

Patofiziologija bolnog puta

Pathophysiology of pain pathway

Dean Giroto*, Goran Bajek, Darko Ledić, Branislav Stanković, Duje Vukas, Barbara Kolbah, Hrvoje Šimić, Ana Gavranić, Zlatko Kolić

Sažetak. Bol je neugodan individualni osjećaj koji je teško definirati, stoga svatko od nas doživljava i podnosi bol drugačije. Definicija Svjetskog udruženja za bol (IASP) kaže: "Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva." U ovom članku ukratko se prikazuje patofiziologija i percepcija bola u perifernom i središnjem živčanom sustavu.

Ključne riječi: bol, nocicepcija, nociceptor, percepcija bola, prijenos bolnog podražaja

Abstract. Pain is an uncomfortable personal experience which is hard to define. It is perceived and coped with differently by each of us. According to the definition of the International association for the study of pain: "An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage". This article discusses in short the pathophysiology and the perception of pain in the peripheral and central nervous systems.

Key words: nociception, nociceptor, pain, perception of pain, transmission of pain stimuli

Klinika za neurokirurgiju,
KBC Rijeka, Rijeka

Prispjelo: 11. 1. 2012.
Prihvaćeno: 15. 4. 2012.

Adresa za dopisivanje:
***Mr. sc. Dean Giroto, dr. med.**
Klinika za neurokirurgiju
KBC Rijeka
Tome Strižića 3, 51 000 Rijeka
e-mail: neurokirurgija@kbc-rijeka.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Bol je neugodan individualni osjećaj koji je teško definirati, stoga svatko od nas doživljava i podnosi bol drugačije. Definicija Svjetskog udruženja za bol (IASP) kaže: "Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva"¹.

Bol kao pojam ima različita značenja. To je doživljaj koji je teško odrediti, kako u svakodnevnoj, tako i u znanstvenoj komunikaciji. Današnje teori-

Bol je neugodan doživljaj koji se teško definira; prijenos bolnog impulsa od mjesta njegovog nastanka do mjesta doživljaja bola naziva se bolni put. Poznavanje patofizioloških promjena i obrazaca na tom putu omogućuje nam primjenu metoda za sprječavanje širenja bolnog impulsa.

je opisuju bol kao posljedicu međudjelovanja fizioloških, psiholoških te socioloških čimbenika. Bez obzira na dominantne osjetne kvalitete bola, bol se prezentira kao osobno vrlo složeno iskustvo s čuvstvenim i motivacijskim komponentama. Stoga su intenzitet, trajanje i kvaliteta određeni prema razumijevanju uzroka bola i njegovih posljedica, kulture odrastanja te stanju živčanog sustava u trenutku njegova doživljavanja.

POVIJEST

Tijekom prošlosti postoje tvrdnje o bolu kao običnom osjetu, ili boli kao posebnom obliku čuvstvenog doživljaja². Tako su, primjerice, Aristotel u 4. st. pr. Kr. i Spinoza u 17. st. ubrajali bolne doživljaje u specifična čuvstvena stanja³. Nasuprot njima, većina znanstvenika 19. st. smatrala je bol osjetnim modalitetom koji je po fiziološkim mehanizmima identičan ostalim osjetima. Tada se mislilo da će se mehanizam bola u potpunosti upoznati ako se utvrdi put bolne informacije od receptora za bol, preko perifernih živaca i leđne moždine do mozga. Velik trud uloženo je u traganje za specifičnim receptorima za bol u koži.

POČETAK NASTANKA BOLA

Bol može biti izazvan podraživanjem receptora na bilo kojem dijelu osjetnog živčanog sustava samo

ako je podražaj dovoljno jakog intenziteta da aktivira niz patofizioloških promjena u organizmu, kao dio odgovora na stres i traumu. Osim podražajem, bol se može javiti spontano, bez nekog očiglednog razloga. U normalnim okolnostima bol upućuje na tjelesnu ozljedu ili patološki proces, ali i izostaje kod oštećenja velikih površina tijela. Stoga je po intenzitetu neproporcionalan težini ozljede, a ponekad zaostaje nakon kompletnog zalječenja tkiva⁴.

Osjećaj bola nedvosmisleno je neugodan doživljaj, ali je njegova vrijednost nemjerljiva, stoga to upozorenje potiče zaštitnički odnos prema ozlijeđenom, odnosno bolesnom dijelu tijela.

Unutar fenomena bola postoji široka lepeza osobnih iskustava koja variraju između nesposobnosti doživljavanja bola i spontane pojave bola bez poznatog razloga. Takva raznolikost ima za posljedicu nemogućnosti sveobuhvatnosti definiranja bola⁵.

Bol je uvijek subjektivan osjećaj. Svaki pojedinac nauči upotrebljavati tu riječ preko iskustva povezanih s povredom u mlađoj dobi. Nema sumnje da se radi o osjećaju u dijelu ili dijelovima organizma, no uvijek je neugodan i stoga predstavlja emocionalni doživljaj⁶.

PATOFIZIOLOŠKE I ANATOMSKE OSNOVE BOLA

Svaki bol najčešće se dijeli prema jakosti, trajanju, kvaliteti, uzroku (etiologiji) te patofiziološkim promjenama^{4,5}. Postoje brojne razlike između patofiziologije bola i drugih osjeta. Za bol ne postoje specifični podražaji, već je on izazvan bilo kakvim podražajem^{4,7}. Kod mnogih osjeta postoji prilagodba receptora, no kod bola toga nema. Vrijeme koje protekne od trenutka pojave podražaja do trenutka pojave osjeta duže je od drugih osjeta, pa bol izaziva određene fiziološke reakcije koje nisu karakteristične drugim osjetima. Intenzivni bol može biti praćen povišenim arterijskim krvnim tlakom, proširenjem zjenica, pojačanim znojenjem, ubrzanjem disanja i sl. Ne postoje strogo lokalizirani centri za bol u kori mozga, kao što su, primjerice, za sluh, vid i druge osjete. Mehanizam bola započinje pojavom živčanih impulsa u slobodnim živčanim završecima u povodu određene intenzivne stimulacije. Slobodni živčani

završeci su ogranci osjetnih živčanih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stijenkama arterija, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa^{4,7}. Oni nisu specifični receptori za bol jer primaju i druge kvalitete osjeta. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Pri tome je vrlo važno naglasiti da ti impulsi putuju živčanim sustavom koji je već pod utjecajem prošlog iskustva, kulture, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi ti mozgovni procesi aktivno sudjeluju u selekciji i sintezi informacija koje čine ukupni osjetni ulaz⁵.

Podražaji koji izazivaju bol obično se nazivaju nociceptivnim podražajima, a slobodni živčani završeci na koje ti podražaji djeluju nociceptorima^{6,7}. Načelno razlikujemo tri skupine nociceptora. Jedni reagiraju na intenzivnu mehaničku stimulaciju – mehanosenzitivni nociceptori, drugi su osjetljivi na različite kemijske tvari – kemosenzitivni nociceptori, a treći reagiraju na intenzivne podražaje hladnog i toplog – termosenzitivni nociceptori⁷.

Bolni osjeti redovito nastaju putem nociceptivnog sustava, koji u prirodnim uvjetima ne djeluje, ali pri opasnosti od oštećenja ili postojećim oštećenjima stanica i tkiva stvara bolne podražaje te ih provodi u središnji živčani sustav (SŽS) sve do razine svijesti². Istraživanja, pa i ona učinjena pomoću elektronskog mikroskopa, nisu omogućila jasno prepoznavanje receptora namijenjenih isključivo primanju bolnih podražaja, uz iznimku tzv. algofornih receptora u zubnoj srži⁵. Razlog je u tome što i intenzivno podraživanje uvjetno nespecifičnih receptora može prouzročiti osjet bola, stoga je određivanje nociceptora samo funkcijske naravi. Većina je istraživača suglasna da su posrijedi slobodni živčani završeci, odnosno tanka živčana vlakna koja se slobodno razgranjuju poput drveta, a druga, nemijelizirana vlakna, oblikuju neučahurene klupčaste tvorbe. Slobodni se živčani završeci obilno razgranjuju u koži i sežu u epidermis, a tvore spletove u svim vezivnim tkivima dermisa i potkožnoga tkiva te u tkivu pokosnice i Haversova sustava, perihondrija, zglobnih čahura i sveza, mišićnih ovojnica, tetiva i fascija, zatim čahura organa, seroznih opni (mozgovnice, porebrica, potrbušnica), stijenci i adventiciji krvnih

žila. Oni također oživčuju epitel kože i sluznica probavnoga i dišnoga sustava, mokraćnih i spolnih organa te njima pridodanih žlijezda, očne spojnice⁷⁻¹¹.

Nociceptora ipak nema u svim tjelesnim područjima, primjerice u parenhimu mnogih organa, pa kada se bolni podražaji u njima pojave, bol se očituje u udaljenome mjestu. Pri tome se u reakcije na bolne podražaje uključuje i autonomni živčani sustav, a nastale živčane impulse različita vlakna provode u SŽS⁷⁻¹¹.

Nociceptori su tvorbe što specijaliziranom plazmatskom opnom reagiraju na promjene u okolici i prihvaćaju pojedine vrste škodljivih podražaja nastale na površini ili u dubljem tkivu te različite oblike energije pretvaraju u membranske potencijale. Posrijedi su vjerojatno lipoproteinske tvorbe na membrani živčane stanice ili na završecima aferentnih živčanih vlakana kojih podraživanje mijenja ionsku propusnost na površini nociceptora. Pritom ioni kroz molekularne kanale u staničnoj opni prolaze u stanicu ili iz nje, sukladno koncentracijskom gradijentu. Tako na podražljivim mjestima nastaju različitosti električnih naboja, pa se govori o generatornom potencijalu. Kad taj potencijal premaši određeni prag, naglo nastaje brza i reverzibilna salva promjena ionske propusnosti na površini receptora, odnosno akcijski potencijal, što uzrokuje istovjetne promjene uzduž provodnog nastavka, nazvane živčani impuls. Pri tome se dio receptora ubrzo prilagođuje i, unatoč djelovanju podražaja, jenjava nadiranje živčanih impulsa, a u sporije prilagodljivih receptora živčani impulsi opstojе još dugo vremena^{4,7-11}.

U nastanku bolnog osjeta sudjeluju i modalitetno nespecifični receptori za tlak, toplinu, hladnoću, vibracije i drugi. Njihovo intenzivno podraživanje može prouzročiti bolni osjet jer prostorno i vremensko združivanje pojedinih vrsta podražaja također aktivira aferentni sustav provođenja bolnih impulsa kad je premašen prag podražljivosti. Nociceptori redovito imaju izrazito nizak prag podražljivosti za podražaje nastale oštećenjima tkiva uz malu ili nikakvu prilagodljivost, a za ostale je podražaje prag visok^{4,7-11}.

Utrobnu bol prenose visceralna simpatetična živčana vlakna putem splanhičnih živaca do kralježične moždine, gdje bolne impulse dalje provode

kratki neuroni sa sinapsama u svojoj masi kralježnične moždine. Riječ je o sporovodećim neuronima koji provode uporan, loše lokaliziran, difuzni bol, što se može pojaviti i nakon prekida perifernih aferentnih putova. Nutarnji organi imaju malen broj nocicepcijskih vlakana, ali ona u kralježničnoj moždini mogu aktivirati velik broj neurona koji se posredno uključuju u poticanje bolnoga osjeta. To je razlogom rasapa i opsežne rasprostranjenosti bolnih impulsa, pa je reprezentacija s pojedinih organa u SŽS vrlo neprecizna, a istodobno se pobuđuju osjetni, motorički, pa i autonomni sustav^{4,5}.

Preneseni bol također se visceralnim živčanim vlaknima provodi u stražnje stupove kralježnične moždine, ali se dio bolnih impulsa prenosi i u udaljena tjelesna područja putem drugih živčanih vlakana koja u istome segmentu ulaze u kralježničnu moždinu. U mnogim stanjima i pri oštećenjima koja zahvaćaju spinalne živce ili su u blizini njihova početka bol se prenosi u njihova periferna područja, a ako su zahvaćena dva ili više živaca, bolno je područje opsežnije. U dubljim slojevima stražnjih stupova kralježnične moždine uslijedi izrazita konvergencija podražaja primljenih u periferiji i živčanih impulsa pristiglih iz nutarnjih organa i podražaja primljenih iz kože, pa time možemo protumačiti pojavu prenesenog bola. Stoga, primjerice, bol iz srčanog mišića istodobno zahvaća rame i medijalnu stranu lijeve ruke koju inerviraju muskulokutani, ulnarni i medijalni živac. Razlog je toj pojavi u tome što autonomna inervacija srca i živčana vlakna odgovarajućih dermatoma potječu iz istih odsječaka kralježnične moždine /Th 1-5/⁷⁻¹¹.

Živčane su stanice svojevrsni biokemijski stroj što osim osnovnih staničnih djelatnosti u metaboličnim zbivanjima proizvode kemijsku energiju koju potom preinačuju u živčane impulse. Živčane stanice istodobno imaju svojstvo provođenja živčanih impulsa te njihova prijenosa putem kemijskih posrednika – neurotransmitera. Presinaptični živčani završeci dovodnih živčanih stanica u sinaptičku pukotinu oslobađaju neurotransmitere koji na specifičnim receptorima opne postsinaptičkih neurona uzrokuju ionske i električne promjene^{12,13}.

Kemijski posrednici mogu imati pobuđujuće (ekscitacijske) i koćeće (inhibicijske) učinke. Pritom

mnogi kemijski posrednici imaju izravni učinak, pa govorimo o aktualnim neurotransmiterima, u koje ubrajamo noradrenalin i acetilkolin na simpatičnim živčanim završecima te dopamin u SŽS-u. Drugu, veću skupinu čine prilagođivači (modulatori) transmitterske djelatnosti i to su, primjerice, histamin, glutamat i aspartat, gama-aminomáslačna kiselina (GABA) u SŽS-u i druge slobodne masne kiseline, serotonin itd. U ovu skupinu pripadaju i biološki aktivni polipeptidi u živčanom sustavu, nazvani neuropeptidi. Glutamat, odnosno glutamična kiselina i aspartat među najvažnijim su ekscitirajućim transmiterima i nalaze se u tijelima i vlaknima živčanih stanica stražnjih živčanih korijena, kralježnične moždine i mozga. U nocicepcijskom sustavu posebno je važan glutamat, čije oslobađanje u sinaptičnu pukotinu uzrokuje pojavu brzih ekscitacijskih potencijala na membrani postsinaptičnog neurona¹⁴.

P-tvar (supstancija PS) jest polipeptid (neuropeptid, neurohormon) s jedanaest aminokiselina u lancu i sintetizira se posvuda u tijelu, a najzastupljenija je u mozgu i kralježničnoj moždini, gdje je razmještena u mnogim neuronskim sklopovima i putovima. Ona se istodobno nalazi u primarnim osjetnim vlaknima približno 20 % spinalnih i trigeminalnih ganglijskih stanica i u vlaknima facijalnoga, glosofaringealnoga i vagalnog živca, a napose u tankim A-delta i C-vlaknima. Aksonski završeci tih aferentnih vlakana oslobađaju P-tvar u priključcima s transmitsorskim neuronima kralježnične moždine te u spinalnoj jezgri trigeminalnoga živca. U presinaptičnim završecima živčanih vlakana P-tvar nalazi se u velikim zrnastim mjehurićima i snažni živčani impulsi u živčanom vlaknu potiču oslobađanje (egzocitozu) P-tvari u sinaptičnu pukotinu. P-tvar mijenja ionski i električni potencijal ondje gdje nastaju spori sekundarni ekscitacijski potencijali na specifičnim receptorima stanične membrane postsinaptičnoga neurona. Tako se impulsi dospjeli iz nociceptora u presinaptični završetak perifernoga živčanog vlakna prenose postsinaptičnomu neuronu koji se aktivira. P-tvar tako usklađuje i otvara ulaz bolnim podražajima u kralježničnu moždinu, odnosno u SŽS, gdje produžuje postsinaptične ekscitacije¹⁴⁻¹⁶.

P-tvar u tijelu uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkoga mišićja, pa, primjerice, njezino izlučiva-

nje u sluznicama želučano-crijevnoga sustava potiče gibanja, a sudjeluje i u izlučivanju sline i mokraće. U koži P-tvar utječe na tonus malenih krvnih žilica i uzrokuje njihovo proširivanje. Istraživanja pokazuju da je taj učinak u sinergičnome suodnošaju s oslobađanjem P-tvari na završecima presinaptičnih vlakana u kralježničnoj moždini, pa vazodilatacija i oslobađanje histamina iz mastocita u koži potencira bolni osjet^{15,16}.

Algogene tvari su svi kemijski spojevi koji djelovanjem različitih utjecaja nastaju ili se oslobađaju u okolici nocicepcijskih neurona te u njima snižavaju prag podražljivosti ili izravno uzrokuju akcijski potencijal, a mogu biti specifične i nespecifične. Te tvari redovito utječu i na mikrocirkulaciju i uzrokuju ili povećavaju nocicepciju, a najčešće istodobno potiču i/ili prate upalne promjene. U područjima oštećenja i/ili upale tkiva redovito nastaje bolna preosjetljivost uzrokovana sniženjem praga podražljivosti nociceptora. Ponavljajuće djelovanje štetnih podražaja snižava prag podražljivosti u okolnim neoštećenim tkivima, pa i u njima nastaje bolna preosjetljivost. Istodobno polimodalni nociceptori sudjeluju i u nastanku "akson-aksonskih refleksa", što u području tkivnoga oštećenja uzrokuju proširenje krvnih žila i lokalnu upalu¹⁵.

Algogene tvari su kemijski monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin) što okružuju nociceptore i redovito mijenjaju mikrocirkulaciju te uzrokuju ili pojačavaju nocicepciju. Iz oštećenih se stanica oslobađaju vodikovi, klorni i kalijevi ioni te acetilkolin i leukotrieni, što također imaju algogeni učinak, a upala potiče i tvorbu E-prostaglandina koje sintetiziraju i nocicepcijski završeci. Histamin, bradikinin i serotonin oslobađaju se već u samom početku upale, a potom prostaglandini potiču upalu te u povratnoj sprezi povećavaju senzibilizirajući učinak bradikinina na nociceptore, stoga djelovanje tih kemijskih tvari na slobodne živčane završetke uzrokuju bolnu osjetljivost^{15,16}.

Živčana vlakna dovode osjetne podražaje u stražnje stupove sive tvari kralježnične moždine, gdje se svi primljeni živčani impulsi združuju i upotpunjuju, prilagođavaju i usklađuju, pa i preinačuju. U osnovici se stražnjega stupa nalazi središnja jezgra od koje prema talamusu ulaze ukrižena i

neukrižena vlakna, što provode bolni i toplinski osjet i tvore spinotalamični put. Najširi dio glave stražnjega stupa tvori prozirna Rolandova hladetina (tvar (*substantia gelatinosa*), koja sadrži vlastitu osjetnu jezgru (*nucleus sensibilis proprius*). Od hladetinaste tvari prema periferiji je spužvasto područje (*zona spongiosa*), što završava u vrhu stražnjega stupa, gdje se nalazi i vršna jezgra (*nucleus apicalis*). Vrh stražnjega stupa je od površine odijeljen uskim Lissauerovim graničnim pojasom (*zona terminalis*), što uzduž kralježnične moždine oblikuje dorzolateralni snop¹⁷.

Dorzolateralni snop tvore nemijelizirana i mijelizirana aferentna vlakna (A-delta i C-vlakna), te su odnošajna vlakna vlastitoga snopa. Tanka nocicepcijska A-delta i C-vlakna dijele se nakon ulaska u kralježničnu moždinu na ulaznu i silaznu granu, što sežu kroz nekoliko segmenata kao dio dorzolateralnog snopa, a njihovi odvojci ulaze u sivu tvar i sinaptično završavaju na neuronima stražnjega stupa. U gornjim se odsječcima vratnog dijela kralježnične moždine osjetnim vlaknima terminalne zone priključuju vlakna spinalnoga snopa trigeminalnog živca, čija je spinalna jezgra sukladna hladetinastoj tvari¹⁷.

Na temelju opsežnih istraživanja danas je uvriježena citoarhitektonička podjela sive tvari kralježnične moždine na deset Rexedovih područja prema citološkoj slici, odnosno obliku i veličini te rasporedu i gustoći neurona. Pri tome osjetno područje stražnjega stupa obuhvaća prvih šest slojeva, koji su manje ili više usporedni s prednjom i stražnjom površinom kralježnične moždine. Prva četiri sloja pripadaju glavi stražnjega stupa i glavno su prihvatno područje kožnih primarnih aferentnih neurona i njihovih pobočnih ogranaka. Pritom drugi sloj i cijeli treći ili dio toga sloja tvore tzv. hladetinastu tvar (*substantia gelatinosa*), gdje se nalaze uklopljeni enkefalinski neuroni (SG-stanice), a vlastita jezgra (*nucleus proprius*) djelomično pripada trećemu i četvrtomu sloju. Peti i šesti sloj prihvaćaju većinu dovodnih proprioceptijskih živčanih vlakana te silazna i osjetna motorička vlakna iz mozgovne kore i supkortikalnih područja. Postsinaptični pak transmitterski neuroni (T-stanice) oblikuju spinotalamični snop i bolne impulse vode u ventralne stražnje jezgre talamusa. Iz tih slojeva počinju i mnogi istostrani i kontralateralni

intrasegmentalni i intersegmentalni polisinaptični uzlazni putovi prema višim središtima SŽS-a. Od sedmog do desetoga slojevi su koji pripadaju sustavu motoričkih djelatnosti. Među svim slojevima sive tvari, a napose u stražnjem stupu postoje kompleksni sustavi sinaptičnih, akson-aksonskih te drugih veza i spojeva koji omogućuju preinaku prijelaznih živčanih impulsa. Pritom aksonske kolaterale debelih i tankih aferentnih živčanih vlakana u hladetinastoj tvari pristupaju uklopljenim enkefalinskim neuronima, koji koče prijenos bolnih impulsa u postsinaptične neurone^{7,13-16}.

Ulaz bolnog osjeta u SŽS usklađuje se stanicama hladetinaste tvari u stražnjim stupovima kralježnične moždine. Podražaj nociceptora s niskim pragom podražljivosti pretvara se u živčani impuls koji tanka nocicepcijska vlakna (A-delta i C-vlakna) spinalnim ganglijima i stražnjim živčanim korijenima provode do živčanih stanica u hladetinastoj tvari kralježnične moždine. Pritom C-vlakna prolaze površinski kroz hladetinastu tvar, usmjeravaju se lateralno i stupaju u doticaj s njezinim malim stanicama. A-vlakna pak često oblikuju luk s prednje lateralne strane i postrano ulaze u želatinsku tvar. Obje se vrste vlakana, na posljepku, u četvrtome sloju prekapčaju postsinaptični transmisivni neuron (T-neuron) puta bolnog osjeta. Na prijenos impulsa u tim priključcima djeluju uklopljene inhibicijske stanice hladetinaste tvari (gelatinozni sekretorni interneuroni – SG-neuroni) što oslobađaju enkefalin koji priječi prijenos impulsa T-neuronima. Istovjetno djelovanje imaju i silazna vlakna koja dovode povratne impulse iz viših središta SŽS-a. Razlike provodljivosti živčanih impulsa u skupinama A i C živčanih vlakana uzrokuju pojavu toničke i fazičke bolnosti. Deblja mijelinizirana živčana vlakna A skupine brzo se prilagođuju na podražaje, pa njihovo kočeće djelovanje prestaje, te govorimo o fazičkoj bolnoj informaciji koja vrlo kratko traje. Tomu nasuprot, tanka se živčana vlakna C-skupine znatno sporije prilagođavaju podražajima, i to omogućuje dugotrajniji tonički priljev bolnih impulsa te kontrolni sustav ulaza u SŽS održava razmjerno otvorenim. Dio nocicepcijskih impulsa (oko 20 %) istostranim izravnim A-delta živčanim vlaknima ulazi u više razine SŽS-a, gdje se sređuju, te nastaju i novi podražaji koje silazni neuroni vode u područje bolnog osjeta (povratna

sprega). Stanice stražnjih stupova kralježnične moždine pod znatnim su utjecajem tih silaznih impulsa iz viših mozgovnih središta koji također priječe prijenos nocicepcijskih impulsa, pa govorimo o descendentnim supraspinalnim obuzdavajućim (kontrolnim) sustavima. Kortikospinalna i bulbospinalna živčana vlakna vjerojatno presinaptično inhibiraju primarne aferentne i postsinaptične neurone. Tako se na ulazu u SŽS zbiva odabir prolaza nocicepcijskih impulsa uz primjeren uzvrat iz viših razina SŽS-a, u sklopu prijašnjih iskustava i novih događaja s kojima se organizam suočio¹⁴⁻¹⁶.

Živčana vlakna većim dijelom križuju strane u prednjoj bijeloj spojnici (*commissura alba anterior*) ispred središnjeg kanala i prelaze na suprotnu stranu, gdje ulaze u postranu vrpču (*funiculus lateralis*) i oblikuju spinotalamični put. U sklopu pak uzlaznoga spinotalamičnog puta bolne impulse provode razvojno stariji, medijalnije smješten paleospinotalamični i razvojno noviji, lateralno postavljen neospinotalamični snop te spinoretikularni sustav. Ekstralemniskalni je sustav brojnim pobočnim spojnica u blisku doticaju s neuronima retikularne tvorbe mozgovnog debla i tim vezama možemo protumačiti utjecaj bolnih podražaja na krvotok, disanje i druge autonomne funkcije. Tako su istodobno omogućeni uzlazni (centripetalni) i silazni (centrifugalni) refleksni odgovori. Podraživanje modre jezgre te krovišnih jezgara i drugih retikularnih jezgara u mozgovnom deblu uzrokuje kočenje provođenja živčanih impulsa u neuronima stražnjih stupova kralježnične moždine. U mozgu se bolni impulsi pristigli u mrežastu preinaku i putem talamusa usmjeravaju obručnome (limbičnom) sustavu kao najvišem području autonomnoga živčanog sustava te mozgovnoj kori. Pritom je u SŽS-u, odnosno u somatskom i limbičnom korteksu, iskazana tjelesna shema osjeta (somatotopika), što omogućuje prepoznavanje tjelesnoga područja u kojemu je izvor bolnog doživljaja. U rombičnom mozgu (rhombencephalon) glavna multimedijska retikularna središta jesu velika šavna jezgra i medijalna retikularna tvorba, a njihovi neuroni sadrže serotonin, P-tvar, encefaline, dinorfin i druge neurotransmitere. U srednjem mozgu (mesencephalon) neuroni sive tvari oko Sylvijeva kanala, te dorzalne šavne i klinaste jezgre sadrže serotonin, GABA, P-tvar, encefaline, dinor-

fin, neurotenzin, kolecistokinin i druge kemijske posrednike.

Istraživanja pokazuju da u modulaciji bola u mozgovnom deblu također sudjeluju i lateralne retikularne jezgre (*nuclei reticulares laterales*), dvojna jezgra (*nucleus ambiguus*) i osamljena jezgra (*nucleus solitarius*), pa i zbiti dio crne tvari (*pars compacta substantie nigrae*). Sve te tvorbe razmjenjuju aksone koji sadrže serotonin, P-tvar, metenkefalin, endorfine i druge neuromedijatore. Sensorni dio retikularne tvari upućuje živčane impulse difuzno u mozgovnu koru, a u snažnih je nocicepcijskih impulsa taj utjecaj ograničen na uska područja što omogućuje spoznaju bolnog osjeta u projekcijskim poljima. U području brežuljka (*thalamus*) nocicepcijski neuroni završavaju u stražnjim dijelovima talamusa i pritom u ventralnoj stražnjoj lateralnoj jezgri (*nucleus ventralis posterolateralis* – VPL) završavaju spinotalamični put i spinalni lemnisk. Mozgovna kora prima nocicepcijske impulse iz talamičnih jezgara putem talamokortikalnih neurona koji oblikuju talamičnu radijaciju. Pritom živčana vlakna iz ventralnih stražnjih jezgra (VPL i VPM) ukrižuju stražnji krak nutarnje čahure i sežu u primarno područje mozgovne kore, odnosno u postcentralnu vijugu (*gyrus postcentralis* – area 1, 2, 3) uz održanu somatotopiku, što omogućuje točno prepoznavanje izvorišta bola, tj. “epikritičku” percepciju bolnog osjeta. Projekcijskim su pak putovima intralaminarne talamične jezgre spojene s razastrtim područjima mozgovne kore što pripadaju sekundarnom somatosenzornom području, a ponajprije polju 43 kore tjemnog režnja. Suodnos pak ventralnoga posterolateralnog talamusa s kortikalnim asocijacijskim dijelovima tjemnog režnja spoznaji bola pridodaje prijašnja bolna iskustva (iskustvena percepcija). Središnji su intratalamični predjeli povezani još i s hipotalamusom te s limbičim sustavom, što potiče emocijski doživljaj i bolu pridodaje patnju. Pri tome tonična sastavnica bola upućuje na nužnost odmora i zaštite oštećena dijela tijela, što pridonosi cijeljenju. Nocicepcijski impulsi se preoblikuju (facilitiraju ili inhibiraju) na svim razinama SŽS-a prije nego što dosegnu viša mozgovna središta, gdje na modifikaciju bolnog osjeta i njegov doživljaj utječu i psihologijski činitelji. Središnji nadzorni sustav (SNS)

obuhvaća dva spoznajna podsustava, te specifično usklađuje senzorno-diskriminacijsku i motivacijsko-afektivnu spoznaju bola. Taj sustav tvore debela brzovodeća vlakna koja trenutačno selektivno preoblikuju ili koče bolne impulse prije nego što dosegnu razinu mozgovne kore. Istodobno se između stimulacije i odgovora mogu uključiti središnje kontrolne aktivnosti, primjerice nesabranost, tjeskoba, strah. Pri tome se aktiviraju silazna odvodna vlakna iz mozgovne kore i iz retikularnih tvorbi mozgovnog debla u kojima se inhibiraju somatski, vidni i slušni impulsi^{4,7,13-16}.

Bol je, općenito, primitivan osjet, pa je njegova žarišna reprezentacija u mozgovnoj kori vrlo ograničena, a njegovo je tumačenje u talamusu filogenetski starije. Pretpostavlja se da bol dolazi u svijest već u razini talamusa, a mozgovna kora samo preobražava bolne impulse.

LITERATURA

1. International association for the study of pain. Available at: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm> Accessed March 19th, 2012.
2. Havelka M, Despot Lučanin J. Psihologija boli. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 1991;15-61.
3. Havelka M. Zdravstvena psihologija. Jastrebarsko: Naklada Slap, 1998;9-13.
4. Guyton AC. Medicinska fiziologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1998;671-86.
5. Melzack R. The Puzzle of Pain. New York: Basic Books, 1973;12-38.
6. Petz B. Psihologijski rječnik. Zagreb: Prosvjeta, 1992;17-21.
7. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. International edition: McGraw-Hill, 2000;472-90.
8. Grbavac Ž. Neurologija, 2. izd. Zagreb: A. G. Matoš, 1997;116-44.
9. Barac B i sur. Neurologija. Zagreb: Školska knjiga, 1992;121-32.
10. Padovan I. Medicinska enciklopedija, 2. dop. sv. Zagreb: JLZ Miroslav Krleža, 1986;69-71.
11. Bullock BI, Rosendahl PP. Patophysiology. 2nd ed. London: Gienvew, Scott Foresman, 1988;25-37.
12. Keros P, Božičević D, Stipić I, Kelović Z. Sustav provodjenja boli. In: Okrugli stol o bolu. Zadar: Krka, 1982;10-9.
13. Kostović I, Judaš M. Temelji neuroznanosti. Zagreb: Medicinska naklada, 1997;7-21.
14. Rengachary Ss, Wilkins Rh. Principles of neurosurgery. Wolfe, 1994;2313-9.
15. Fields HL. Pain. New York: McGraw-Hill, 1987;13-28.
16. Wall PD, Melzack R. Textbook of pain. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994;25-39.