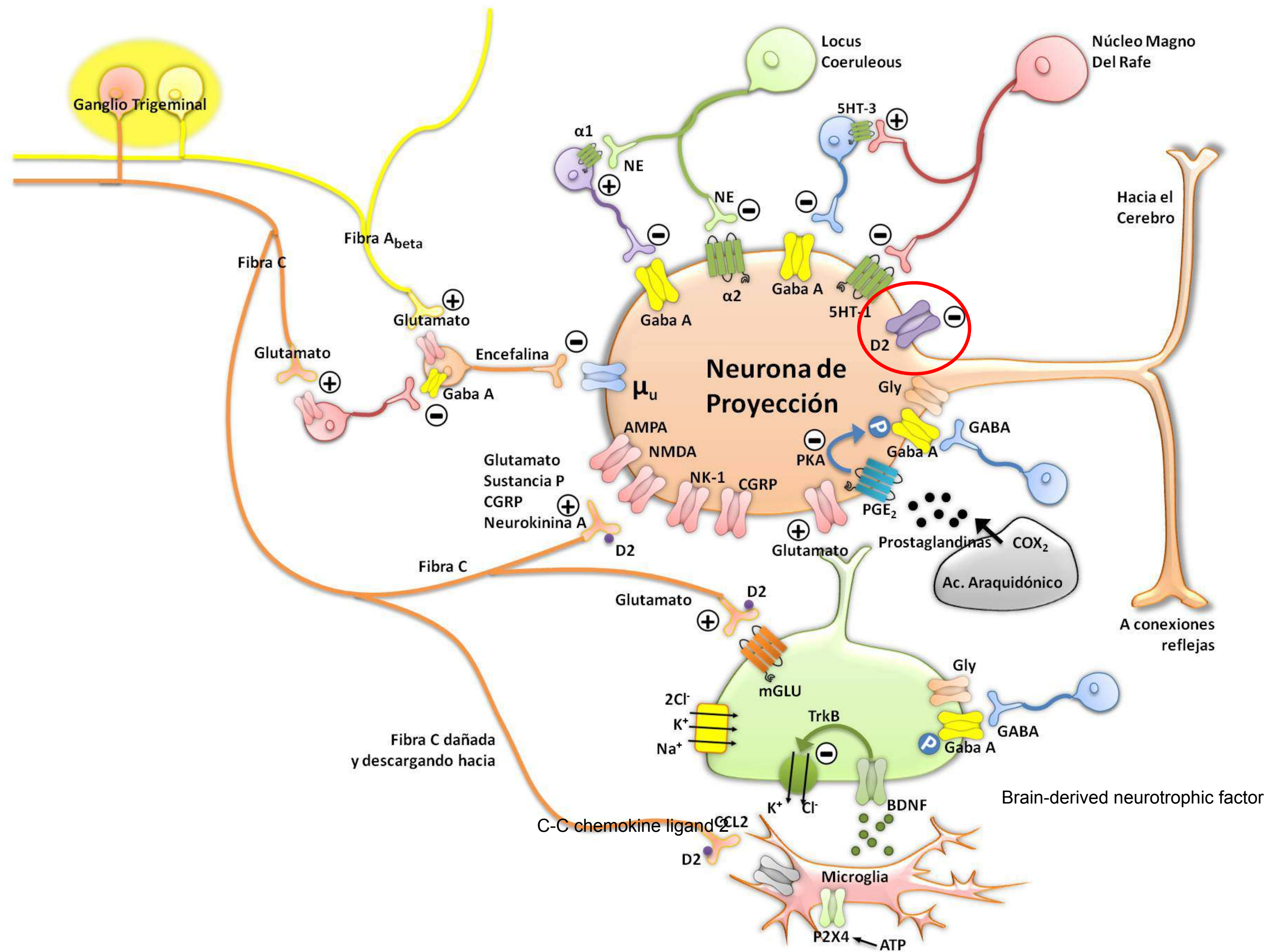
- Norepinefrina (NE)
- Serotonina (5 Hidroxi Triptamina)
- Dopamina



Nuevos Aspectos del Modelo de compuerta de entrada de dolor

4) Control Suprasegmentario

- Norepinefrina (NE)
- Serotonina (5 Hidroxi Triptamina)
- Dopamina



Control descendente dopaminérgico desde núcleo hipotalámico A11.

- **Dopamina** secretada a baja concentración actúa en receptores **D2 (efecto inhibitorio)**, cierra la compuerta).
- **Dopamina** secretada a alta concentración actúa en receptores **D1 y D5 (efecto excitatorio)**, abre la compuerta).

Nuevos Aspectos del Modelo de compuerta de entrada de dolor

5) Moduladores endógenos pre y postsinápticos

Endocannabinoid-dependent plasticity at spinal nociceptor synapses

Ako Kato^{1,2}, Pradeep Punnakal¹, Alejandro Javier Pernía-Andrade¹, Carolin von Schoultz^{1,2}, Salim Sharopov¹, Rita Nyilas³, István Katona³ and Hanns Ulrich Zeilhofer^{1,2}

¹Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zurich, Switzerland

²Institute of Pharmaceutical Sciences, ETH Zürich, Wolfgang-Pauli-Strasse 10, CH-8093 Zürich, Switzerland

³Institute of Experimental Medicine, Hungarian Academy of Science, Szigony u. 43, H-1083 Budapest, Hungary



EUROPEAN JOURNAL OF NEUROSCIENCE

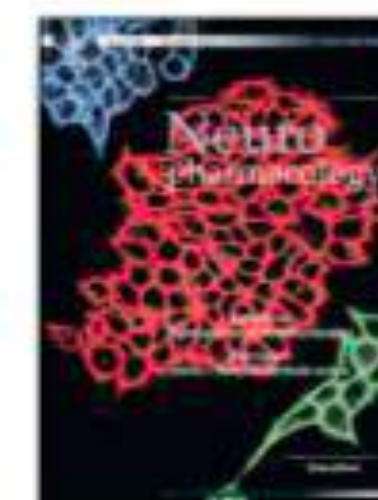
European Journal of Neuroscience, Vol. 39, pp. 331–333, 2014

doi:10.1111/ejn.12483

EDITORIAL

Neurotrophin and endocannabinoid interactions in the neurobiology of pain

Tibor Harkany,^{1,2} Hanns Ulrich Zeilhofer³ and Antonino Cattaneo^{4,5}



Localization and production of peptide endocannabinoids in the rodent CNS and adrenal medulla



Stefanie C. Hofer^{a,1}, William T. Ralvenius^{b,1}, M. Salomé Gachet^a, Jean-Marc Fritschy^b, Hanns Ulrich Zeilhofer^{b,c}, Jürg Gertsch^{a,*}

EJN European Journal of Neuroscience

FENS Federation of European Neuroscience Societies

European Journal of Neuroscience, Vol. 44, pp. 3046–3055, 2016

doi:10.1111/ejn.13414

MOLECULAR AND SYNAPTIC MECHANISMS

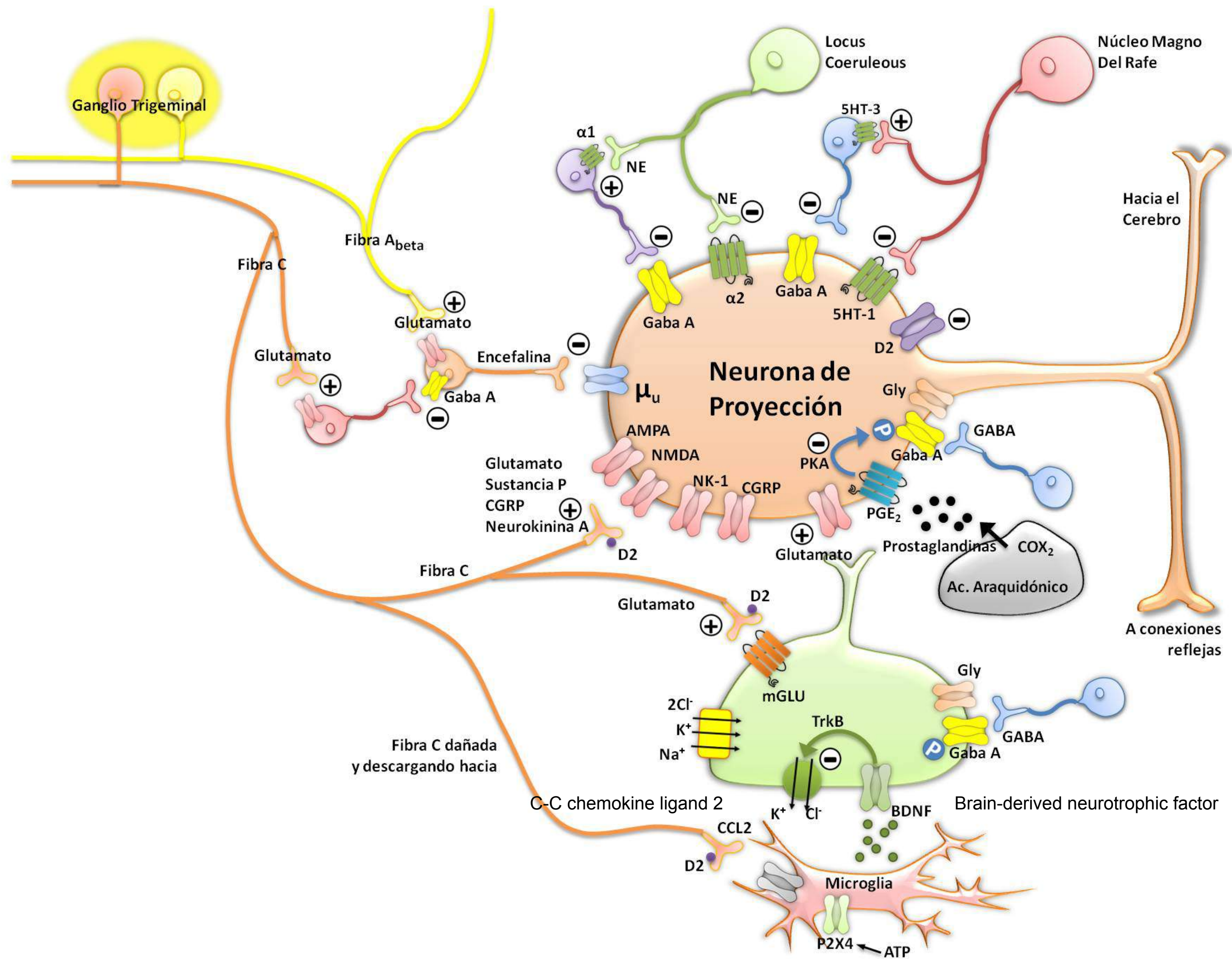
Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates mechanical allodynia and neuroinflammatory responses in a chronic post-ischemic pain model of complex regional pain syndrome type I in rats

Jijun Xu,^{1,2,*} Yuying Tang,^{3,4,*} Mian Xie,¹ Bihua Bie,⁴ Jiang Wu,⁴ Hui Yang,⁴ Joseph F. Foss,⁴ Bin Yang,⁵ Richard W. Rosenquist¹ and Mohamed Naguib^{4,6}

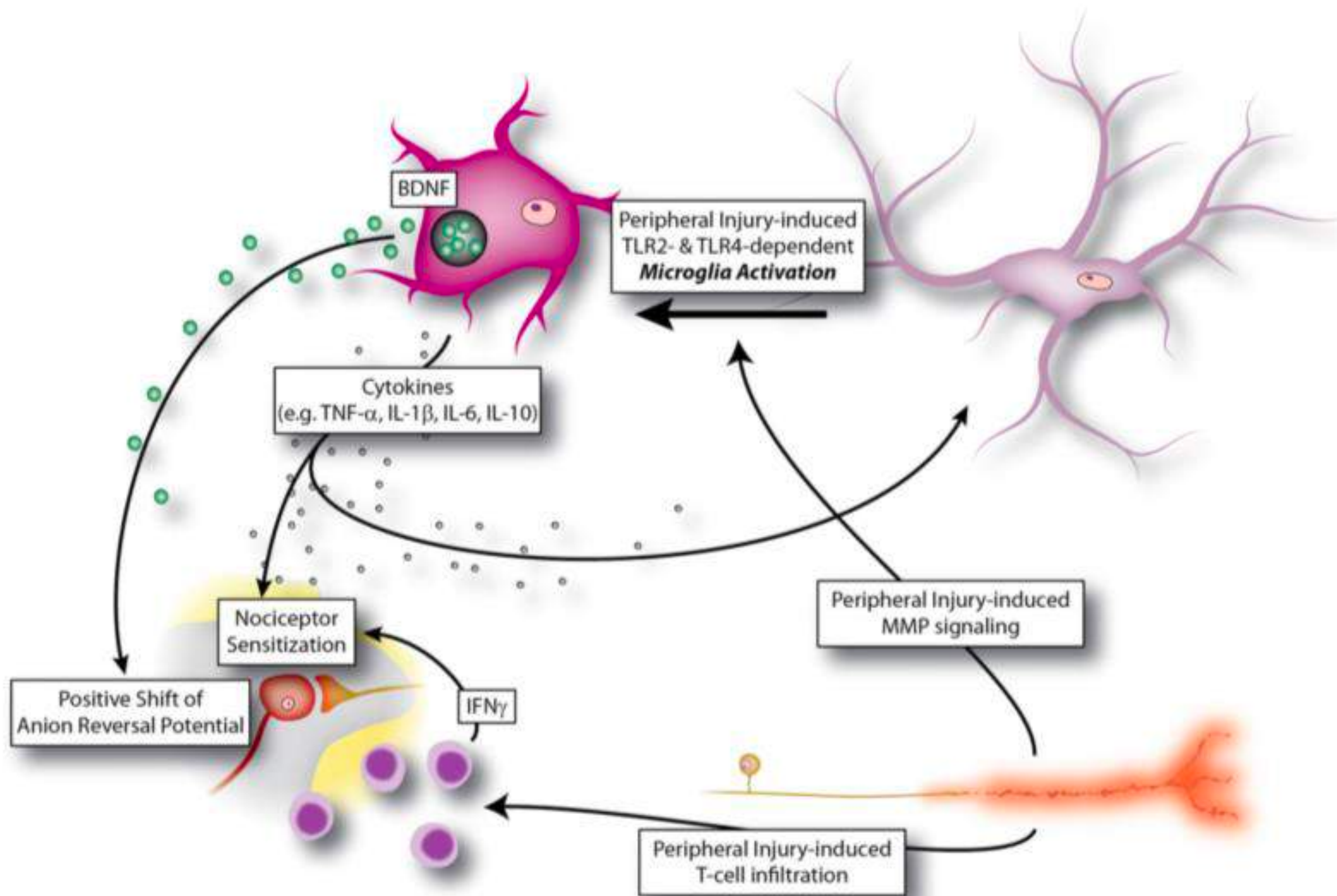
Nuevos Aspectos del Modelo de compuerta de entrada de dolor

6) Mecanismos de desinhibición

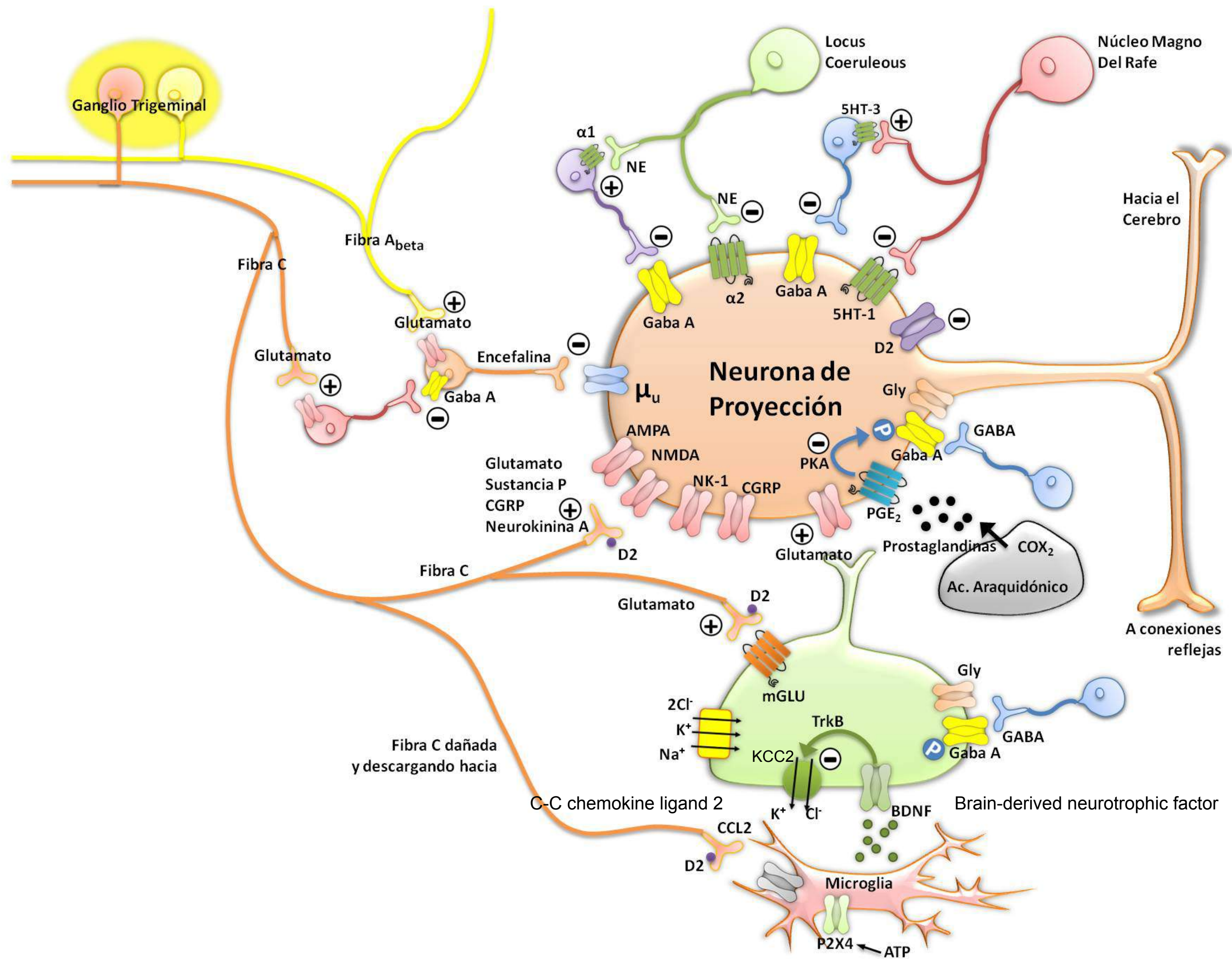
- Disminución en el control inhibitorio descendente.
- Pérdida de interneuronas GABAérgicas y Glicinérgicas debido a muerte celular.
- Disminución en la síntesis de GABA.
- Alteración en las propiedades de los receptores de GABA y Glicina.
- Alteración en la propiedad de los co-transportadores de K-Cl.



- ◎ El trabajo de varios laboratorios ha descubierto elementos claves de una alteración en la plasticidad adaptativa en los circuitos inhibitorios en el núcleo espinal durante diferentes estados patológicos de dolor.



- ⊙ Las fibras nerviosas dañadas liberan **monocyte chemoattractant protein-1** (MCP-1 or CCL2) y **metalloproteinase-9** (MMP-9) cuya expresión está notoriamente aumentada en el ganglio trigeminal después de una injuria en el sistema nervioso periférico.
- ⊙ Ellas activan la microglia y esta libera **BDNF** (factor neurotrófico derivado del cerebro). Este se une a receptor trkB en neurona del asta dorsal produciendo *downregulation* del transportador **KCC2**.



- El daño nervioso periférico produce una reducción en el tono inhibitorio de GABA y un cambio en su función, de inhibitoria a excitatoria.

Clinical Implications of Basic Neuroscience Research

Therapeutic Restoration of Spinal Inhibition via Druggable Enhancement of Potassium-Chloride Cotransporter KCC2-Mediated Chloride Extrusion in Peripheral Neuropathic Pain

Kristopher T. Kahle, MD, PhD; Arjun Khanna, BS; David E. Clapham, MD, PhD; Clifford J. Woolf, MD, PhD

JAMA Neurol. 2014;71(5):640-645. doi:10.1001/jamaneurol.2014.21
Published online March 10, 2014.

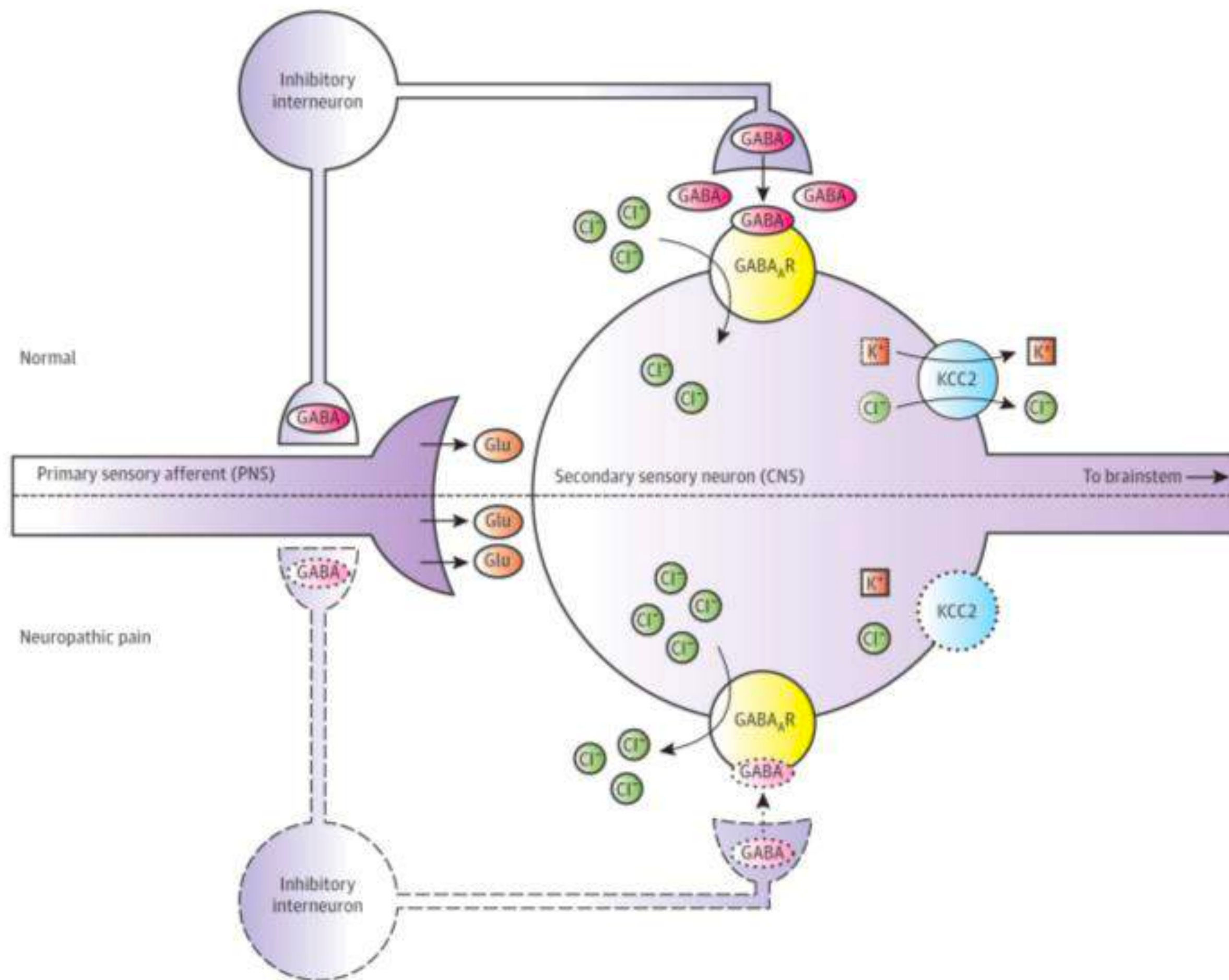
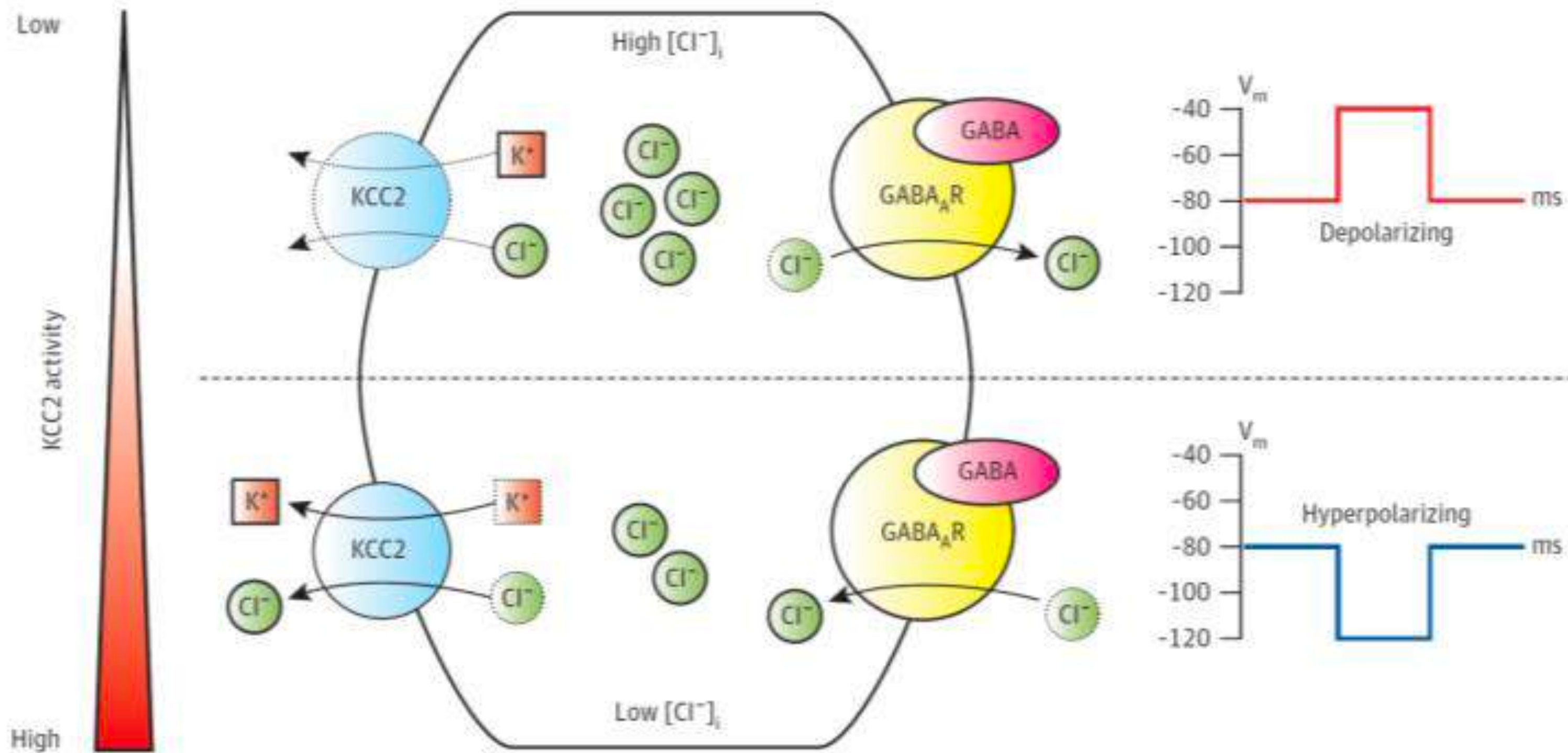
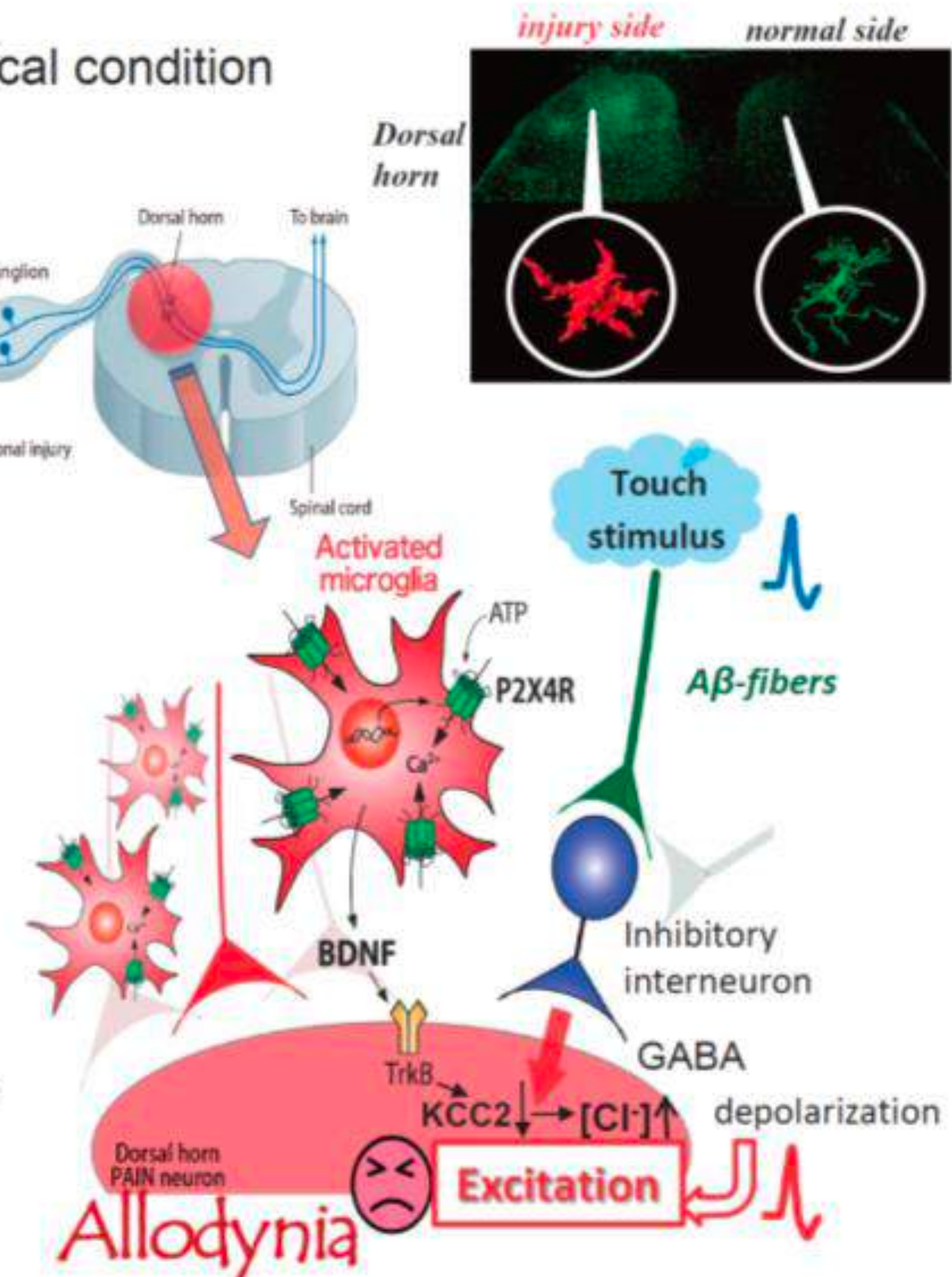
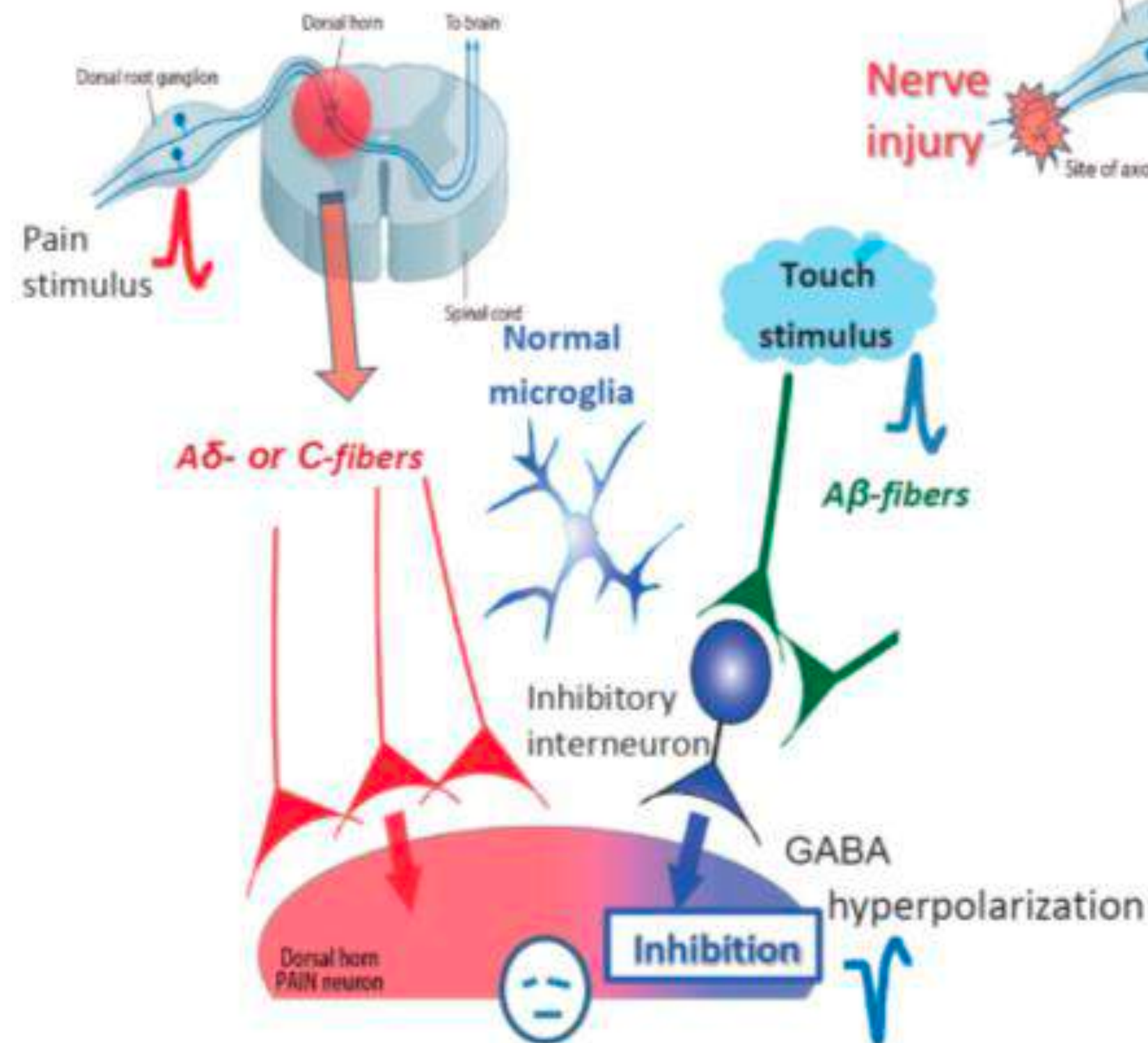
Figure 1. Dysfunction of γ -Aminobutyric Acid (GABA)-ergic Signaling in the Superficial Dorsal Horn in Neuropathic Pain

Figure 2. Potassium-Chloride Cotransporter KCC2 as a Slider Control of Neuronal Excitability



B. Pathological condition

A. Normal condition



Resumen

- Complejidad de los circuitos nerviosos.
- Diversidad de neuronas e interneuronas.
- Numerosos mensajeros involucrados.
- Diversos tipos de receptores.
- Diferentes fármacos que se pueden utilizar.
- Múltiples posibilidades de aminorar el dolor de nuestros pacientes, dependiendo de un adecuado diagnóstico.