

# ETIOLOGIJA I PATOGENEZA BOLI U REUMATSKIM BOLESTIMA

## ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PAIN IN RHEUMATIC DISEASES

Melanie-Ivana Čulo, Jadranka Morović-Vergles

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Melanie-Ivana Čulo, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

e-mail: melanie\_culo@yahoo.com

Primljeno: 9. rujna 2016.

Prihvaćeno: 16. rujna 2016.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatske bolesti – patofiziologija; Bol – etiologija, klasifikacija, patofiziologija; Kronična bol – patofiziologija; Upala – patofiziologija; Nociceptori – fiziologija; Percepcija boli – fiziologija

**SAŽETAK.** Upalne reumatske bolesti karakterizira kronična upala s ozljedom tkiva i nakupljanjem upalnih stanica. Pri oštećenju i upali sintetiziraju se i otpuštaju brojne tvari (kao što su ioni vodika, adenzin trifosfat i bradikinin), koje mogu uzrokovati bol podražajem specijalnih vlakana osjetnoga živčanog sustava – nociceptora, ili mogu uzrokovati preosjetljivost nociceptora na sljedeće i blaže podražaje koji u običnim okolnostima ne uzrokuju bol (prostaglandin E2 i bradikinin). Akutna upala ima zaštitnu ulogu jer uzrokovanjem boli nastaje pošteno ponašanje i imobilizacija koja omogućuje cijeljenje. Međutim, ako upala traje dugo, nastaju funkcionalne, potom i strukturne promjene osjetnoga živčanog sustava u obliku periferne i centralne senzitivacije koje mogu uzrokovati kroničnu bol i patnju, a ozljeda koja je uzrokovala bol često više i nije prisutna. Navedeno je važno jer kronična bol uzrokuje fizičku onesposobljenost, brojne psihičke promjene, kao što su anksioznost i depresija, te utječe na kvalitetu života. Iz navedenoga je vidljiva važnost razumijevanja etiologije boli, liječenja akutne boli i upale, a ako bol potraje, razumijevanjem etiologije kronične boli možemo ju uspješnije liječiti i spriječiti nepotrebnu patnju bolesnika.

**KEYWORDS:** Rheumatic diseases – physiopathology; Pain – classification, etiology, physiopathology; Chronic pain – physiopathology; Inflammation – physiopathology; Nociceptors – physiology; Pain perception – physiology

**ABSTRACT.** Rheumatic diseases are chronic inflammatory disorders with ongoing inflammation that causes tissue damage. Inflammatory and damaged cells synthesize and release many different intracellular substances which can activate highly specialized subsets of primary sensory neurons called nociceptors. Some of these proinflammatory mediators directly activate the nociceptor terminal and produce pain (such as hydrogen ion, adenosine triphosphate, and bradykinin), and others sensitize the terminal so that it becomes hypersensitive to subsequent and non-noxious stimuli (such as prostaglandin E2 and bradykinin). Acute pain has a protective role since it induces behavior that promotes healing and recovery, such as immobilization which limits tissue damage. Chronic pain is unhelpful pain that tends to be out of proportion to the actual tissue damage and persists long after the tissues have healed, so that the pain becomes the problem rather than the tissues of origin. Chronic pain affects the physical and mental status and causes impairment of quality of life as well as work disability. For rheumatologists the assessment and treatment of pain is a very important integral part of patient care, and understanding the etiology and pathogenesis of pain is necessary to find adequate modalities of treatment to prevent suffering.

### Uvod

Upalne reumatske bolesti kronične su, sustavne bolesti koje nastaju kao posljedica kompleksne interakcije gena i okoliša, što dovodi do sloma imunostolerancije i nastanka upale u tkivima.<sup>1</sup> Većina reumatoloških bolesnika navodi bol kao čest i onesposobljavajući

simptom. Početak bolesti obično je postupan s dominantnim simptomima boli, ukočenosti i otekline zahvaćenih zglobova. I brojni drugi organi u bolesnika s reumatskim upalnim bolestima mogu biti zahvaćeni upalom (koža, oko, pluća, srce, krvne žile i živčani sustav) s posljedičnim razvojem vaskulitisa, episkleritisa, pleuritisa, perikarditisa, meningitisa, neuropatije te

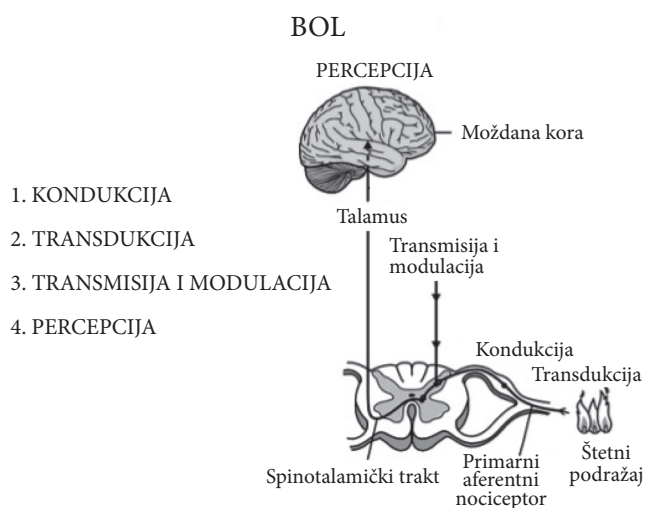
brojnih drugih manifestacija kod kojih je često bol važan simptom. Bol je neugodno osjetno i emotivno iskustvo povezano s postojećim oštećenjem tkiva ili opasnošću da će ono nastati.<sup>2,3</sup> Može se klasificirati na razne načine: prema trajanju, značenju, lokalizaciji, mehanizmu nastanka i uzrocima. Prema trajanju bol dijelimo na akutnu i kroničnu. Akutna bol zaštitni je mehanizam koji nam omogućuje život u okolišu s potencijalnim opasnostima jer nas upozorava na oštećenje tkiva ili mogućnost da će ono nastati<sup>4</sup> i omogućava njihovo svjesno izbjegavanje. Ima jasnu zaštitnu funkciju tako što ozlijeđeno ili upalno područje i okolno tkivo učini preosjetljivim na sve vrste podražaja te time izbjegne bilo kakav vanjski utjecaj.<sup>5</sup> Akutna bol traje kratko. Obuhvaća razdoblje cijeljenja, dok je kronična bol definirana kao ona koja traje nakon završetka procesa cijeljenja. O kroničnoj boli govorimo ako traje više od 3 do 6 mjeseci.<sup>6-8</sup> Kronična bol može prouzročiti stresni odgovor, produbiti upalu i uzrokovati dodatno oštećenje tkiva.<sup>9</sup> Prema navedenom, bol se može podijeliti u dvije kategorije: adaptacijsku (fiziološku) i maladaptacijsku (patološku). Adaptacijska bol štiti organizam od ozljede i promovira cijeljenje, dok je maladaptacijska posljedica oštećenja sustava osjeta boli i nema zaštitnu ulogu, već uzrokuje patnju. To se često događa u kroničnim upalnim stanjima. Bol utječe na kvalitetu života pojedinca, njegovu obitelj, radnu sredinu i društvo općenito jer ako je trajna, uzrokuje fizičku onesposobljenost, anksioznost, depresiju, nesanicu i druge tjelesne i psihičke promjene.

### Mehanizam nastanka boli

Mehanizam nastanka boli sastoji se od četiri fiziološka procesa: transdukcije, kondukcije, transmisije i percepcije osjeta boli.<sup>2,10</sup> Transdukcija je pretvaranje toplinskog, mehaničkog ili kemijskog podražaja receptora za bol (nociceptora) u akcijski potencijal. Kondukcija označava prijenos akcijskog potencijala od nociceptora kroz akson neurona za bol do njegova centralnog završetka koji se nalazi u stražnjim rogovima kralježnične moždine. Transmisija je sinaptičko provođenje i modulacija osjeta boli s jednog neurona na drugi, a percepcija označava spoznaju boli u somatosenzornoj kori velikog mozga (slika 1.).

Osjet boli započinje na periferiji živčanog sustava. Nociceptori su slobodni periferni završeci aferentnih mijeliniziranih A $\delta$  i nemijeliniziranih C-živčanih vlakana osjetnih živaca. Oni putem receptora zamjećuju štetne mehaničke, termalne i/ili kemijske podražaje. Imaju funkciju kationskih kanala koji se otvaraju nakon podražaja i depolarizacijom neurona stvaraju akcijske potencijale koji se šire prenoseći informaciju u središnji živčani sustav.

Nociceptori mogu biti unimodalni i polimodalni. Unimodalni registriraju samo jednu vrstu podražaja,



SLIKA 1. Mehanizam nastanka boli  
FIGURE 1 Pathogenesis of pain

primjerice toplinu, a polimodalni više različitih vrsta podražaja. Visok im je prag podražaja pa se aktiviraju kada je jakost podražaja dovoljno velika da uzrokuje oštećenje tkiva.<sup>2,11</sup> Mijelinizirana A $\delta$ -vlakna su nociceptori karaktera brzog provođenja i odgovorni su za prvu, oštru i dobro lokaliziranu bol. A $\beta$ -vlakna provode neškodljive podražaje dodira, laganog pritiska i vibracije s nociceptora niskog praga podražaja. Nemijelinizirana C-vlakna tvore većinu perifernih nociceptora, sporo provode signal i odgovorna su za osjet odgođene i dugotrajnije boli, „tupog“ karaktera. Podražaj se aferentnim krakom živca prenosi do centralnog završetka u stražnjim rogovima kralježnične moždine, odnosno u gangliju n. trigeminusa ako se radi o kranijalnim živcima (kondukcija). Dalje se bolni podražaj širi preko spinalnolamičkog trakta koji čine sekundarni osjetni neuroni stražnjih rogova kralježnične moždine sve do talamusa. Podražaj se može prenositi izravnim monosinaptičkim prijenosom ili preko interneurona koji mogu modulirati osjet boli svojim ekscitacijskim ili inhibicijskim učinkom.<sup>2,4</sup> Neuroni iz talamusa projiciraju se potom u somatosenzornu regiju velikog mozga. Prijenos podražaja sekundarnim neuronima do senzomotornog korteksa naziva se transmisija. Taj je sustav odgovoran za percepciju brze i dobro lokalizirane boli. Međutim, postoje i ogranci za hipotalamus, limbički sustav i druge dijelove mozga<sup>12</sup> pa je percepcija ukupne boli posljedica međudjelovanja brojnih dijelova velikog i malog mozga, tako da je bol usko povezana sa stresom, osjećajima i pamćenjem.

Zbog navedenoga bolne osjete često prate brojne tjelesne i psihičke reakcije, primjerice, promjene krvnog tlaka, pulsa, disanja, znojenje, osjećaj strepnje, tjeskobe, mučnina i povraćanje pa dugotrajno odašiljanje bolnih signala u kroničnim bolestima može uzrokovati promjene reaktivnosti organizma, psihičke promjene

poput depresije te utjecati i na mijenjanje društvenih odnosa.

Nadalje, percepcija boli može biti modulirana različitim ekscitacijskim i inhibicijskim mehanizmima. Osjet boli može biti potisnut drugim neškodljivim podražajima kao što su osjet dodira, blaga toplina i vibracija putem A $\beta$ -vlakana čime se objašnjava analgetičko djelovanje akupunkture i podražajnih električnih struja.<sup>13,14</sup>

Silazni noradrenergični i serotoninergični putovi potiskuju osjet boli aktivacijom inhibitornih interneurona u kralježničnoj moždini, što može biti od neprocjenjive važnosti u životno opasnim situacijama.

I endogeni opiodi potiskuju osjet boli na svim razinama perifernog i središnjega živčanog sustava sintezom  $\beta$ -endorfina i enkefalina. Sinteza endorfina u leukocitima dio je nadzora osjeta boli u upalnim reakcijama. Pojačanje osjeta boli može nastati smanjenjem inhibicijskih mehanizama ili pojavom periferne i centralne senzitivacije koja se očituje promjenom gustoće i aktivnosti receptora i praga osjetljivosti nociceptora procesima translacije i transkripcije. Endogeni opijati mogu znatno mijenjati percepciju boli i važni su u patogenezi kronične boli.

### Patogeneza boli

S obzirom na mehanizam nastanka, razlikujemo četiri skupine boli. To su: nociceptivna, upalna (neuroplastična) bol s posljedičnim povećanjem osjetljivosti sustava za bol, neuropatska koja je posljedica oštećenja živčanog sustava i funkcionalna gdje je poremećena obrada osjeta boli.<sup>2</sup>

Nociceptivna bol je adaptivna (prilagodbeno). Nastaje podražajem nociceptora algogenim čimbenicima – mehaničkom silom, toplinom, hladnoćom ili kemijskim agensima bez popratnog oštećenja tkiva. To je obično upozoravajuća, trenutačna bol povezana s refleksom izbjegavanja.

Upalna bol nastaje ako algogeni čimbenici uzrokuju ozljedu i upalu tkiva. Ubraja se u adaptivnu bol jer uzrokuje imobilizaciju oštećenog područja i posljedično omogućuje cijeljenje i smirivanje upale. U kroničnim je upalnim reumatskim bolestima oštećenje tkiva posljedica trajne, endogene upale. Ozljeda i upala tkiva uzrokuju promjene u kemijskom okruženju nociceptora. Oštećene stanice oslobađaju ione kalija, vodika i adenozin trifosfata (ATP), a upalne stanice sintetiziraju i luče brojne citokine, kemokine, bradikinin, prostaglandine, enzim ciklooksigenazu i čimbenike rasta.<sup>15,16</sup>

Navedene tvari direktno mogu aktivirati nociceptore i uzrokovati bol kao što to rade molekule ATP-a i ioni vodika<sup>11</sup> ili u slučaju prostaglandina E2 (PGE2) sniziti prag podražaja nociceptora koji postaju hipersenzitivni.

Pojedine tvari kao, primjerice, bradikinin mogu djelovati i kao nociceptorski aktivatori i senzibilizatori.<sup>17</sup>

U reumatskim bolestima kronična upala trajno podupire stvaranje navedenih supstancija koje potom uzrokuju bol direktnim podražajem nociceptora ili povećavaju njihovu senzibilnost na druge podražaje koji u normalnim okolnostima ne izazivaju osjet boli, a aktiviraju se i tihi nociceptori. Takvi senzibilizirani receptori dodatno potiču upalu (neuroplastičnost) vlastitom sintezom i otpuštanjem citokina s proupalnim djelovanjem kao što su tvar P i živčani čimbenik rasta (NGF, od engl. *Neural growth factor*) čime dodatno pojačavaju osjet boli, stvaraju „zatvoreni krug“ i dodaju neurogenu sastavnicu upale koja ima i patogenetsku ulogu u nastanku kronične boli i kompleksnih regionalnih bolnih sindroma. Bolesnici s ankilozantnim spondilitisom, psorijatičnim artritismom i osteoartritismom imaju viši prag boli u usporedbi s bolesnicima s reumatoidnim artritismom (RA), što podupire koncept trajne upale i jače percepcije boli u RA zbog hipersenzibilizacije kao posljedice upale. Nasuprot navedenom endogeni opiodi vezanjem na receptore na nociceptorima uzrokuju analgetski učinak.

S obzirom na patogenezu, upalna bol dobro reagira na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAR) te na opijate.<sup>18,19</sup>

Neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja živčanog sustava. Ubraja se u dugotrajnu, maladaptivnu bol jer nema ulogu u obrani organizma i zacjeljivanju. Ozljeda živca potiče upalnu reakciju, dolazi do nakupljanja makrofaga i drugih upalnih stanica koje luče brojne citokine, poput čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) i NGF-a, koji potiču aktivnost oštećenih, ali i neoštećenih neurona. Zamijećeno je da proksimalni dio oštećenog, ali i okolni zdravi neuroni, pod utjecajem citokina počinju eksprimirati nociceptore i ionske kanale uzduž živčanih vlakana koji se potom spontano aktiviraju bez perifernog osjetnog podražaja, uzrokujući osjet boli.

Također nakon ozljede nastaju sekundarno strukturne i funkcionalne promjene središnjega živčanog sustava. U stražnjim rogovima kralježnične moždine dolazi do pojačanog nakupljanja glija-stanica. One luče brojne citokine, poput TNF- $\alpha$  koji poticanjem sinteze ionskih kanala i receptora u sekundarnim neuronima uzrokuje senzitivaciju, i potiču apoptozu inhibicijskih neurona te tako uzrokuju gubitak inhibicije osjeta boli.<sup>20</sup> Nadalje, razvija se komunikacija osjetnih neurona niskog praga osjetljivosti (A $\beta$ -vlakana) i sekundarnih neurona sustava za bol, što uzrokuje osjet boli podražajima koji normalno ne izazivaju bol (primjerice, vibracija i lagani dodir percipiraju se kao bol).

U bolesnika s autoimunskim bolestima kao što su RA i vaskulitisi nerijetko se razvijaju neurološke manifestacije bolesti, poput distalnih senzornih ili kombini-

ranih senzomotoričnih polineuropatija kao posljedice ozljede perifernih živaca zbog vaskulopatije i vaskulitisa.<sup>21,22</sup> Zbog prije navedenih funkcionalnih i strukturnih promjena bol uzrokovana oštećenjem zaostaje i nakon prestanka upale. Osim u upalnim reumatskim bolestima ovo je zamijećeno i u dijabetičkoj neuropatiji, neuralgiji trigeminusa i talamičnome bolnom sindromu.

Neuropatska bol reagira na opioide, ali u manjoj mjeri nego upalna bol, teško se liječi, a djelomično olakšanje može pružiti primjena antikonvulzivnih lijekova, tricikličkih antidepresiva, antiaritmika i lokalnih anestetika. Poznato je da neuropatska bol može biti podupirana simpatikusom i biti povezana s autonomnom disfunkcijom živčanog sustava. Primjer je kompleksni regionalni bolni sindrom 1 i 2.<sup>23,24</sup>

Četvrti je tip funkcionalna bol. Danas se smatra da se radi o centralnoj neuropatskoj boli koju karakterizira kronična difuzna bol u različitim regijama tijela kao što je to zamijećeno u fibromialgiji. Obično nema organskih, strukturnih promjena organa.

### Mehanizmi nastanka kronične boli

Mnogobrojni su mehanizmi koji uzrokuju perzistentnu, kroničnu bol. Tu ubrajamo već spomenutu senzitivizaciju sustava za bol koja može, s obzirom na mjesto djelovanja, biti periferna ili centralna. Također razlikujemo ranu, brzu i kratkotrajnu senzitivizaciju od kasne, spore i dugotrajne. Prelazak iz kratkotrajne u dugotrajnu senzitivizaciju označava prelazak akutne boli u kroničnu koju karakterizira prisutnost boli iako više nema uzročnika. Rana periferna senzitivizacija povezana je s akutnom upalom. Potiču je već spomenute tvari, između ostalih PGE<sub>2</sub>, koje snižavaju prag podražaja nociceptora fosforilacijom već postojećih ionskih kanala i receptora (translacijske promjene). Na taj način nociceptori mogu biti aktivirani blažim podražajima koji inače nisu štetni.<sup>25</sup>

Kasna periferna senzitivizacija posljedica je povećane transkripcije gena. Već spomenuti proupalni citokini, TNF- $\alpha$  i NGF, potiču transkripciju gena u jezgrama pa se sintetizira veći broj novih receptora i ionskih kanala koji tako snižavaju prag podražaja senzornog živca.

U centralnoj senzitivizaciji amplificira se sinaptički transfer od nociceptora do stražnjih rogov kralježnične moždine.<sup>15</sup> Rana centralna senzitivizacija u stražnjim rogovima kralježnične moždine započinje pojačanim podraživanjem nociceptora, što uzrokuje povećanu učestalost i duljinu akcijskih potencijala. Kasnu centralnu senzitivizaciju uzrokuje dugotrajno podraživanje nociceptora s povećanim otpuštanjem TNF- $\alpha$  i NGF-a na centralnim završecima nociceptora. NGF potiče transkripciju receptora i ionskih kanala u sekundarnim neuronima koji sudjeluju u sustavu boli<sup>26,27</sup> te se snižava prag podražaja sekundarnih neurona,<sup>25</sup> stvarajući se komunikacije između A $\beta$ -vlakana i sekundarnih neurona,<sup>28</sup> nakupljaju se glija-stanice koje luče TNF- $\alpha$  i druge citokine čime podupiru upalu,<sup>29</sup> potiču transkripcijske promjene i apoptozu inhibicijskih neurona uz pretjerani osjet boli.

### Zaključak

U kroničnim upalnim reumatskim bolestima kao što je RA, autoimunski proces uzrokuje i podupire kroničnu endogenu upalu i posljedično oštećenje tkiva. Zbog upale i ozljede tkiva sintetiziraju se i oslobađaju brojne tvari koje direktnim podražajem nociceptora uzrokuju bol i/ili olakšavaju nastajanje boli hipersenzibilizacijom nociceptora na postojeće bolne podražaje i one koji nisu škodljivi. Također, zbog upale dolazi do funkcionalnih, a potom i strukturnih promjena sastavnica sustava za bol, prvotno u obliku rane periferne i centralne senzitivizacije. Posljedica su translacijskih promjena što dovode do hipersenzibilnosti sustava za bol koja je u ranoj i akutnoj fazi ozljede i upale korisna jer omogućuje poštedu ozlijeđenog mjesta i pridonosi cijeljenju. Iako bol ima zaštitnu funkciju, nije svaka vrsta boli korisna. Ako upala potraje, dolazi do kasne i kronične senzibilizacije koja se očituje transkripcijskim promjenama, što također dovodi do hipersenzibilizacije sustava za bol (memorije boli). Navedeno je bitno radi adekvatnog liječenja upalnih reumatskih bolesti da bi se spriječila kasna senzibilizacija i nastanak kronične boli. Bol može biti i posljedica samog oštećenja osjetnoga živčanog sustava, što također rezultira osjetom boli koji nije svrhovit i nema zaštitnu ulogu. Često perzistira nakon prestanka ozljede i teško se liječi za razliku od upalne boli koja dobro reagira na NSAR i opioidne analgetike<sup>30</sup> pa moramo posegnuti za lijekovima drugog mehanizma djelovanja. Konačno valja naglasiti da na percepciju boli u pojedince utječu i stavovi izgrađena odgojem, životnim iskustvom, kulturološkim okruženjem, obiteljskim i društvenim prilikama.

Cilj je u budućnosti otkriti mehanizme koji su odgovorni za nastanak boli u svakoga pojedinog bolesnika i primijeniti individualno liječenje koje će biti prilagođeno uzroku boli te uključivati nekoliko modaliteta liječenja koji osim farmakoterapije uključuju i intervencijske postupke, fizikalne metode liječenja i psihoterapiju.

IZJAVA AUTORÂ O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljaju da nemaju sukob interesa.

### LITERATURA

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001; 358:903–11.
2. Gamulin S, Marušić M i sur. *Patofiziologija*. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.

3. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. 2. izd. Seattle: IASP Press; 1994.
4. Woolf CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med.* 2004;104:441–51.
5. Coda BA, Bonica JJ. General considerations of acute pain. U: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR (ur.). *Bonica's Management of Pain.* 3. izd. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. str. 222.
6. Hardt J, Jacobsen C, Goldberg J i sur. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain Med.* 2008;9:803–12.
7. Kennedy J, Roll JM, Schraudner T i sur. Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: new data from the 2010 national health interview survey. *J Pain.* 2014;15:979–84.
8. Brookoff D. Chronic pain: 1. A new disease? *Hosp Pract (1995).* 2000;35:45–52.
9. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet.* 1999;353:1607–9.
10. Dzau VJ, Pizzo PA. Relieving pain in America: insights from an Institute of Medicine committee. *JAMA.* 2014;312:1507–8.
11. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:835–56.
12. Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol.* 2001;86:402–11.
13. 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.
14. 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.
15. Waldmann R. Proton-gated cation channels-neuronal acid sensors in the central and peripheral nervous system. *Adv Exp Med Biol.* 2001;502:293–304.
16. Binshtok AM, Wang H, Zimmermann K i sur. Nociceptors are interleukin-1beta sensors. *J Neurosci.* 2008;28:14062–73.
17. Levine JD, Reichling DB. Peripheral mechanisms of inflammatory pain. U: Wall PD, Melzack R (ur.). *Textbook of Pain.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. str. 59.
18. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest.* 2010;120:3742–4.
19. Morović-Vergles J, Gamulin S. Anti-TNF $\alpha$  therapy and control of chronic pain in ankylosing spondylitis. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(5):e9–11.
20. Wiesler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and pathological pain. *Neurochem Internat.* 2004;45:389–95.
21. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10:23–36.
22. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain.* 1999;Suppl 6:S141.
23. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92:147–57.
24. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S i sur. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain.* 1995;63:127–33.
25. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature.* 1996;384:360–4.
26. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000;288:1765–9.
27. 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.
28. Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I i sur. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:9385–90.
29. Ji RR, Befort K, Brenner GJ, Woolf CJ. ERK MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci.* 2002;22:478–85.
30. Pergolizzi J, Alegre C, Blake D i sur. Current considerations for the treatment of severe chronic pain: the potential for tapentadol. *Pain Pract.* 2012;12(4):290–306.