

Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli

A Phenomenon of Pain – Anatomy, Physiology, Types

LIVIA PULJAK, DAMIR SAPUNAR

Laboratorij za istraživanje boli,
Medicinski fakultet u Splitu, 21000 Split, Šoltanska 2

SAŽETAK Bol nije samo osjet koji putuje živcima do mozga, nego i emocionalno iskustvo. Informaciju o štetnom podražaju primaju periferni receptori koji se nazivaju nociceptori, a informacija dalje putuje perifernim živcima u spinalni ganglij, dorzalni rog kralježnične moždine te uzlaznim putovima u mozak. Centar za bol ne postoji, već se informacija o štetnom podražaju širi u brojne dijelove mozga. Kako će pojedinac doživjeti štetni podražaj ne ovisi samo o širenju i intenzitetu podražaja, već i o nizu psiholoških čimbenika. Zbog ozljede može doći do poremećaja funkcije na periferiji ili u dorzalnog rogu te do fenomena periferne i centralne senzitivacije, koji pridonose nastanku kronične boli. Iako bol ima zaštitnu funkciju, nije svaka vrsta boli korisna. Akutna ili nociceptivna bol ima tu zaštitnu ulogu te organizmu omogućuje zaštitu od štetnih podražaja. Naprotiv, kronična bol koja traje dugo nakon nestanka štetnog podražaja i neuropatska bol koja nastaje zbog ozljede ili bolesti živčanog sustava vrste su boli koje nemaju evolucijsku svrhu. Unatoč brojnim naprecima u razumijevanju neurobiologije boli mnoga pitanja o nastanku i terapiji boli, osobito kad je riječ o patološkim vrstama boli, ostaju otvorena.

KLJUČNE RIJEČI: bol, anatomija, fiziologija, nociceptori, senzitivacija, podjela boli

SUMMARY Pain is not only a sensory phenomenon, travelling from the periphery to the brain, but also an emotional experience. Peripheral receptors called nociceptors receive the information about harmful stimuli, and this information is further transmitted via peripheral nerves to the dorsal root ganglion, the dorsal horn of the spinal cord and to the brain via ascending pathways. There is no centre for pain but, the information about harmful stimuli reaches many parts of the brain. Therefore, the experience of pain does not only depend on the intensity of the harmful stimuli, but also on multiple psychological phenomena. Injury may induce changes of the neuronal function in the peripheral nervous system and in the dorsal horn, and consequently peripheral and central sensitization, contributing to the development of chronic pain. Even though pain is essentially a protective mechanism, not every type of pain is useful for the organism. Acute or nociceptive pain has this protective function, pointing out to the origin and type of harmful stimuli. On the other hand, chronic pain that lasts long after harmful stimuli have disappeared, and neuropathic pain caused by a lesion or a disease of the somatosensory system are pathological types of pain without any evolutionary purpose. Despite numerous advances in our understanding of the neurobiology of pain, there are many unresolved questions about pain and its development and therapy, especially when it comes to the pathological types of pain.

KEY WORDS: pain, anatomy, physiology, nociceptors, sensitization, types of pain

Bol



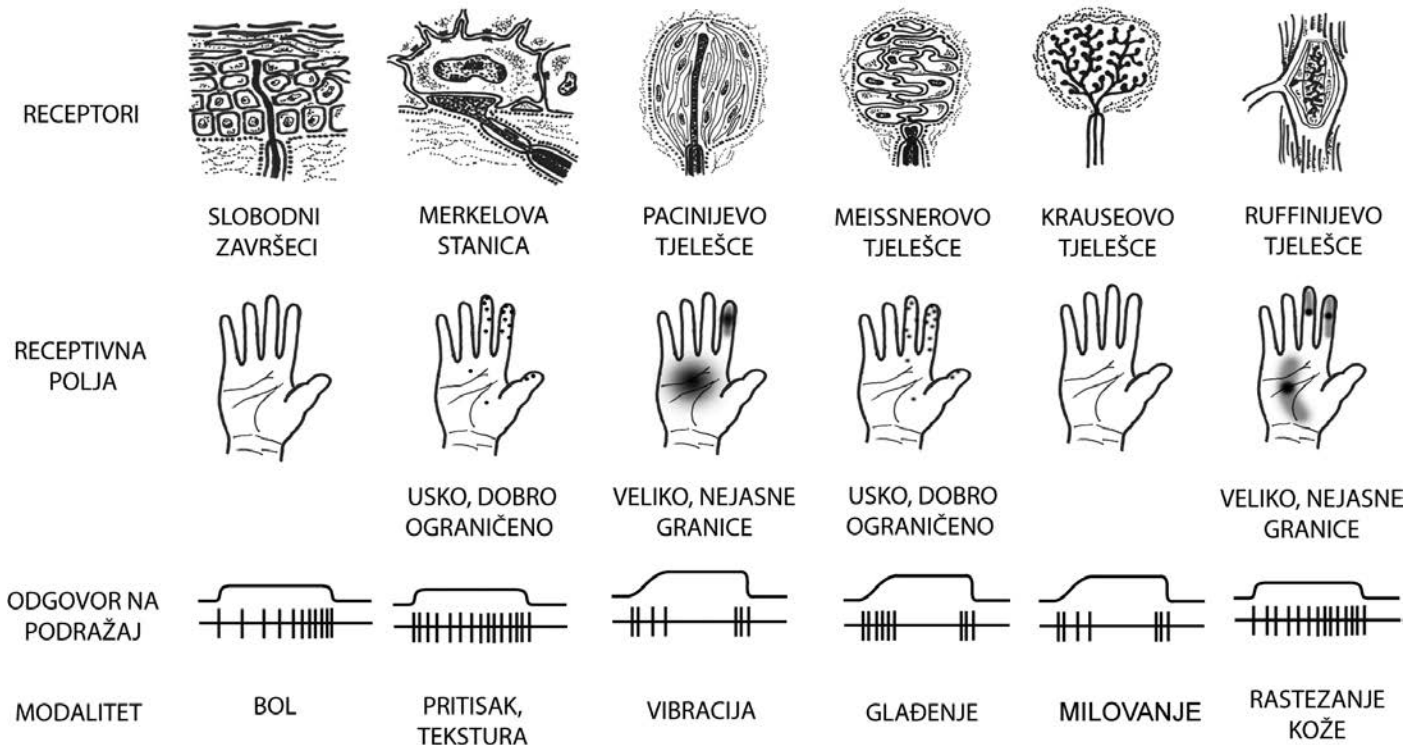
Iskustvo boli nastaje u mozgu kao krajnji rezultat složenog sustava obrade informacija s periferije. Uobičajeni opis osjetnog sustava započinje perifernim receptorima, nastavlja se nizom živaca i živčanih putova te konačno završava u mozgu (1). Međutim, podražaj perifernih receptora ne mora nužno uzrokovati bol. Ti su podražaji samo karakteristični obrasci živčanih signala koji tek nakon obrade mogu, ali i ne moraju, uzrokovati bolno iskustvo. Ulazak osjetnih informacija s periferije organizma nadziru, biraju i oblikuju čimbenici poput kulture, iskustva, straha, iščekivanja, tjeskobe i brojni drugi, što objašnjava činjenicu da ljudi

mogu različito reagirati na isti bolni podražaj (2). Ovakvo poimanje boli očituje se i iz definicije boli Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain – IASP*) prema kojoj je bol neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s trenutačnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede (3).

Anatomija i fiziologija boli

Što se događa kada opečemo prst ili se ubodemo iglom? Kakav se slijed događaja pokrene u živčanom sustavu? Prva reakcija živčanog sustava u tom slijedu jest pretvaranje jednog

SLIKA 1. Oblici kožnih receptora, njihova receptivna polja i karakteristični elektrofiziološki odgovori. Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)



oblika energije u drugi. Primjerice, toplinska energija ili mehanička energija deformacije kože pretvara se u električnu energiju, odnosno električne impulse živčanih stanica (4, 5).

Periferni receptori

Pretvorba energije obavlja se u različitim perifernim živčanim nastavcima smještenima u koži ili visceralnim strukturama koji su prepuni receptora prilagođenih reagiranju na određenu vrstu podražaja (slika 1.). Ti receptori nisu ništa drugo doli membranski proteini koji su stanična prva linija komunikacije s okolinom. Da bismo se uspješno nosili s opasnostima iz okoline, ključno je imati informaciju o toj opasnosti. Neki od tih receptora daju nam informacije o položaju našeg tijela, o okolini koja nas okružuje, a dio tih receptora daje nam informaciju o općemu stanju organizma (6). Upravo ta činjenica razlikuje osjet boli od pet klasičnih osjeta i svrstava ga u kategoriju osjeta poput žeđe, gladi i svih onih koji održavaju homeostazu (7). Kožni su receptori prva crta obrane u održavanju tjelesnog integriteta pojedinca. Riječ je o vrlo raznolikim skupinama proteina koji mogu reagirati nakon mehaničke deformacije ili nakon što se na njih veže neka tvar; neki pak reagiraju na promjene u naponu (skupina ionskih kanala ovisnih o naponu) (slika 2.) (6).

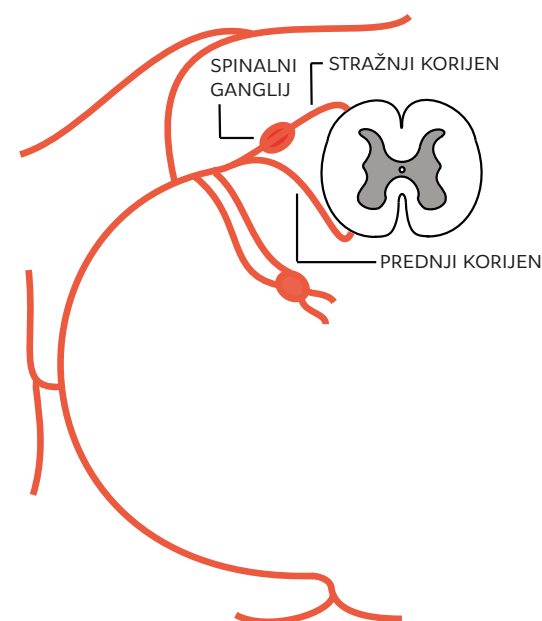
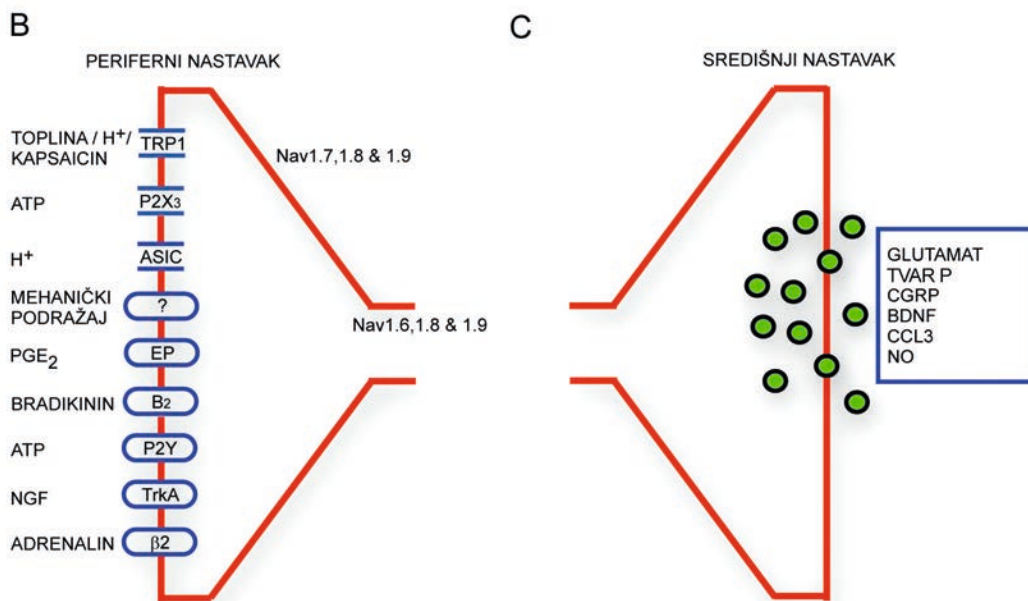
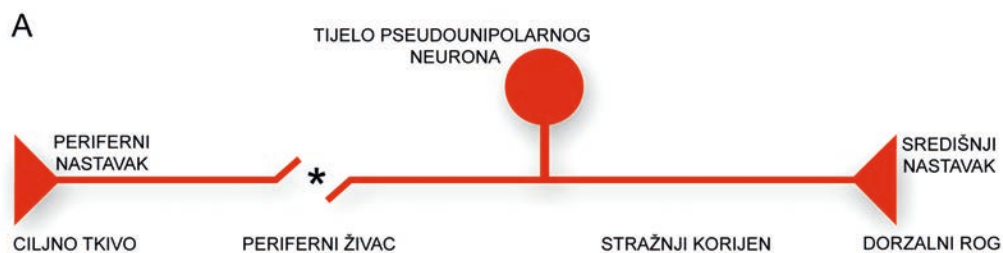
Nociceptori

Ključni receptori koji registriraju štetne podražaje iz okoline zovu se **nociceptori**. Oni omogućuju stanici da osjeti i prilagodi se okolini. Da bi mogli obavljati tu funkciju, nociceptori

moraju imati visoki prag i moraju reagirati samo na podražaje koji mogu izazvati oštećenje tkiva. Prag podražljivosti nociceptora pomalo zadire i u područja onih podražaja koji ne mogu oštetiti tkivo, tj. niži je od onoga koji može oštetiti tkivo (8).

Periferni živci

Primarna osjetna (aferentna) vlakna smještena u perifernim živcima glavni su put osjetnih informacija iz periferije prema kralježničnoj moždini (slika 3.). Ta vlakna inerviraju kožu i sve unutrašnje organe, uključujući i kost. Tijela osjetnih vlakana koja inerviraju glavu i tijelo smještena su u trigeminalnim i spinalnim ganglijima te se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine velikih svijetlo obojenih A-neurona i malih tamno obojenih B-neurona. Na temelju brzine provođenja akcijskog potencijala dijelimo ih na skupinu mijeliniziranih A ($A\alpha/\beta$ i $A\delta$) i nemijeliniziranih C-vlakana (10). Iako ne možemo reći da postoje vlakna i živčani putovi koji prenose samo bol, ipak govorimo o anatomski i funkcionalno specijaliziranim perifernim osjetnim neuronima – nociceptorima koji odgovaraju na jake štetne podražaje. Ti podražaji putuju u kralježničnu moždinu kao niz električnih signala duž C i $A\delta$ -vlakana smještenih u spinalnim ili određenim kranijalnim živcima. Ti signali putuju različitim vlaknima, različitim brzinama i frekvencijama. Kompresija živca blokira debela vlakna i bezbolne podražaje, dok gubitak boli nastupa posljednji. Lokalni anestetici najprije blokiraju tanka nemijelinizirana vlakna i osjet boli (5, 11).



SLIKA 3. Shematski prikaz ustroja perifernog živca, spinalnoga ganglija i stražnjih korjenova. Čovjek ima 31 par spinalnih živaca koji nastaju spajanjem stražnjeg osjetnog korijena s prednjim motornim korijenom u području intervertebralnog otvora. Obično se živac tada dijeli u prednju i stražnju granu. Područja inervacije (tj. receptivna područja) pojedinačnih spinalnih živaca nazivaju se dermatomima. Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)

SLIKA 2. Shematski prikaz a) osjetnog neurona i njegova b) perifernog i c) centralnog nastavka. Periferni nastavak sadržava brojne receptore koji registriiraju fizikalne i kemijske podražaje iz okoline. Informacija o tim podražajima širi se duž perifernog živca i dorzalnog korijena te na centralnom nastavku izaziva oslobađanje neurotransmitora. Oznaka * upućuje na činjenicu da akson može biti dug i više od jednog metra te da sadržava više od 99% ukupnoga staničnog materijala osjetnog neurona. Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)

Dorzalni rog

Impulsi koje prenose primarna aferentna vlakna putuju duž perifernih živaca, prolaze pokraj tijela neurona u spinalnim ganglijima i nastavljaju put duž dorzalnih korjenova. U konačnici završavaju u dorzalnome rogu kralježnične moždine na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima smještenima u nekoliko Rexedovih slojeva (10). Rexedovi slojevi (lamine) označuju deset citoarhitektonskih slojeva (I. – X.) sive tvari u kralježničnoj moždini. A δ -vlakna i C-vlakna nakon ulaska u kralježničnu moždinu granaju se na uzlaznu i silaznu granu (12, 13). Sva primarna aferentna vlakna koriste se glutamatom kao glavnim ekscitacijskim neurotransmitom. Oslobađanje glutamata aktivira postsinaptičke AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat) glutamatne receptore (14). Nakon prelaska sinaptičke pukotine signal prelazi na sljedeći neuron. Pritom nocicepcijska primarna aferentna vlakna izravno ili neizravno djeluju na tri glavne vrste neurona dorzalnog roga: 1. projekcijske sekundarne osjetne neurone, 2. ekscitacijske interneurone (koji prenose osjetne informacije na projekcijske neurone) i 3. inhibicijske interneurone (koji nadziru tijekom nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol) (10). Te grane uzlaze ili silaze kroz nekoliko segmenata kao dio Lissauerova trakta, a pritom njihove kolaterale ulaze u sivu tvar i sinaptički završavaju na neuronima dorzalnog roga u Rexedovim slojevima (10).

Za razliku od, primjerice, neurona vidnog puta koji su specijalizirani za prijenos samo jednog tipa podražaja, primarni osjetni neuroni mogu zabilježiti širok raspon podražaja od kemijskih do fizikalnih. Zbog toga svojstva osjetni neuroni sadržavaju golem broj molekula koje mogu prenijeti različite tipove osjeta, i to u različitim stupnjevima osjetljivosti (15).

Neuroni koji primaju i prenose ulazne osjetne podražaje dijele se na mehanoreceptore niskoga praga, specifične nociptivne neurone visokoga praga, multireceptivne ili WDR (engl. *Wide dynamic range*) neurone. Središnji nastavci u dorzalnom rogu ostvaruju do 1000 sinapsa raspoređenih duž nekoliko segmenata kralježnične moždine (10).

Teorija nadziranog ulaza

Na razini dorzalnog roga silazna vlakna koja proizvode enkefaline djeluju na presinaptičke i postsinaptičke stanice kako bi inhibirale prijenos podražaja u više centre. Na ovoj se razini zbivaju ključni mehanizmi *teorije nadziranog ulaza* Melzacka i Walla. Tu ulazna A β -vlakna perifernih živaca mogu mijenjati osjetljivost postsinaptičkih stanica na ulazne signale koji stižu C i A δ -vlaknima (slika 4.) (16, 17).

Periferna i centralna senzitivacija

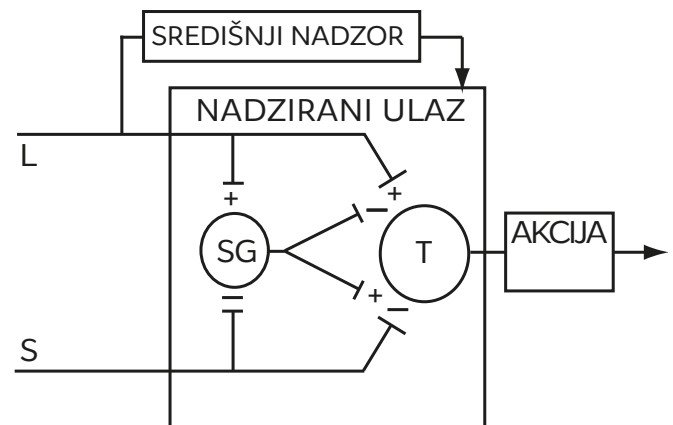
Promjena u funkciji perifernih receptora pod utjecajem tvari oslobođenih zbog ozljede naziva se perifernom senzitivacijom i zajedno s centralnom senzitivacijom dio je ključnih zbivanja u kroničnoj boli. Promjena se očituje u snižavanju praga podražljivosti za toplinske podražaje pa tako normalna sobna temperatura može izazvati osjet žareće boli. Centralna je senzitivacija porast podražljivosti neurona dorzalnog roga kralježnične moždine (18). Ona je jedna od važnijih značajki kronične boli. Dugotrajni bolni podražaji dovode do fizioloških, ali i do strukturnih promjena (19).

Genske promjene uzrokuju promjene u količini i tipu enzima i neuropeptida koji se proizvode u neuronima, što dovodi do dugotrajnih promjena u postsinaptičkim stanicama (20). Jedna je od promjena pojačano stvaranje živčanog čimbenika rasta (engl. *nerve growth factor*) koji se počinje proizvoditi u količinama dostatnim za poticanje promjena u načinu kako se ostvaruju međusobne veze između neurona dorzalnog roga (21). Ove strukturne promjene zasigurno su jedan od čimbenika koji može objasniti patološko širenje impulsa. Ulazna vlakna iz određenog područja inervacije mogu dobiti pristup neuronima koji u središnji živčani sustav (SŽS) nose informacije iz susjednih područja, uključujući i različite razine kralježnične moždine. Primjerice, nakon ozljede ishijadičnog živca najprije se primjećuje hiperalgezija u području kože koju inače opskrbljuje taj živac. Nakon nekoliko dana hiperalgezija se širi na susjedno područje pa čak i na područja koja inače inervira femoralni živac (22).

Nadzor nad dorzalnim rogom

Supraspinalni silazni sustavi kontrole boli mogu pojačati (facilitirati) ili smanjiti (inhibirati) osjet boli. Nažalost, o tim

SLIKA 4. Shematski prikaz teorije nadziranog ulaza. Vlakna ulaze u želatinoznu tvar (*substantia gelatinosa*) (SG) i prekapčavaju se na prvi neuron za prijenos podražaja u mozak (T). Inhibitorni utjecaj neurona želatinozne tvari na aferentne završetke pojačava se aktivnošću u L-vlaknima, a smanjuje se aktivnošću S-vlakana. Središnji kontrolni mehanizam prikazan je kao crta koja polazi od L-vlakna do središnjega kontrolnog mehanizma te se ponovno projicira u centar za nadzor ulaza. T-neuroni projiciraju se u više centre (+, ekscitacija; -, inhibicija). Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)



se sustavima zna mnogo manje nego o perifernim mehanizmima prijenosa podražaja (23). Inhibicija boli nuždan je evolucijski mehanizam važan u trenucima kada jedinka osjeća vitalnu ugroženost i kada je potrebna reakcija bijega. Ipak, budući da je temeljna uloga boli zaštita ozlijeđenog dijela, mozak mora odrediti što je u određenom trenutku važnije, ignoriranje ozljede i bijeg ili obratno (24). Stoga ne začuđuje postojanje mehanizama koji mogu usmjeriti pozornost na bol ili odvratiti pozornost od ozljede i boli (25). Terapija kronične boli elektrostimulacijom kralježnične moždine upravo pokušava iskoristiti ove silazne inhibitorne putove (26, 27).

Uzlazni putovi

Informacije o ozljedi stižu u mozak brojnim uzlaznim putovima koji se razlikuju po polazištima, organizaciji i ciljnim područjima velikog mozga. Ti uzlazni putovi završavaju u kori velikog mozga nakon jedne ili nekoliko usputnih stanica, tj. istodobno postoje brojne monosinaptičke i polisinaptičke veze kralježnične moždine i supraspinalnih struktura (28).

Cijeli je mozak centar za bol

Bolni podražaji izazivaju funkcionalnu aktivaciju moždane kore, ali električna stimulacija ovih područja ne izaziva bol. Isto tako, oštećenja moždane kore ne uklanjaju osjećaj boli. Iako moždana kora može pridonijeti modulaciji boli, planiranju bijega i učenju, neuralna aktivnost koja pridonosi stvarnom iskustvu boli vjerojatno se događa supkortikalno (29, 30).

Snimanja mozga životinja s pomoću mikroelektroda i neinvazivne metode oslikavanja mozga u ljudi pokazuju da se velik broj moždanih regija aktivira nakon bolnih podražaja na koži i

u unutarnjim organima (29, 30). Ove strukture uključuju dijelove mozga koji se smatraju glavnim dijelom somatosenzornih procesa, kao što su talamična ventralna posterolateralna (VPL) i ventralna posteromedijalna (VPM) jezgra te primarna (S1) i sekundarna (S2) osjetna kora, a i neke druge dijelove mozga kao što su kora malog mozga i *corpus striatum* (31). Najrobusnija i najpouzdanija aktivacija mozga ne događa se ni u S1 ni u S2, nego u limbičnom dijelu kore, uključujući prednju, cingularnu koru (ACC) i stražnju, inzularnu koru (29). Zanimljivo je da se izravnom električnom stimulacijom ovih dijelova mozga gotovo nikada ne izaziva osjećaj boli u ispitanika. Isto vrijedi i za istraživanja koja su provedena transkranijalnom magnetskom stimulacijom (32).

O složenosti osjeta boli govore i različiti disocijativni sindromi za koje je karakteristično razdvajanje normalne percepcije boli i prikladne emocionalne reakcije. Jedan od takvih abnormalnih bolnih fenomena koji pokazuju da se osjetni i afektivni dijelovi bolnog iskustva mogu razdvojiti jest asimbolija boli, stanje u kojem se bol percipira, ali ne uzrokuje patnju, odnosno negativnu osjećajnu reakciju (33–35).

Činjenica da nije moguće identificirati područje mozga u kojem nastaje iskustvo boli svjedoči o iznimnoj evolucijskoj vrijednosti boli.

Nedavno su lokalne morfološke promjene opisane u područjima mozga za koja je poznato da sudjeluju u prijenosu informacije o boli kod pacijenata koji pate od različitih kroničnih boli, uključujući fantomsku bol, kroničnu križobolju, sindrom iritabilnog crijeva, fibromialgiju i dvije vrste čestih glavobolja. Te su promjene bile različite za svaki bolni sindrom, ali su se preklapale u cingularnoj kori, orbitofrontalnoj kori, inzuli i dorzalnom ponsu. Te regije djeluju kao multiintegrativne strukture tijekom iskustva i iščekivanja boli. Iz toga bi se moglo zaključiti da pacijenti koji pate od kronične boli dijele moždane strukture uključene u regulaciju boli pa se postavlja pitanje jesu li te promjene uzrok ili posljedica kronične boli (36). Neuroplastične promjene zabilježene u mozgu osoba koje pate od kronične boli primjer su maladaptivne neuroplastičnosti (37).

Podjela boli

Bol možemo klasificirati na razne načine: kao perifernu koja zahvaća, primjerice, mišiće i tetive ili kao centralnu koja je ponajprije rezultat primarne lezije ili disfunkcije središnjega živčanog sustava. Drugim načinom klasifikacije razlikujemo normalno i patološko funkcioniranje živaca (38). Fiziološka reakcija organizma na ozljedu podrazumijeva nocicepcijsku bol (lat. *nocere* – ozlijediti) ili bol u trenutku ozljede te akutnu bol koja se pojavljuje nakon ozljede ili upale (9). Akutna (fiziološka) bol traje kratko i obuhvaća razdoblje cijeljenja. Ima jasnu adaptivno-zaštitnu funkciju na način da ozlijeđeno ili upalno područje i okolno tkivo učini preosjetljivim na sve vrste podražaja i izbjegne bilo kakav vanjski utjecaj. Klinički gledano, akutna se bol očituje kao odgovor na traumu ili upalu i tipična je za poslijeoperacijska

stanja. Budući da ima reparativnu ulogu, postavlja se pitanje je li klinički ispravno potpuno eliminirati takvu bol ili je dovoljno dovesti je do razine na kojoj više nije problem za pacijenta, uz još sačuvanu zaštitnu ulogu (16). S druge strane, mogu se naći i preporuke po kojima agresivno liječenje može smanjiti prelazak akutne boli u kroničnu (39), pri čemu se ne radi samo o agresivnom liječenju boli, već i o agresivnom liječenju osnovne bolesti koja može imati različitu etiologiju (40, 41).

Kronična bol traje i nakon procesa cijeljenja, a rezultat je trajnoga patološkog poremećaja. Slično kroničnoj upali, može postojati neovisno o stanju koje je bol iniciralo (42). Kronična bol može biti spontana ili provocirana. Spontana se bol događa u mnogim stanjima kronične boli, ali djelomično i zaslugom sindroma denervacije, gdje je osjetilni put između periferije i središnjega živčanog sustava narušen (primjeri su *anaesthesia dolorosa*, fantomska bol, avulzije brahijalnog pleksusa i slično) (43). Provocirana je bol potaknuta perifernim podražajem, ali odgovor je tipično preuveličan po amplitudi i trajnosti (42). Osobita značajka kronične boli jest preosjetljivost na uobičajene bolne podražaje (fenomen hiperalgije), ali i bol nakon podražaja koji u uobičajenim okolnostima ne mogu uzrokovati osjet boli (fenomen alodinije). Tako bolesnici s kauzalgijom, postherpetičnom ili trigeminalnom neuralgijom mogu iskusiti iznimnu bol kao odgovor na najlaganiji dodir kože (44).

Neuropatska je bol oblik kronične boli koji nastaje kao posljedica strukturnih i fizioloških prilagodbi somatosenzornog dijela živčanog sustava nakon periferne ili centralne ozljede. Primjeri su takve boli: postherpetična neuralgija, bol udova u dijabetičara, fantomska bol, ishialgija i brojni drugi. Neuropatska je bol uglavnom žarećeg karaktera, paroksizmalna, probadajuća i poput strujnog udara. Nažalost, teško se liječi, a djelomično olakšanje mogu pružiti neki antikonvulzivni lijekovi, triciklički antidepressivi, antiaritmici i lokalni anestetici. Neuropatska bol reagira na opioide, ali u manjoj mjeri nego upalna bol (45, 46).

Upalna bol prati i akutnu i kroničnu bol. Odnosi se na spontanu bol i preosjetljivost u tkivima zahvaćenima upalom. Kako svaku ozljedu prati upalna reakcija, nije moguće razdvojiti akutnu bol od upalne komponente. Upalna bol dobro reagira na nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAID) te na opijate (38). Predložen je i novi pristup boli, od paradigme koja je bila gotovo isključivo empirijska na onu koja se temelji na stvarnim mehanizmima uključenima u patogenezu boli, odnosno patofiziologiju boli. Takav bi pristup promijenio način na koji se bol dijeli, a ono što se dosad temeljilo na bolesti, trajanju i anatomiji ubuduće bi se temeljilo na klasifikaciji ovisnoj o mehanizmu. Takva bi promjena utjecala na procjenu, dijagnozu i liječenje boli. Cilj je u budućnosti otkriti mehanizme koji su odgovorni za nastanak boli u pojedinog pacijenta i propisati ciljano liječenje, specifično za te mehanizme (47).

ZAKLJUČAK

René Descartes, francuski filozof, fizičar, matematičar i utemeljitelj analitičke geometrije, često se spominje u kontekstu boli jer je njegova teorija bila da se informacija o boli jednostavno i pravocrtno prenosi od ozlijeđenog tkiva do „centra za bol“ u mozgu. Njegova teorija dominirala je istra-

živanjem i terapijom boli sve donedavno, kad je otkriveno da brojni čimbenici utječu na prijenos informacije o štetnom podražaju od periferije do mozga, uključujući mehanizme koji se zbivaju u tkivima, kao i niz psiholoških čimbenika (48). Unatoč sve boljem razumijevanju neurobiologije boli još se mnogo toga ne zna kad je iskustvo boli u pitanju. Pred znanstvenicima je još mnogo posla na fenomenu boli.

LITERATURA

- Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ* 2001;65:1378–82.
- Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:195–204.
- IASP. International Association for the Study of Pain Taxonomy. Dostupno na: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698> Datum pristupa: 10.3.2014.
- Bishop B. Pain: its physiology and rationale for management. Part I. Neuroanatomical substrate of pain. *Phys Ther* 1980;60:13–20.
- Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. U: McMahon SB, Koltzenburg M, ur. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 3–34.
- Iggo A. Sensory receptors in the skin of mammals and their sensory functions. *Rev Neurol (Paris)* 1985;141:599–613.
- Ruoff GE. Assessing pain as the fifth vital sign. *Postgrad Med* 2002;112Suppl 1:4–7.
- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors – noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353–64.
- Jukic M, Majeric Kogler V, Fingler M. Bol – uzroci i liječenje. *Zagreb: Medicinska naklada*; 2011. 1–4 p.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:71–80.
- Wall PD. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J Physiol* 1967;188:403–23.
- Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: New ideas about nociceptors. *Neuron* 1998;20:629–32.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765–9.
- Perl ER. Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity. *Prog Brain Res* 1996;113:21–37.
- Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:1–30.
- Melzack R. Pain: past, present and future. *Can J Exp Psychol* 1993;47:615–29.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895–926.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2–15.
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26:696–705.
- Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci* 1993;16:353–9.
- Gottrup H, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The relationship between sensory thresholds and mechanical hyperalgesia in nerve injury. *Pain* 1998;75:321–9.
- Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 1979;179:61–8.
- Kavaliers M. Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain Res Bull* 1988;21:923–31.
- Dowman R. Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. *Psychophysiology* 2001;38:451–64.
- Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997;28:633–8.
- Bennett GJ, Mayer DJ. Inhibition of spinal cord interneurons by narcotic microinjection and focal electrical stimulation in the periaqueductal central gray matter. *Brain Res* 1979;172:243–57.
- Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999;353:1610–5.
- Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 2001;86:402–11.

30. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105–11.
31. Rainville P, Bushnell MC, Duncan GH. Representation of acute and persistent pain in the human CNS: potential implications for chemical intolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:130–41.
32. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463–84.
33. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:41–9.
34. Masson C, Koskas P, Cambier J, Masson M. Left pseudothalamic cortical syndrome and pain asymbolia. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:668–70.
35. Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF i sur. Roles of the insular cortex in the modulation of pain: insights from brain lesions. *J Neurosci* 2009;29:2684–94.
36. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137:7–15.
37. Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:515–23.
38. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 2010;120:3742–4.
39. Pappagallo M. Aggressive pharmacologic treatment of pain. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:193–213.
40. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G i sur. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol* 2006;12:6203–6.
41. Lee J, Nandi P. Early aggressive treatment improves prognosis in complex regional pain syndrome. *Practitioner* 2011;255:23–6.
42. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999;353:1607–9.
43. Andy OJ. A brainstem “mini-discharge” syndrome (anesthesia dolorosa). *Pavlov J Biol Sci* 1987;22:132–44.
44. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002;25:319–25.
45. Attal N. Therapeutic advances in pharmaceutical treatment of neuropathic pain. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:930–7.
46. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC i sur. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524–34.
47. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999;S141–7.
48. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;Suppl 6:S121–6.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Livia Puljak
Laboratorij za istraživanje boli
Medicinski fakultet u Splitu
Šoltanska 2, 21000 Split
e-pošta: livia.puljak@mefst.hr
Tel.: 021-557-807

PRIMLJENO/RECEIVED:

31. 10. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. 2. 2014.

