

## Ağrı Duyusunun Nörofizyolojisi

Mustafa GÜLER\*  
Süleyman AKTAŞ\*\*

Ağrı kelimesi İngilizce "pain", Latince "poena", Yunanca "poine" kelimelerinden gelir, kelime anlamı ceza demektir.

Filozoflara göre ağrı bir metafizik problem, bazıları için bir egzersiz, mistikler için kendinden geçme ve dinsel açıdan doğuş için uysalca çekilen zahmet, hekimler için araştırılması gereken bir semptom ve iyi edilmesi istenilen bir hastalıktır (10).

Ağrı sinir sistemi ile dimağ arasındaki ilişkiden doğan insanoğlunu rahatsız eden, olmuş veya olması yakın bir doku hasarını gösteren, kişinin sadece kendinin değerlendirebileceği, objektif tanımlanabilmesi zor olan ve organizmanın bir takım emosyonel, fizyolojik ve nörohümorale değişikliklerle cevap verdiği hoş olmayan bir duygu kompleksi ve davranış şeklidir (8, 10, 11).

Tıp ilminin gelişimi için temel nedenlerden biri olan ağrının azaltılması da tıbbın ilk görevidir. Çok eskiden beri bilinmesine rağmen, ağrı, son on yılda araştırılmaya ve anlaşılmaya başlanmıştır.

Uygarlığın doğuşundan bu yana ağrı organizma için bir ceza olarak düşünüldü. Primitif devirlerde ölüm tanrılarının ruhlara verdiği ceza şeklinde düşünülüyordu. Yunan filozofları (M.Ö. 300-400), ilk olarak ağrılı fiziksel nedenlere bağlı olarak meydana geldiğini ifade ettiler. Aristo ve Hipokrat ağrıyı beyin tarafından değerlendirilen hoşnutsuzluk olarak kabul ettiler. Darwin (1874), ağrıyı ısı, dokunma, görme ve işitme duyularını oluşturan uyarınlardaki yoğunluk artışı ile ifade etti. 1884'de Blix, normal deride dokunma, ısı ve ağrıya hassas noktalar olduğunu keşfetti. Daha sonra Von Frey bu teoriyi doğruladı. Duyu yolları tesbit edildikten sonra ilk anterolateral kordotomi 1911'de ağrıyı azaltmak amacıyla uygulandı. 1929'da Gasser ve Erlanger sinirlerin iletim hızlarının çapları ile ilgili olduğunu ileri sürerek lifleri A(a, j3, X, e), B ve C lifleri olarak üçe ayırdılar (10).

Ağrı, kelime olarak birbirine yakın fakat farklı iki anlama gelir. Birincisi; vücudun herhangi bir yerin-

deki injüri veya hastalığa bağlı meydana gelen hoş olmayan bir duydur. İkincisi ise, emosyonel acı duyuşudur (16).

Doku hasarı yapan veya doku hasarı yapma sınırına gelen iç veya dış bir uyarın, refleks kaçma veya geri çekilme ile kendini gösteren öfke, saldırganlık, korku durumlarında olduğu gibi sempatik sinir sisteminin aracılık ettiği bir dizi fizyolojik değişikliklerin meydana çıktığı, anksiyete ile karakterize, hoş olmayan özel bir his olan ağrı duyusuna yol açar. Temelde bir fizyolojik olay olan ağrı duyusu bir stres olarak organizmada kimyasal, nörohümorale, fizyolojik ve patolojik bir dizi olaya yol açar (7, 8, 9, 10, 18, 19).

Ağrının değişik kişilerce değişik tarifleri yapılmıştır.

Melzack'a göre, ağrı çok boyutlu bir tecrübedir (25). 1969'da Sargent ve Lewis ağrıyı tarif etmenin imkânsız olduğunu, insanların çoğunun bununla ne ifade edildiğini bildiğini ve çok iyi tanıdığını bildirmiştir. Strong (1895), Beecher (1962), Head (1910), ağrıyı rahatsız edici esas duyu ve ona reaksiyon olan affektif komponentten oluşan ikili bir algı olarak belirtmiştir (6, 7, 15, 25). Perl, Lewis, Rovensine, Soulairac, Menskey (1964), ağrıyı doku hasarıyla birlikte olan ve sentral sinir sistemine taşınan impulsların yoğunluğuna ve oradaki kullanım tarzına bağlı olarak hissedilen fiziksel ve mental olarak kişinin hoşlanmadığı bir duyu şeklinde tarif ettiler (5, 8). Hardy ve arkadaşları "algı ve reaksiyon" fikrini ısrarla savundular. Sherington (1960), sentral sinir sistemi üzerindeki klasik çalışmalarında ağrıyı "zorunlu koruyucu refleksin ruhsal kesimi" şeklinde tanımlamışlardır. Böyle bir tanımlama doğal olarak dikkatleri ağrının vücuda zararlı stimülasyonlardan koruyucu yönüne çekmektedir.

Ağrının bu koruyucu fonksiyonu hastalıklar için de geçerlidir. İltihaplanmış bir kesimin doğal olarak istirahat etme eğilimi, sadece ağrıyı ortadan kaldırmakla kalmaz, bu enfeksiyonla savaşta vücuda güç

\*Atatürk Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\*Atatürk Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilim Dalı Öğretim Üyesi

katması gibi yararlı bir etkide de bulunur. Bunun gibi anjina pektoris ağrısı hasta kalbi fazla hareket nedeniyle düşeceği akut miyokart yetmezliğinden korunur (3, 9, 11). Ağrının koruyucu rolü tabes dorsalis, syrengomiyeli gibi hastalıklarda bariz şekilde görülmektedir. Ağrı hissini kaybolması ile taraflarda dizorganizasyon ve nöroartropatik eklemeler meydana gelmektedir (16). Diğer taraftan ağrı insanın çalışma gücünü kırar, iştahını ve uykusunu azaltır, moralini bozar, yaşama isteğini kırar.

Leriche (1949), kanser ve kalp hastalığı gibi birçok ağır vak'aların hiç bir klinik belirti vermeden geliştiğini, ağrının hastalığın ikinci döneminde ortaya çıktığını ve ağrı ortaya çıktığı zaman hastalığın çoktan ilerlemiş olduğuna dikkati çekmiştir (8,10).

Ekstremitelerinin kolayca lokalize edilmelerine rağmen derin ağrılar bazı fizyolojik olaylar sebebiyle birbirine benzeyeceğinden lokalizasyon zordur. İç organ ağrılarının ekstremiteler ve diğer vücut yüzeylerine yansımaları aşağıdaki fizyolojik hadiselerle izah edilmiştir.

1. Spinal kord seviyesinde transmission hücreleri arasındaki ilişki,
2. Ağrının merkezi olarak yanlış lokalizasyonu,
3. Değişik alanlardan gelen uyarıların bir yerde toplanması,
4. Farklı bölgelerin aynı embriyonik segmentten gelişmesi (7, 16).

Ağrı duyusunu izah etmek için değişik teoriler ortaya atılmıştır:

1. Primitif teori: Ağrının duyudan ziyade emosyon olduğunu kabul eder.
2. Spesifite teorisi: Ağrının algılanması için özel reseptör, afferent yol ve merkezi yapıların gerekliliğinden bahsetmektedir.
3. Pattern teorisi: Ağrının değerlendirilmesinde psikolojik, yapı ve merkezi sinir sistemi arasındaki etkileşimin öneminden bahseder.
4. İntensive teori: Ağrının meydana gelmesinde uyarının yoğunluğunu en önemli etken olarak kabul eder (5, 7, 9, 11,22).

Ağrı eşiği teorisi ortaya atıldıktan sonra ağrı daha iyi anlaşılmıştır. Ağrı eşiğini etkileyen pek çok etken vardır. Bu etkenler kortikofugal impulslarla ağrı duyusunun giriş kapısını kapatarak ağrının algılanışını etkilerler (5).

1. Psikolojik etkenler: Anksiyete, motivasyon, eski tecrübeler, kavramsal etkenler, emosyonel durum, psikik yapı, dalgınlık, telkin, korku gibi etkenler ağrı eşiğini etkilerler (7). Dikkatin başka tarafa çekilmesi ağrı eşiğini % 35 yükseltmektedir. Anksiyete ise ağrıya toleransı düşürür (5, 25). İçeride dönük kişilerin ağrı eşiği düşük, dışa dönüklerin ise yüksektir.

2. Yapısal etkenler: Yaş, sex, etnik ve kültürel değerler, yorgunluk ağrı eşiğini etkilemektedir. Yaşlılarda ağrı eşiği artar ve ağrıya tolerans iyi olur. Erkeklerde kadınlara kıyasla ağrı eşiği yüksektir. Zubeck (1962), sosyo-ekonomik seviye yüksekliğinin yüksek ağrı eşiği ile birlikte olduğunu belirtti. Chapman ve Jones, ırklar arasında ağrıya toleransı değişik buldular (7, 19).

3. Fiziksel ve nörolojik etkenler: Güneş yanığı, çizikler ve periferik sinir hastalıkları kişiyi uyaranlara hassas kılar. Ayrıca ağrı ne kadar uzun sürerse kişinin cevabı da o kadar az olmaktadır (7, 16).

Ağrı diğer duyu şekillerinden farklıdır. Zira insanlarda ağrıya adaptasyon söz konusu değildir. Ağrı reseptörleri yüksek eşikli olmalarına rağmen, bazı kimyasal araçların yardımıyla bu reseptörler kolayca uyarılabilir (16).

Bütün vücudu kaplayan deri ağrıya hassastır. Fakat bazı araştırmacılar deride dokunma noktalarına benzer noktaların olduğunu ileri sürdüler. Ciltteki bu noktalarda yoğun olarak bulunan reseptörler çıplak, myelinsiz sinir uçlarıdır. Weddel ve arkadaşları derin dokularda da cilt gibi ağrı reseptörleri olduğunu göstermişlerdir (7,14,16).

Çevresel reseptörler, uygun bir uyarının bir aksiyon potansiyeli haline çeviren yapılardır. Sıcak, soğuk, basınç gibi uyarılar için reseptörler seçici bir duyarlık gösterirler (7,11,14,18).

Ağrı duyusu ile ilgili reseptörler başlıca üçe ayrılır:

1. Mekanoreseptörler: Deriye hafif sürtünme ve bası gibi uyarılara cevap verirler. Uyarılarını  $A\alpha$  ve  $A\beta$  lifleri ile naklederler.
2. Termo-reseptörler: Soğuk ve sıcak duyusunu alırlar. Uyarılarını  $A\alpha$ ,  $A\beta$  ve C lifleri ile naklederler (5,7,11).

3. Noci-septörler: Uyarılma eşikleri yüksektir. Miyelinli  $A\alpha$  ve miyelinsiz C liflerinin uçlarını oluştururlar. İkiye ayrılırlar:

- a) Mekanik noci-septörler
- b) Termal noci-septörler.

Çeşitli kimyasal maddelerin noci-septörler üzerine etkileri yoğun şekilde araştırılmış ve değişik ağrı uyandıran maddelerin (aljojen) mevcudiyeti ortaya konmuştur. Bu maddeler lokal olarak veya damar içine uygulanırsa ağrı meydana gelmektedir. Yarı ömürleri kısa olan bu maddeler sentez edilip depo edildikleri yerlerden salgılanırlar. Çıplak sinir uçlarını uyaran bu maddelerle ilk ağrıyı izah etmek güçtür. Zira ilk ağrıda sinir liflerinin direkt irritasyonu söz konusudur (11,18).

İnjüri veya travmaya bağlı kas ağrılarında ise oluşan spazma bağlı meydana gelen oksijen yetersizliğinin

den dolayı kasta biriken metabolitler sinir uçlarını uyarırlar ve ağrı duyulur. Metabolitlerin birikmesinin sebebi intramuskuler kan damarlarının kompresyonu ve kas metabolizmasının artışıdır. Böylece nisbi kas iskemisi oluşur (7,14).

Ağrılı durumlarda lokal olarak meydana gelen ve ağrının oluşumunda rol oynayan bazı mediatörler şunlardır:

1. Aminler: Bütün vücut dokularında yaygın olarak bulunurlar.

a) Histamin: Armstrong ve Lewis, doku injurisi-ne ilk cevabın histamin salgılanışı olduğunu belirttiler ve bu maddeyi algen olarak suçladılar. Antihistaminlerin ağrı tedavisinde kullanılabileceğini ileri sürdüler (14, 15).

b) Serotonin: Beyinde yüksek miktarlarda bulunur (20, 21).

2. Proteazlar: Kallikrein, plazmin, globülin permeabilite faktör.

3. Polipeptidler: Lökotoksin, kallidin, bradikinin. Dermal hücreler hasara uğradığı zaman bradikinin oluşur ve ağrı meydana gelir (14,15).

4. Kompleman sistem artıkları

5. Prostaglandinler: Yüksek dozları ağrı meydana getiren önemli algenlerdir. Ağrı reseptörlerinde hassasiyet oluştururlar. Böylece diğer algenlerin etkilerini kuvvetlendirirler. Prostaglandinler ağrılı uyarılara karşı öncü maddelerden sentez edilirler (15,21).

6. Nükleik asit yıkım ürünleri

7. Nötrofil polimorf artıkları

8. Substance P

9. Diğerleri: Laktik asit, asetil kolin, glycine, glutamik asit, GABA, enkefalin ve lipoperoksitler (1, 8)'dir.

Ağrının algılanmasında reseptörlerden başka afférent lifler, yükselen traktuslar, serebral korteks ve inen yollar önemli rolü olan yapılarıdır.

Afférent lifler:

1. Büyük çaplı lifler: Geniş çaplı, hızlı ileten Aa, A/3, A7 liflerini içerirler. Düşük eşikli mekanoreseptörlerden aldığı duyulan nakleder.

2- Orta çaplı lifler: Dokunma ve bası duyuları ile ilgilidir. Miyelinli viseral "B" lifleri bu gruptadır (2, 8,11, 15, 16).

3. Küçük çaplı lifler: Ağrılı uyarıların nakleden miyelinli AA, miyelinli C lifleri bu gruptadır (9, 14).

Ağrı duyusunun iki fazlı olduğu kabul edilmektedir.

a) Hızlı ağrı (ilk ağrı): AA lifleri ile taşınır. Sü-

ratle ortaya çıkan iyi lokalize, uyarı kalkınca hafifleyen, emosyonel belirti vermeyen ağrıdır.

b) Yavaş ağrı (yanıcı ağrı): C lifleri ile taşınır. Başlangıcı geç olur, daha uzun sürer, lokalizasyonu zordur. Bazı otonomik belirtilere ve emosyonel reaksiyonlara yol açar (5, 7, 11, 14,18).

1965'de Melzack ve Wall, "kapı-kontrol" teorisini ileri sürerek ağrı duyusunun üç seviyede kontrol edildiğini kabul ettiler.

a) Dokularda reseptör seviyesinde,

b) Spinal kord seviyesinde,

c) Talamus ve korteks seviyesinde (7, 16).

Bu teoriye açıklık getirmek için Rexed arka boyunu 6 laminaya ayırmıştır:

Lamina I: AX ve C lifleri ile, az olarak da Aa ve A/3 lifleriyle gelen impulsları alır.

Lamina II, III: Bu laminaların küçük hücreleri substantia gelatinosayı oluşturur. Bu tabakayla Lamina V<sub>1</sub>'deki transmission hücreleri arasında ilişki vardır. Eğer, AA ve C lifleri ağrılı uyarılarla stimüle edilirse subs. gelatinosa hücreleri inhibe olur, transmission hücreleri üzerindeki etkileri azalır. T hücreleri aktif olur ve ağrılı uyarılara karşı reaksiyon şiddetli olur. Aksine Aa ve A/3 lifleri uyarılırsa, T hücrelerinin aktiviteleri inhibe olur ve ağrılı uyarılara cevap yavaş olur (7, 8, 9, 24).

Lamina IV: A/3 liflerinden uyarı alır. Şiddetli uyarılar bu lifleri inhibe eder.

Lamina V: AA ve C liflerinden ve Lamina II ve IH'ten uyarı alan transmission hücreleri bulunur.

Lamina VI: Ağrılı olmayan uyarılarla ilgilidir (5, 7,24).

TENS, masaj, soğuk, sıcak, akupunktur gibi mekanik uyarıların Aa ve A/3 liflerinde aktiviteyi artırdığı ve AA ve C liflerine antidromik impulslar göndererek ağrı giriş kapısını kapattığı kabul edilmektedir (5,6,16).

Laminalarda toplanan duyular sinir lifleri ile üst merkezlere iletir. Medulla spinalisteki bu lifler belli bir düzen içinde seyredirler.

1. Neospinotalamik traktus: AA liflerinden oluşmuştur. Hızlı iletim yapan oligosinaptik yapıdaki bu traktus uzun liflerden oluşur. Bu lifler aracılığıyla aktive edilen retiküler formasyon ve talamustaki nöronlar hipotalamusta ve otonomik endokrin cevabı integre etmede rolü olan diğer beyin bölgeleriyle ilişkilidir (5,7,22).

2. Paleospinotalamik traktus: Bol sinapslı ve sinyallerin yavaş iletiildiği kısa liflerden yapı bir sistemdir. İkinci ağrı bu sistemle retiküler formasyona ve talamusa intralaminer nükleuslarına taşınır.

3. Spino-retikulo diensefalik yol: Spinal retiküler formasyonun bir parçası olup, talamus ve limbik sistemle ulaşır (7).

Retiküler formasyon mezensefalondaki limbik sistemle direkt irtibatlıdır. Bu suretle ağrının emosyonel komponenti tayin edilmektedir. Mezensefalik retiküler cevher etkin bir algılama merkezinden ziyade santral sinir sisteminin birden uyanmasını ve koruyucu homeostatik cevabın aktive olmasını sağlar. İkinci dikkat düzeyi rinensefalon ve talamik retiküler cevherdir. Bu düzey ağrıya karşı daha spesifik ve duyuşal reaksiyonlardan sorumludur (8,14).

Medulla spinalise, serebral korteksin motor ve duyuşal alanlarıyla beyin sapından ağrı duyuşunun algılanışını etkileyen inhibitör impulslar gelir. Bu yollar keza talamus, retiküler formasyon ve arka kolon nükleuslarına da kollateraller vererek çıkan sistemleri kontrol ederler (7, 11).

Yapılan çalışmalarda santral periaquaduktal gri maddenin ventrolateral kısmının, periventriküler gri maddenin, nukleus kaudatusun, internal kapsülün, retiküler formasyonun elektriki stimülasyonunun analjezi oluşturduğu tesbit edilmiştir. Bu bölgelerdeki hücrelerde yüksek konsantrasyonda endorfinler ve reseptör yerleri bulunmuştur. Bu yerler endojen narkotiklere benzer maddelerle aktive edilir. Wall, 1976 da ekzojen narkotiklerin de bu yolla etki gösterdiklerini belirtti (3, 5, 11, 22). Reseptör yoğunlukları bir bölgeden diğerine 40 misline varan değişiklikler gösterir. Amygdal, corpus striatum, hipotalamus ve talamusun intralaminer nükleuslarını reseptör yoğunlukları fazladır. Beyin ve medulla spinalisin beyaz maddesi ve serebellum opiate reseptörlerinden yoksundur (3, 16, 23).

Merkezi sinir sisteminde bu reseptörlerin varlığı vücutta morfin benzeri maddelerin varlığını düşündürmüştür. Araştırmacılar opiate reseptörlerinin yoğunluğuyla orantılı olacak şekilde aynı bölgelerde enkefalin ve endorfin denilen transmitterlerin varlığını tesbit ettiler. Endojen morfin anlamına gelen endorfinlerin morfin reseptörü olmayan dokulara etkileri yoktur. Endorfin ve enkefalinlerin etkisiyle oluşan değişiklikler morfin antagonistleriyle kaldırılabilir (6, 19, 22, 23).

Endorfinler bir aminoasit köküne sahip küçük

moleküllü peptidlerdir. Merkezi sinir sisteminde olduğu gibi hipofizde de bulunmaktadır. Endojen opiatelerin en kuvvetlisi (3 endorfindir. Uzun bir aminoasit zinciri içerir. Hipofiz orta lobunda yaygın olarak bulunur. Arka lobda ise dynorfin bulunmuştur. Ş endorfin doku enzimleri tarafından süratle inaktive edilemez. Morfinden daha kuvvetli bir analjezik olan  $\beta$  endorfinin yan ömrü kısadır.

Enkefalinler, 5 aminoasitten ibaret küçük moleküllü peptidlerdir. Bilhassa limbik sistemde ve hipotalamusta bulunur. Limbik sistemde bulunması ağrının emosyonel yönünü göstermektedir.

Ağrı ve diğer benzeri strese yol açan durumlar hipotalamo-hipofizer yolla adeno-hipofizden (3 endorfin ve ACTH salgılanmasına yol açar. Bloom ve ark. (1977), hipofizin ACTH ve endorfini tek molekül olarak sentez ettiğini sonra birbirinden ayrıldığını belirttiler. Stres durumlarında salgılanan ACTH ve (3 endorfin birbirinin antagonist etkilidir. ACTH opiate reseptörleri için affinite göstererek endorfinin etki göstermesini engeller. Stres durumlarında salgılanan bu endorfinler ağrı regülasyonu ve diğer vejetatif fonksiyonlarda önemli rol oynarlar (2, 5, 6, 10, 23).

Ağrıya karşı organizmanın cevabı içinde olan diğer fizyolojik olaylar ise şunlardır:

a) Sesle reaksiyon: Yüz buruşturma, geri çekilme aktiviteleri, kaçma şeklindeki istekli davranışlar ile psişik reaksiyonlar, anksiyete, kızgınlık, depresyon, bulantı gibi reaksiyonlar (7,14, 22).

b) Vasküler, viseral ve endokrin cevaplar: Kardio-respiratuvar değişiklikler meydana gelir. Kalp hızı artar, kan basıncı yükselir. Kan akımına epinefrin ve kortizol geçişi artar. Kan şekeri yükselir. Gastrik motilite ve gastrik sekresyon azalır, terleme olur. Deriye giden kan akımı azalır (22).

e) Bazal metabolizma artar,

d) Lokal doku reaksiyonu olur ve lokal maddeler salgılanır, reaksiyoner koruyucu adale spazmı olur.

e) Endorfinler ve enkefalinler salgılanır (2,16).

## KAYNAKLAR

1. Adams, R.D.: "Pain", General Considerations, Harrison's principles of int. med., 9th ed., McGraw-Hill Comp., New York, 12-18, 1980.
2. Amir, S., Amit, Z.: The pituitary gland mediates acut and chronic pain responsiveness in rats. Life Sciences, 24(5):449-56, 1979.
3. Basbaum, A.I., Fields, ILL: Endogenous pain control mechanisms. Ann. Neurol., 4:451-462, 1978.
4. Bilge, M.: Stres, Böbreküstü Bezi Hormonları, Fizyolojide Hormonlar Bilgisi, Güven Kit., Ankara, 189-234, 43-48, 1979.
5. Bonica, J.J.: Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain. Arch. Surg., 112:750-61, June, 1977.
6. Chung, S.H., Dickinson, A.: Pain, encephaline and acupuncture. Nature, 283(5744):243-44, January, 1980.
7. Collins, V.J.: Mechanisms of Pain and Control, Principles of Anesthesiology, Sec. ed., Lea Feb., Phil., 906-928, 1978.
8. Davidson, H.C., Wylie, W.D.: Ağrı ve Analjezik ilaçlar, Anestezi Uygulaması, Cilt 3, Ed. Akyön, G., 1243-256, Nisan 1984.

9. Dubner, R.: Neurophysiology of pain. The Dent. Clin. Org. North Am., 22(1):1-59, January 1978.
10. Durie, B., Thrush, D.: Enkephalins and endorphins, The perception of pain, Medicine Digest, 7(5):16-21, 1982.
11. Ertekin, N.: Somatik Ağrının Nörofizyolojisi üzerine, Baş Ağrısı, Yüz Nevraljileri, Ed. Kayan, A., Ege üniv. Mat., 1-3, İzmir, 1981.
12. Famaey, J.P., Fontaine, J.: New concepts in pain physiology, Acta Rheum. Belgi., 1(3-4):289-300, 1977.
13. Ganong, W.F.: Deri, derin ve viseral duyu, Tıbbi Fizyoloji, Ed. Andaç, S.Ob., 5. Baskı, H.Ü. Yay., 118-129, Ank. 1971.
14. Guyton, A.C.: Somatic sensations, pain, Textbook of Medical Physiology, 4th ed., W.B. Saunders Comp., Phil. Lond., 128-40, 197K
15. Juan, H.: Prostaglandins as modulators of pain. Gen. Pharmac, 9:403-409, March, 1978.
16. Kellgren, J.II.: Pain, Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases, Ed. Soct, J.T., 5th cel., Churiill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 61-77, 1978.
17. Lascelles, P.T., et al.: Plasma Cortisol in psychiatric and neurological patients with pain, Brain, 7:533-38, 1974.
18. Mountcastle, V.P.: Pain, Medical Physiology, 13th ed., The CV Mosby Comp., 348-81, 1974.
19. Ramsey, R.A.: The understanding and teaching of reaction to pain, Biblthea Psychiat., 159:1)4-140, 1979.
20. Rodbard, S.: Pain in contracting muscle. Curr. Med. Dialog., 41(1):27-37, 1974.
21. Terenius, L.: Biochemical mediators in pain. Triangle, 20(1/2):19-26, 1981.
22. Vander, A.J., Sherman, J.H.: Defense mechanisms of the body, Physiology the meeh. of body function, 3th ed., McGraw-Hill Comp., New York, 564-565, 1981.
23. Wahlström, A.: Chemical mechanisms in pain modulation. Acta Anaesthesiology Scand., 70:119-123, 1978.
24. Wall, P.D.: The gate control theory of pain mechanisms. Brain, 101:1-18, 1978.
25. Wise, T.N.: Pain, the most common psychosomatic problem. Lancet, 61(4):771-780, July 1977.