



¿EXISTE ESPERANZA PARA EL MODELAJE COMPUTACIONAL DEL DOLOR?

Erick Argüello¹, Mónica Huerta^{2,3,4} Ricardo Silva^{2,5,6}

1. Laboratorio “C”, Universidad Simón Bolívar - Caracas, Venezuela.
2. Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) - Ecuador.
3. Grupo de Redes y Telemática Aplicada (GRETA), Universidad Simón Bolívar - Caracas, Venezuela.
4. Universidad Politécnica Salesiana - Cuenca, Ecuador.
5. Programa Promeinfo, Universidad de Guayaquil - Guayaquil, Ecuador
6. Rectorado del Instituto Tecnológico Superior “17 de Julio” - Yachay, Ecuador

Correspondencia: Erick Javier Argüello Prada Ofic: +58-212-906-4005. Móvil: +58-416-826-0297, Universidad Simón Bolívar, Caracas, Venezuela. Código postal: 1080-A

E-mail: earguello@usb.ve

RESUMEN

El conocimiento insuficiente que se tiene en relación a los mecanismos involucrados en la experiencia del dolor, especialmente si la misma se manifiesta como una patología, demanda un abordaje interdisciplinario que incluye el uso de modelos matemático-computacionales. Algunas ventajas de este tipo de aproximaciones radican en su carácter



no invasivo y en su capacidad para permitir, tanto la demostración de hipótesis y teorías, como la formulación de otras nuevas. No obstante, la utilización de modelos computacionales para el estudio del dolor (MCED) parece ser muy limitada en comparación con la que se le ha dado a aproximaciones más tradicionales, lo que no se corresponde con el enfoque holístico que se requiere para abordar la naturaleza multidimensional del dolor. En el presente artículo, se revisan y discuten las diferentes estrategias que se han empleado en la construcción de MCED, con el fin de identificar algunas de las tendencias que, posiblemente, no han permitido un mayor uso de los mismos en la práctica clínica y proponer, eventualmente, una serie de recomendaciones que podrían resultar de utilidad para contrarrestar tales tendencias.

PALABRAS CLAVE: Dolor, modelaje computacional, Redes Neuronales Artificiales, Puerta de Control, interdisciplinariedad, transmisión nociceptiva

IS THERE HOPE FOR COMPUTER MODELING OF PAIN ?

ABSTRACT

The incomplete knowledge we have regarding the mechanisms involved in the pain experience, especially if it expresses in its pathological form, demands an interdisciplinary approach that includes the use of mathematical and computational models. Some advantages of this approach lies in its non-invasive character and its ability to allow both the demonstration of hypotheses and theories, and the development of new ones. However, the use of computational models for the study of pain (CMSP) seems to be very limited in comparison with that given to more traditional methods, which does not correspond to the holistic approach that is required to address the multidimensional nature of pain. In this paper, we review and discuss the different strategies that have been used in the construction



of CMSP, in order to identify some tendencies that possibly have prevented a greater use of them in clinical practice and to propose, eventually, certain recommendations that may be useful to address those issues.

KEY WORDS: Pain, computational modeling, Artificial Neural Networks, Gate Control Theory, interdisciplinary approaches, noxious transmission

INTRODUCCIÓN

El dolor se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño” (1). Esta experiencia implica, desde un punto de vista fisiológico, la codificación, transmisión e integración de los estímulos que representan una amenaza, todas éstas etapas de un proceso neurobiológico denominado nocicepción (2). Bajo estas circunstancias, el dolor cumple una función protectora, produciendo una respuesta motriz con el fin de alejar la región agredida del agente lesivo y así minimizar las consecuencias. No obstante, el dolor también puede

manifestarse como un incremento exagerado de sus cualidades discriminativo-sensitivas, tales como intensidad y duración, frente a estímulos nocivos e inocuos, o bien, de forma espontánea (en ausencia de estímulo). En ese caso, la experiencia dolorosa deja de cumplir con su función de alarma para convertirse en una patología, cuyos mecanismos desencadenantes aún no están del todo claros (3), lo que supone la necesidad de implementar enfoques novedosos que permitan la incorporación de múltiples disciplinas y áreas del conocimiento. Nuevos enfoques para abordar la experiencia del dolor incluyen la utilización de modelos matemático-computacionales, cuyas principales



ventajas radican en el carácter no invasivo del método (lo cual resulta particularmente importante, desde el punto de vista ético, durante la realización de estudios con sujetos que padecen de dolor crónico) y en la capacidad de permitir no sólo la demostración de hipótesis y teorías, sino también la elaboración de otras nuevas, a partir de comportamientos previamente inadvertidos, que pudiesen ser demostradas o, en su defecto, descartadas experimentalmente (4,5). Algunos de estos modelos (6-9) son capaces de capturar las bases celulares y moleculares vinculadas a la experiencia dolorosa, mientras que otros (10-13) emplean redes neuronales artificiales (o ANN, por sus siglas en inglés) bajo la premisa de que sólo éstas pueden emular la facultad que posee el sistema nervioso para procesar la información proveniente de los sentidos. Sin embargo, el uso de modelos

computacionales para el estudio del dolor (MCED) parece ser bastante limitado en comparación con el que se la ha dado a los ensayos clínicos y modelos animales, tomando como referencia el número relativamente bajo de estudios que se han publicado sobre este tema durante los últimos cinco años (13-15). Esto, a su vez, no se corresponde con el enfoque holístico que se requiere para abordar la naturaleza multidimensional del dolor (16), especialmente cuando el mismo se manifiesta como una patología. De aquí la necesidad de revisar y discutir, tal y como se plantea en el presente artículo, las diferentes estrategias que se han implementado en el desarrollo de MCED, así como también de identificar algunas tendencias que, posiblemente, no han permitido un mayor uso de éstos en la práctica clínica.

Dolor, nocicepción y estructuras neurológicas involucradas

La percepción del dolor comúnmente se vincula a la nocicepción, es decir, al conjunto de eventos neurobiológicos que comienza con la activación de receptores capaces de detectar y codificar los estímulos nocivos, llamados nociceptores (17). Cada uno de estos eventos (véase la Figura 1) se describe a grandes rasgos como sigue:

- **Transducción/Transmisión:** La energía sensorial se transforma en impulsos eléctricos (potenciales de acción) una vez que se activan las terminaciones libres de neuronas aferentes cuyos cuerpos celulares se ubican en los ganglios de las raíces dorsales (o en el ganglio trigémino) (2). Estas terminaciones, las cuales pueden clasificarse según el tejido que inervan en cutáneas o viscerales,

se caracterizan por su elevado umbral de activación y su carácter polimodal (son capaces de responder a estímulos mecánicos, térmicos y químicos) (18). En general, los axones asociados a los nociceptores se dividen en dos grupos: los axones que poseen un recubrimiento muy delgado de mielina y cuyas velocidades de conducción van desde los 12 a los 30 m/s, y aquellos que carecen de mielina y que transmiten los potenciales de acción a velocidades por debajo de los 1.5 m/s, correspondientes a los tipos A δ y C, respectivamente (2,18). Si bien muchos tipos de receptores pueden responder a los estímulos nocivos, sólo los nociceptores son capaces de codificar (es decir, asignar una frecuencia y/o patrón

- de disparo particular) los aspectos relevantes de los mismos, tales como intensidad y localización (19).

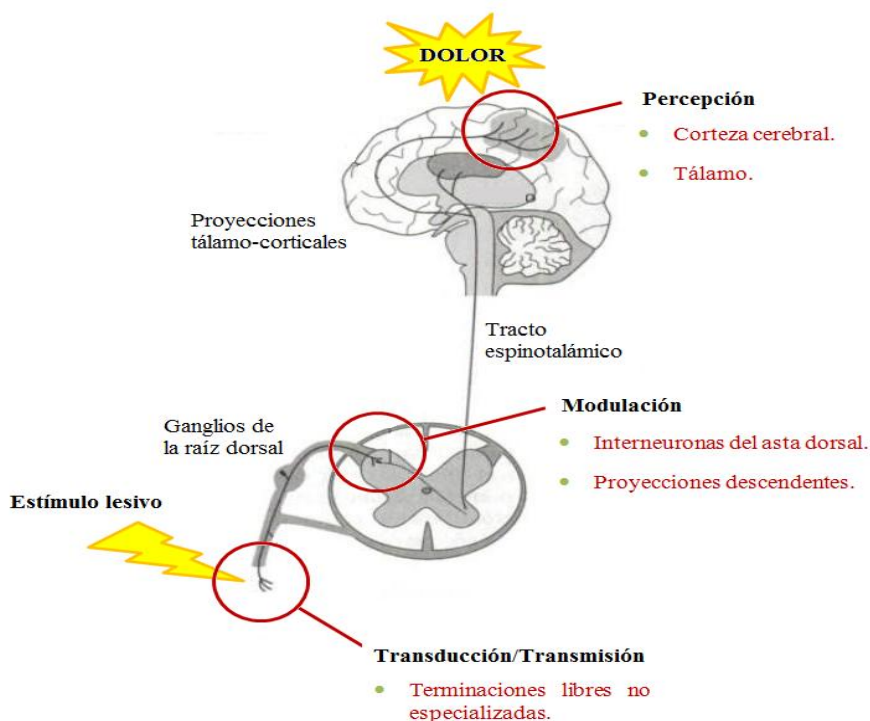


Figura 1. Etapas de la nocicepción y estructuras neurológicas involucradas

- Modulación: La información sensorial asociada al estímulo lesivo llega al asta dorsal de la médula espinal, donde recibe influencias que facilitan o inhiben

su transmisión hacia las estructuras supraespinales. Estas influencias provienen tanto de las interneuronas de circuito local como de las proyecciones descendentes que tienen su origen en el tallo cerebral, entre las cuales se incluyen el núcleo parabraquial, la médula rostroventromedial, el locus coeruleus y los núcleos del rafe (2).

- Percepción: Ocurre cuando la información nociceptiva, una vez modulada, asciende a través de las neuronas de proyección hasta la formación reticular, los núcleos talámicos, el mesencéfalo y las áreas somatosensoriales ubicadas en la corteza cerebral, a través de los diferentes tractos o fascículos del sistema anterolateral (2).

¿Pueden las computadoras modelar el dolor?

La construcción de un modelo matemático-computacional requiere de la habilidad que posea el investigador para reescribir, en términos cuantitativos, la teoría que explica un determinado fenómeno (6). De esta forma, es factible programar un computador para calcular y, por ende, predecir la respuesta que se obtendrá ante una serie de condiciones o valores de entrada. Por otro lado, el dolor es una experiencia subjetiva (1) y, como tal, no puede ser observado ni, mucho menos, referido o cuantificado. No obstante, este fenómeno está relacionado con la activación de estructuras supraespinales específicas, lo cual se ha observado mediante el uso de numerosas técnicas experimentales como, por ejemplo, la adquisición de imágenes por resonancia magnética (20). A su vez, estas estructuras se activan en respuesta a



los impulsos que ascienden por las neuronas de proyección específicamente nociceptivas, ubicadas en el asta dorsal (2). Bajo estas premisas, sería factible construir un modelo matemático-computacional para: 1) cuantificar el volumen de información que proviene del asta dorsal como resultado de ciertas condiciones, tanto externas (los estímulos entrantes), como internas (las interacciones que definen la arquitectura del modelo), y 2) vincular este resultado a la experiencia dolorosa, aún cuando la relación entre ambos eventos no sea del todo causal. Esta aclaratoria surge en virtud de la utilización indistinta del término *modelo computacional de dolor*, ya que, la mayoría de estos modelos no son capaces de predecir la dinámica perceptual del dolor, sino más bien una serie de condiciones que podrían conducir a la manifestación del mismo.

Diferentes grados de abstracción, tanto a nivel de la unidad básica funcional como de la representación del sustrato neurológico asociado, han sido empleados para modelar algunos aspectos de la experiencia dolorosa. Con respecto a la arquitectura definida por las interacciones que vinculan a las unidades que los conforman, los MCED pertenecen a una de las siguientes categorías: la que incluye a los modelos basados en ANN, y la que abarca a todos aquellos que no lo están.

Modelos basados en ANN

Inspiradas en las redes neuronales biológicas, las ANN son procesadores multipunto compuestos por un gran número de unidades fundamentales de procesamiento, y han sido desarrolladas con el fin de imitar las capacidades que



posee el cerebro humano, las cuales superan a las que exhiben los procesadores convencionales, especialmente, al momento de resolver problemas perceptuales (como reconocer el rostro de una persona dentro de una multitud) (21). Esto llevó a pensar que algunos aspectos de la experiencia dolorosa (un fenómeno perceptual) podrían ser capturados y descritos cuantitativamente mediante el uso de ANN (11). Uno de los primeros estudios de este tipo fue realizado por Minamitami y Hagita (10), quienes elaboraron un modelo capaz de mostrar los patrones de disparo de las células corticales de las áreas somatosensoriales como función de diferentes formas de estímulo, incluidos los pulsos rectangulares y estimulación periódica repetitiva. Años más tarde, Haeri y colaboradores (11) modelaron los aspectos estacionario y dinámico inherentes al procesamiento de los

estímulos lesivos empleando, respectivamente, un perceptrón multicapa y una red neuronal recurrente. Ambos modelos fueron entrenados utilizando un conjunto de características extraídas a partir de los patrones de entrada-salida asociados al dolor agudo y crónico. En un estudio más reciente (13) se propuso un nuevo método para ajustar, tanto las coordenadas de los puntos de inflexión como la pendiente de la función de activación de cada unidad. Esto con el propósito de implementar el modelo en un dispositivo lógico programable del tipo Field Programmable Gate Array (FPGA) y extender su uso hacia aplicaciones con soporte físico.

Modelos no basados en ANN

La gran mayoría de los modelos computacionales para el estudio del dolor que pertenecen a esta categoría emplean el esquema descrito en la teoría de la



puerta de control (TPC) (22), ya sea para definir la arquitectura del modelo en sí (9,14), o bien, como el sistema de ecuaciones (6,8,23) que Nicholas Britton y Suzanne Skevington dedujeron de esta teoría, años después a su publicación (24). Por otro lado, son muy pocos los autores que han implementado esquemas alternativos. Farajidavar y colaboradores (7), por ejemplo, representaron algunos de los mecanismos subyacentes al *wind-up* (el incremento progresivo en la respuesta de las neuronas espinales como consecuencia de la estimulación repetitiva de los aferentes nociceptivos) por medio de funciones de transferencia agrupadas en un diagrama de bloques.

Dada la extrema simplicidad de la circuitería propuesta por Melzack y Wall (22), Prince y colaboradores (23) replicaron este esquema 2, 10, 50 y 200 veces con el fin de observar cómo variaba el control inhibitorio descendente en

función de la cantidad de neuronas que participaban en el procesamiento de la información, tomando como salida la suma de las señales provenientes de cada réplica. Estudios posteriores abordaron, desde una perspectiva multinivel, los procesos de transducción, transmisión y modulación de los impulsos evocados por estímulos térmicos nocivos, tomando en cuenta la respuesta termo-mecánica del tejido cutáneo (8), e incluyeron características morfológicas y funcionales que exhiben las distintas subpoblaciones de aferentes y neuronas del asta dorsal (9). Todo esto sugiere una tendencia a compensar el vacío que deja la exagerada sencillez del esquema de la TPC, mediante la incorporación de numerosos detalles que han sido descritos en términos numéricos, lo que, por un lado, podría motivar a los matemáticos, físicos e ingenieros a contribuir en la formulación de modelos novedosos para



el estudio del dolor y lograr así un abordaje verdaderamente interdisciplinario ante un fenómeno multidimensional.

Algunos factores que podrían limitar el uso de los modelos computacionales en el área del dolor

Varios autores han incluido elementos provenientes de otras áreas del conocimiento para modelar los procesos neurobiológicos que se desencadenan en respuesta a los estímulos capaces de provocar dolor. Matsunaga y colaboradores (12), por ejemplo, añadieron a su modelo de ANN un doble sistema masa-resorte para describir algunos aspectos relativos a la transducción de los estímulos mecánicos, mientras que Agi y su grupo (9) utilizaron la función de transferencia de un sistema de tanques acoplados para modelar la transmisión sináptica. Sin embargo, la

verosimilitud biológica que se logra con estas incorporaciones suele no estar presente en otros niveles. Varios estudios se han enfocado en describir en detalle la dinámica del potencial de acción y la influencia de múltiples aspectos (morfología, concentración intra- y extracelular de iones) en la generación y transmisión de los mismos, pero sólo de forma aislada (sobre una sola célula) (25-27), o utilizando un esquema compuesto por un número muy bajo de unidades (8,9). En el caso de los modelos basados en ANN, los pesos sinápticos son normalmente obtenidos a partir de algoritmos de entrenamiento (11,13), tales como el algoritmo de retropropagación, el cual carece de verosimilitud biológica ya que implica una transmisión sináptica retrógrada (desde el soma hacia las dendritas y, luego, hacia el terminal axónico). Asimismo, aún cuando la arquitectura de



este tipo de modelos puede ser extremadamente compleja, la unidad básica de procesamiento no es capaz de capturar las propiedades funcionales elementales (umbral de activación, función estímulo-respuesta) de las diferentes subpoblaciones de neuronas que forman parte de las vías del dolor. En síntesis, sólo se ha logrado verosimilitud a nivel de la unidad básica funcional, pero no a nivel de la circuitería definida por el conjunto de interacciones que vinculan a cada una de las partes del modelo, lo cual, ciertamente, reduce su confiabilidad y limita su aplicación. En general, los resultados obtenidos a partir de los modelos computacionales basados en la TPC coinciden con las observaciones experimentales (6,8,9,14,23). No obstante, estos modelos son incapaces de describir el conjunto de cambios que puede experimentar el sistema somatosensorial a causa de lesiones o

enfermedades, y que se encuentran posiblemente implicados en manifestaciones patológicas de la experiencia dolorosa, tales como la alodinia (dolor al tacto) o el dolor espontáneo (aquel que surge en ausencia de estímulo aparente). Esto se debe a que, como varios autores han señalado (5,24) la explicación para muchos de estos cambios se encuentran fuera del alcance de la TPC. En consecuencia, los modelos que se derivan de esta teoría no aportan resultados suficientemente valiosos en la práctica clínica, ya que son las neuropatías y el dolor crónico los fenómenos que revisten mayor importancia dentro de este contexto. Tal y como se mencionó al inicio, los hallazgos derivados de la implementación de modelos computacionales podrían conducir a la formulación de nuevas teorías (4,5), las cuales serán de gran utilidad para el área médica en la medida



en que las mismas puedan ser demostradas experimentalmente. Durante un estudio realizado por Farajidavar y colaboradores (28), se propuso que ajustando el perfil temporal de los pulsos que generan los equipos de estimulación eléctrica transcutánea (TENS) de fibras aferentes, de forma tal que sea posible lograr una sincronía entre estos pulsos y los tiempos de llegada de los potenciales de acción presinápticos, podría disminuirse la eficacia en la transmisión de los impulsos nociceptivos y, de esta forma, contribuir con el alivio del dolor. Sin embargo, mientras hipótesis como éstas permanezcan sin ser demostradas, los resultados que se generen a partir de las implementaciones se volverán prácticamente inútiles, lo que subraya la importancia de lograr una colaboración verdaderamente interdisciplinaria para no sólo construir nuevos MCED, sino

también validar los resultados obtenidos a partir de su aplicación.

De todo lo anterior se extrae que los MCED que se han desarrollado en las últimas décadas no incluyen evidencia neuroanatómica referente a las interacciones que existen entre las neuronas (periféricas, espinales o supraespinales) que responden a los estímulos lesivos. Del mismo modo, estos modelos son incapaces de explicar fenómenos como la actividad espontánea o la reorganización estructural (y funcional) que ocurren en respuesta a un daño neurológico, ya sea como consecuencia de las limitaciones inherentes a las teorías sobre las cuales estos modelos han sido construidos, o bien, debido al desaprovechamiento o subutilización de las herramientas disponibles. Esto último se hace evidente al observar que, de los numerosos modelos neuronales capaces de reproducir



los diferentes patrones de disparo que se han observado experimentalmente en neuronas espinales, y que podrían utilizarse para explicar cómo influyen esas diferencias en la transmisión y modulación de la información nociceptiva, sólo unos pocos han sido empleados como unidad básica funcional de un número muy reducido de MCED (8, 9, 28).

Perspectivas futuras

A continuación, y con base en lo anterior, serán expuestas algunas ideas que, se considera, podrían ser útiles en la construcción de MCED con un mayor rango de aplicación.

Incorporar evidencia la experimental anterior y reciente. Del total de estudios sobre modelaje computacional del dolor que fueron revisados, parece no haber alguno que ofrezca una representación

más verosímil del sustrato neurológico involucrado, específicamente a nivel espinal. Por otro lado, numerosos esfuerzos se han llevado a cabo por esclarecer los patrones de conectividad de las neuronas que residen, específicamente, en la región superficial del asta dorsal (RSAD), puesto que es allí donde mayormente convergen las terminaciones de los aferentes primarios nociceptivos (29). Lu y colaboradores identificaron rutas inhibitorias (30), excitatorias (31) y normalmente silentes (32) mediante registros electrofisiológicos simultáneos en pares (simultaneous “paired” patch clamp recordings) sobre cultivos de neuronas de la RSAD. Zheng y su grupo (33) reportaron la presencia de un subconjunto de neuronas inhibitorias que interactúan recíprocamente en ratones que fueron alterados genéticamente para que expresaran el gen de la proteína verde fluorescente (o GFP, por sus siglas en



inglés), tal que sólo esa población de neuronas pudiese expresar el gen GFP. Una técnica basada en la liberación de glutamato inducida por luz se ha empleado recientemente para demostrar que las neuronas de la RSAD reciben terminaciones de aferentes que inervan, en principio, regiones más profundas del asta dorsal (34,35). Asimismo, otra subpoblación de neuronas inhibitorias, también inervadas por estos aferentes y caracterizadas por contener dinorfina, parece ser responsable de impedir el paso de la información generada por estímulos táctiles a las vías nociceptivas (36). En resumen, la evidencia experimental existe y, aunque cada estudio por sí mismo sólo aporta un fragmento de información, sería factible unir todos estos fragmentos para construir un MCED que posea una arquitectura mucho más verosímil desde un punto de vista neuroanatómico. Del mismo modo, los modelos de este tipo

deben ser capaces de incorporar nuevos descubrimientos, lo cual podría incrementar la comprensión que se tiene acerca de cómo el sistema nervioso procesa los estímulos capaces de evocar dolor.

Interdisciplinarietà. Esto se refiere no sólo a la inclusión de elementos vinculados a otras áreas del conocimiento en la construcción de MCED, sino también a promover la colaboración requerida para demostrar (o descartar) las hipótesis que se derivan de su implementación. Si las teorías son ciertas, entonces estos modelos serían de gran utilidad en la elaboración de nuevas alternativas terapéuticas para el alivio del dolor; de otra forma, los modelos tendrían que ser reformulados lo que, a su vez, traería consigo nuevas oportunidades de investigación. Asimismo, se necesita que las facultades universitarias y entidades gubernamentales jueguen un papel mucho



más activo, no sólo a través de apoyo financiero, sino también cambiando los paradigmas administrativos y culturales que entorpecen este tipo de abordajes.

No limitarse al uso de modelos determinísticos. Si bien la gran mayoría de los MCED que se han publicado son esencialmente determinísticos, la apertura y cierre de canales iónicos son eventos probabilísticos y pequeñas despolarizaciones o hiperpolarizaciones de la membrana celular pueden ocurrir al azar como resultado de la liberación espontánea de neurotransmisor (2), lo que sugiere que un modelo computacional estocástico (o caótico) podría capturar ciertos aspectos de la dinámica neuronal que no han sido descritos en términos determinísticos, y que podrían estar asociados con manifestaciones patológicas de la experiencia dolorosa. Por ejemplo, existe actividad espontánea en el sistema somatosensorial, la cual, en

circunstancias normales, no resulta significativa en comparación con la que se induce por medio de la estimulación, pero se incrementa anormalmente en respuesta a lesiones estructurales de las vías aferentes (37). Al incluir este aspecto en forma de eventos aleatorios, Boström y su grupo (15) fueron capaces de construir una red auto-organizada capaz de reconciliar evidencia aparentemente contradictoria relacionada con la experiencia del dolor del miembro fantasma, y predecir la reorganización inadecuada que muestra la corteza somatosensorial luego de una amputación. Las redes neuronales caóticas suelen desarrollarse como extensiones de sus contrapartes determinísticas (38,39) y han sido considerados por algunos autores como fuertes candidatos para modelar procesos asociados al dolor crónico (5). Aún así, se requieren estudios adicionales para



evaluar qué tan apropiadas son las redes caóticas en el modelaje computacional de estos procesos.

CONCLUSIÓN

El bajo impacto que ha tenido el modelaje matemático-computacional en el área del dolor supone, no sólo un conocimiento muy limitado de los mecanismos involucrados en el fenómeno como tal, sino también un desaprovechamiento de los recursos disponibles (evidencia neuroanatómica, elementos estocásticos) para llevar a cabo este tipo de abordajes. Siendo así, el desarrollo de MCED mucho más verosímiles, desde un punto de vista biológico, podría resultar beneficiado tomando en consideración las recomendaciones expuestas anteriormente. Esto, a su vez, podría traducirse en un rango mucho más amplio de aplicaciones, incluido el modelaje predictivo de aspectos relevantes para la

práctica clínica y la formulación de nuevas alternativas terapéuticas para el alivio del dolor.

REFERENCIAS

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. 2da edición. Seattle, USA: IASP Press; 1994.
2. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia AS, McNamara JO, Williams SM. Neurociencia. 3ra edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
3. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic Pain: A Maladaptive Response of the Nervous System to Damage. Annu Rev Neurosci. 2009 Jul; 32: 1–32.



4. Britton NF, Skevington SM. On the mathematical modelling of pain. *Neurochem Res.* 1996 Sep; 21(9): 1133-40.
5. Picton PD, Campbell JA, Turner SJ. Modelling Chronic Pain: An Initial Survey. *Proc Eight Int Conf Neural Information Processing (ICONIP'01).* Nov 14-18, 2001; Shanghai, China: 1267-1270.
6. Britton NF, Chaplain MAJ, Skevington SM. The Role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptors in Wind-up: A Mathematical Model. *IMA J Math Appl Med Biol.* 1996 Sep; 13(3): 193-205.
7. Farajidavar A, Towhidkhan F, Mirhashemi A, Gharibzadeh S, Behbehani K. Computational modeling of A fiber wind-up. *Proc 28th IEEE Annu Int Conf Engineering in Medicine and Biology Society.* Aug 30- Sep 3, 2006; New York City, USA: 4975-4978.
8. Xu F, Lu TJ, Seffen KA. Skin thermal pain modeling—A holistic method. *J Therm Biol.* 2008 May; 33(4): 223-237.
9. Agi E, Ozgen C, Purali N. Modeling of Gate Control Neuronal Circuitry including Morphologies and Physiologies of Component Neurons and Fibres. *Proc 9th International Symposium on Dynamics and Control of Process Systems (DYCOPS 2010).* Jul 5-7, 2010; Leuven, Belgium: 857-862.
10. Minamitami H, Hagita N. A neural network model of pain

- mechanisms: computer simulation of the central neural activities essential for the pain and touch sensations. *IEEE Trans Syst Man Cybern*, 1981 Nov; 11(7): 481-493.
11. Haeri M, Asemani D, Gharibzadeh S. Modeling of pain using artificial neural networks. *J Theor Biol*. Feb 2003; 220(3): 277-284.
 12. Matsunaga N, Kurori A, Kawaji S. Modeling of superficial pain using ANNs. *Proc Int Conf Control, Automation and Systems (ICCAS)*. Jun 2-5, 2005; Gyeonggi-Do, Korea: 1293-1298.
 13. de Sousa MADA, de Jesus Torres TF. Modeling of pain on a FPGA-based neural network. *Proc IASTED Int Conf Artificial Intelligence and Applications (AIA 2013)*. Feb 11-13, 2013; Innsbruck, Austria: 64-69.
 14. Argüello E, Silva R. The Implementation of the Neuroid in the Gate Control System Leads to New Ideas about Pain Processing. *Braz J Biomed Eng*. 2013 Sep; 29(3): 254-261.
 15. Boström KJ, de Lussanet MHE, Weiss T, Puta C, Wagner H. A computational model unifies apparently contradictory findings concerning phantom pain. *Sci Rep*. 2014 Jun; 4. DOI: 10.1038/srep05298.
 16. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. A new conceptual model. En Kenshalo D



- (ed). The Skin Senses. Springfield: CC Thomas, 1968.
17. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009 Oct; 139(2): 267-284.
18. Ringkamp M, Meyer RA. Physiology of Nociceptors. En Basbaum AI, Bushnell MC (eds). *Science of Pain*. San Diego, CA: Academic Press, 2009: 723-762.
19. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008 Jul; 137(3): 473-477.
20. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005; 9(4): 463-484.
21. Jain AK, Mao J, Mohuiddin KM. Artificial Neural Networks: A Tutorial. *Computer*. 1996 Aug; 29(3): 31-44.
22. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov; 150(3699): 971-979.
23. Prince K, Campbell J, Picton P, Turner S. A computational model of acute pain. *Proc 18th European Simulation Multiconference*. Jun 13-16, 2004; Erlangen, Germany: 117-122.
24. Britton NF, Skevington SM. A mathematical model of the gate control theory of pain. *J Theor Biol*. 1989 Mar; 137(1): 91-105.
25. Harrington MG, Chekmenev EY, Schepkin V, Fonteh AN, Arakaki X. Sodium MRI in a rat migraine



- model and a NEURON simulation study support a role for sodium in migraine. *Cephalalgia*. 2011 Sep; 31(12): 1254-1265.
26. Kovalsky Y, Amir R, Devor M. Simulation in Sensory Neurons Reveals a Key Role for Delayed Na⁺ Current in Subthreshold Oscillations and Ectopic Discharge: Implications for Neuropathic Pain. *J Neurophysiol*. 2009 Sep; 102(3): 1430-42.
27. Tan AM, Stamboulian S, Chang YW, Zhao P, Hains AB, Waxman SG, Hains BC. Neuropathic pain memory is maintained by Rac1-regulated dendritic spine remodeling after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2008 Dec; 28(49): 13173-13183.
28. Farajidavar A, Saeb S, Behbehani K. Incorporating synaptic time-dependent plasticity and dynamic synapse into a computational model of wind-up. *Neural Networks*. 2008 Mar-Apr; 21 (2-3): 241-249.
29. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Dec; 11: 823-836.
30. Lu Y, Perl ER. A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C-fiber input. 2003 Sep; 23(25): 8752-8758.
31. Lu Y, Perl ER. Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I

- and II). 2005 Apr; 25(15): 3900–3907.
32. Lu Y, Dong H, Gao Y, Gong Y, Ren Y, Gu N, Zhou S, Xia N, Sun YY, Ji RR, Xiong L. A feed-forward spinal cord glycinergic neural circuit gates mechanical allodynia. *J Clin Invest*. 2013 Sep; 123(9): 4050-4062.
33. Zheng J, Lu Y, Perl ER. Inhibitory neurones of the spinal substantia gelatinosa mediate interaction of signals from primary afferents. *J Physiol*. 2010 Jun; 588 (Pt 12): 2065-2075.
34. Kato G, Kawasaki Y, Koga K, Uta D, Kosugi M, Yasaka T, Yoshimura M, Ji RR, Strassman AM. Organization of Intralaminar and Translaminar Neuronal Connectivity in the Superficial Spinal Dorsal Horn. *J Neurosci*. 2009 Apr; 29(16): 5088-5099.
35. Kosugi M, Kato G, Lukashov S, Pendse G, Puskar Z, Kozsurek M, Strassman AM. Subpopulation-specific patterns of intrinsic connectivity in mouse superficial dorsal horn as revealed by laser scanning photostimulation. *J Physiol*. 2013 Apr; 591(Pt 7): 1935–1949.
36. Duan B, Cheng L, Bourane S, Britz O, Padilla C, Garcia-Campmany L, Krashes M, Knowlton W, Velasquez T, Ren X, Ross SE, Lowell BB, Wang Y, Goulding M, Ma Q. Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. *Cell*, 2014 Dec; 159(6): 1417-1432.



-
37. Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Hand Exp Pharmacol.* 2007; (177): 3-28.
38. Wang L, Li S, Tian F, Fu X. A Noisy Chaotic Neural Network for Solving Combinatorial Optimization Problems: Stochastic Chaotic Simulated Annealing. *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern.* 2004 Oct; 34(5): 2119-2125.
39. Aihara K, Takabe T, Toyoda M. Chaotic Neural Networks. *Phys Lett A.* 1990 Mar; 144(6-7): 333-340.