

# Neurofiziologija boli u kirurških pacijenata



O. Smolec\*, P. Uglešić, M. Pećin, B. Toholj, B. Radišić, M. Dobranić, K. Iljevska, Ž. Milošević, A. Manojlović i M. Lipar

## Sažetak

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) definicija boli glasi: „Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano uz stvarnu ili moguću ozljedu tkiva ili opisom u smislu te ozljede“. Bolni podražaj može se podijeliti prema duljini trajanja na akutnu i kroničnu bol; prema mehanizmu nastanka na organsku i psihogenu, prema uzroku na nocicepcijsku i neuropatsku bol, prema mjestu nastanka na viscelarnu i parijetalnu te prema općem uzroku na benignu i malignu. Bolni put se na osnovi anatomije i neurofiziologije sastoji od četiri procesa, a to su podražaj (transdukcija), kondukcija, prijenos (transmisija), percepcija osjeta

boli. Neurotransmiteri 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-aminomaslačna kiselina (GABA) u SŽS-u. Nociceptivni bihevioralni odgovori koji se promatraju u životinja mogu biti refleksni (povlačenje), dobrovoljni i kronično bolni. Dva glavna alata korištena za procjenu boli u životinja su sustavi bodovanja boli i algeziometri.

**Ključne riječi:** neurofiziologija, bol, modeli boli, klinička praksa

## Uvod

Rad ima za cilj pojasniti osnove fiziologije i neurofiziologije te neverbalne postupke životinja kojima nam daju do znanja da se nalaze u bolnom stanju, a koje mi kao veterinari moramo znati prepoznati i pacijentima pružiti pomoć koju njihovo stanje u datom trenutku zahtijeva. Zadnjih nekoliko desetljeća

znatno se povećalo razumijevanje temelja fiziologije boli.

Službenu definiciju boli izdalo je Međunarodno udruženje za proučavanje boli (IASP) i glasi: „Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano uz stvarnu ili moguću ozljedu tkiva ili opis u smislu te ozljede.“ Iako nije

Dr. sc. Ozren SMOLEC\*, dr. med. vet., izvanredni profesor, (dopisni autor, e-mail: osmolec@vef.hr), Paula UGLEŠIĆ, studentica, dr. sc. Marko PEĆIN, dr. med. vet., docent, Ana MANOJLOVIĆ, dr. med. vet., dr. sc. Marija LIPAR, dr. med. vet., viša stručna suradnica, znanstvena savjetnica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; Marijan DOBRANIĆ, dr. med., KB Merkur, Zagreb, Hrvatska; dr. sc. Bojan TOHOLJ, dr. med. vet., izvanredni profesor, Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet Sveučilišta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija; dr. sc. Ksenija ILJEVSKA, dr. med. vet., izvanredna profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Skopju, Skopje, Sjeverna Makedonija; Živko MILOŠEVIĆ, dr. med., KBC Sestre Milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

ustvrđeno jesu li životinje i ljudi iskusili isti osjećaj, pretpostavlja se da bol kod životinja služi istoj svrsi kao i ljudska bol. Ako to prihvatimo kao činjenicu, to nam omogućuje lakše definiranje boli u životinja. Glavni problem procjenjivanja boli je taj što je ona sama po sebi vrlo subjektivna i individualna te ju je zato teško procijeniti pogotovo kad su subjekti na kojima se vrši procjena neverbalni. Modeli boli u životinja su bitna komponenta u ovom procesu i važni su za razumijevanje mehanizma boli, identificiranje novih farmakoloških ciljeva u terapiji, poboljšavanje tretmana, kao i pronalaženje kliničkog doziranja analgetika (Mogil i sur., 2010.). Stoga je ovaj rad skroman doprinos razumijavnju boli u kirurških pacijenata, procjenjivanje i vrjednovanje iste.

Za Aristotela (384. pr. Krista) bol je emocija suprotna veselju. Za znatno mlađeg Spinozu (1632.-1677.) je žalost omeđena na mali dio tijela. J. Milton (1608.-1674.) navodi da je bol najgora muka, strašnija od svakog zla. A. Schweizer (1875.-1965.) je ustvrdio da je bol gora od smrti, dok je G. Orwell napisao da ništa na svijetu nije gadno kao bol i pred njom nema junaka (Kiseljak

i sur., 2000.) Bol je neugodno osjetilno ili emocionalno iskustvo nakon (ili u očekivanju) bolnog podražaja, koje pokreće obrambenu motoričku aktivnost. Životinje je pamte te uče izbjegavati, a može vrsno mijenjati specifične obrasce ponašanja (Matičić i Vnuk, 2009.). Bol je zaštitni mehanizam, nužan za preživljavanje i opstanak, koji aktivira refleksne reakcije kojima se uklanja bolni podražaj (Guyton i Hall, 1995.). Bol je višeznačan pojam i postoje mnoge definicije. Definicija Međunarodne udruge za istraživanje boli (IASP), koju je prihvatila i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), a glasi: „Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano uz stvarnu ili moguću ozljedu tkiva ili opisom u smislu te ozljede“ (Merskey i Bogduk, 1994.). Ovu službenu definiciju izdalo je Međunarodno udruženje za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain – IASP*) koje je najveća multidisciplinarna međunarodna organizacija na području boli. IASP je osnovana 1973. g. u SAD-u. Članstvo u IASP otvoreno je za znanstvenike, liječnike, stomatologe, psihologe, medicinske sestre, fizioterapeute i ostale zdravstvene stručnjake koji su

**Tabela 1.** Terminologija definirana od Međunarodne udruge za istraživanje boli (<https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>)

Termin	Definicija
Bol	Neugodno senzorsko i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili opisano u smislu takve štete.
Hiperalgizija	Povećanje osjetljivosti receptora za bol.
Alodinija	Bol prouzročena podražajem koji inače ne izaziva bol.
Prag za bol	Najmanji intenzitet negativnog podražaja koji se percipira kao bolan.
Nociceptivni neuron	Središnji ili periferni neuron somatosenzornog živčanog sustava koji može kodirati štetne podražaje.
Analgezija	Nepostojanje boli kao odgovor na stimulaciju koja bi inače bila bolna.
Neuritis	Upala živca.

**Tabela 2.** Podjela boli

Podjela boli				
Trajanje	Mehanizam nastanka	Uzrok (etiologiji)	Lokalizacija	Opći uzrok

aktivno uključeni u istraživanje boli i one koji imaju poseban interes za dijagnosticiranje i liječenje boli. IASP trenutno ima više od 6 500 članova iz više od 100 zemalja. Europska udruženje za liječenje boli (engl. *The European Federation of IASP® chapters - EFIC*) multidisciplinarna je profesionalna organizacija na području znanosti o boli i medicine, koju čine 29 europskih članica IASP-a. Hrvatsko društvo za liječenje boli je najveća multidisciplinarna profesionalna organizacija na području boli u Hrvatskoj. Hrvatsko društvo za liječenje boli je član IASP i EFIC-a. Cilj je promovirati edukacije, obuke, istraživanje i razvoj na svim područjima boli.

## Klasifikacija boli

Bolni se podražaj može podijeliti prema duljini trajanja na akutnu i kroničnu bol, prema mehanizmu nastanka na organsku i psihogenu; prema uzroku na nocicepcijsku i neuropatsku bol, prema mjestu nastanka na viscelarnu i parijetalnu te prema općem uzroku na benignu i malignu. Akutna bol je normalan, predvidljivi fiziološki odgovor organizma na mehanički, temperaturni ili kemijski podražaj. Može biti izazvan kirurškim postupkom, ozljedom ili akutnom bolešću. S obzirom na to da je bol individualni osjećaj, osim senzorne, na nju će utjecati emocionalna i kognitivna komponenta. Akutna bol traje kratko i obuhvaća razdoblje cijeljenja. Kronična bol je definirana kao ona koja traje nakon završetka procesa cijeljenja. O kroničnoj boli govorimo ako traje više od 3 do 6 mjeseci (Hardt i sur., 2008.). Kronična bol može prouzročiti

stresni odgovor, pojačati upalnu reakciju i prouzročiti dodatno oštećenje tkiva (Loeser i Melzack, 1999.). Prema navedenom, bol se može podijeliti u dvije kategorije: adaptacijsku (fiziološku) i maladaptacijsku (patološku). Fiziološka bol štiti organizam od ozljede i potiče cijeljenje, dok je patološka bol posljedica oštećenja sustava osjeta boli i nema zaštitnu ulogu, već prouzroči patnju. To se često događa u kroničnim upalnim stanjima (Čulo i Morović-Vergles, 2016.). Prema mehanizmu nastanka razlikujemo organsku bol i psihogenu bol. Organska bol je prouzročena oštećenjem tkiva (npr. kod opekline), dok kod psihogene boli ne postoji takvo oštećenje ili se ne može naći (npr. kod halucinacija). Različita iskustva boli često su posljedica različitih kombinacija fizičkih i psihičkih faktora.

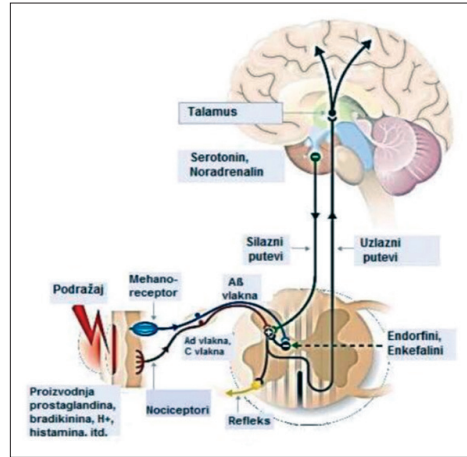
Prema uzroku razlikujemo nociceptivnu i neuropatsku bol. Nocicepcijska bol posljedica je podraživanja receptora boli kemijskim, toplinskim i mehaničkim podražajima. Dijeli se na nocicepcijsku somatsku i visceralnu bol. Receptori za somatsku bol su smješteni u koži, supkutanom tkivu, fasciji ili drugim vezivnim tkivima, periostu, zglobnim čahurama. Stimulacija ovih receptora dovodi do oštre ili probadajuće, dobro lokalizirane boli. Visceralni receptori su smješteni u visceralnim organima i vezivnom tkivu koje okružuje te organe. Visceralna bol je slabije lokalizirana. Prema definiciji IASP-a neuropatska bol je neugodan osjetni i emocionalni doživljaj prouzročen oštećenjem ili bolešću somatosenzornog dijela živčanog sustava (Jensen i sur., 2011.). Neuropatska bol klasificira se kao centralna ili periferna prema lokalizaciji

oštećenja ili bolesti. Klasični primjeri neuropatske boli jesu bolna dijabetička polineuropatija, posthepetička neuralgija, trigeminalna neuralgija, radikularna bol, bol nakon moždanog udara, bol zbog ozljede kralježnične moždine te postkirurška bol (Torrance i sur., 2006.). Prema mjestu nastanka razlikujemo viscerarnu i parijetalnu bol. Visceralna bol nastaje uslijed ozljede unutrašnjih organa koje inervira simpatički živčani sustav. Kontinuirana visceralna bol je bol organa. Bol može biti površinska (kutana) ili duboka (somatska), slabo je lokalizirana, širi se i znatno je udaljena od izvora bolnog podražaja (prenesena bol). Prenesena bol je bol koja se pojavljuje na površini tijela koja nije oštećena, a javlja se u slučaju bolesti simpatičkih inerviranih visceralnih struktura. Parijetalna bol je posljedica ozljede ovojnica unutarnjih organa.

## Putovi boli

Da bi se razvio osjet boli, bolni podražaj mora stići od mjesta ozljede preko perifernih živaca i kralježnične moždine do centra za bol u velikom mozgu (talamus). Da bi postali svjesni bolnog podražaja, podražaj se iz talamusa mora prenijeti u koru velikog mozga, odnosno sferu svjesnog doživljaja. Taj put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga poznat je pod imenom bolni put, a svjesno doživljavanje boli pod pojmom nocicepcija (slika 1.).

Bolni put se na osnovi anatomije i neurofiziologije sastoji od četiri procesa, a to supodražaj (transdukcija), kondukcija, prijenos (transmisija), percepcija osjeta boli. Podražaj (transdukcija -nocicepcija) je faza poznata i pod pojmom nocicepcije, a odvija se na mjestu ozljede. Tijekom transdukcije, štetni podražaj (toplinski, mehanički, kemijski) se pretvara u akcijski potencijal podražajem receptora za bol (nociceptora). To su najčešće različiti



**Slika 1.** Prikaz bolnog puta  
[Preuzeto s [https://www.change-pain.com/grt-change-pain\\_portal/Change\\_Pain\\_Home/Chronic\\_Pain/Physician/Physician\\_Tools/Picture\\_Library/en\\_EN/312500026.jsp](https://www.change-pain.com/grt-change-pain_portal/Change_Pain_Home/Chronic_Pain/Physician/Physician_Tools/Picture_Library/en_EN/312500026.jsp)]

produkti upale (upalni medijatori), koji se stvaraju na mjestu ozljede. Citokini, koji se također razvijaju u uvjetima upale, potiču oslobađanje drugih upalnih medijatora (prostaglandin, histamin, bradikinin, tvar P). Svi upalni medijatori na mjestu ozljede snižavaju prag podražljivosti nociceptora i potenciraju razvoj primarne hiperalgezije (pojačane osjetljivosti) oko ozljede. Ako podražaj traje dulje, hiperalgezija se može proširiti i na nociceptore okolnog neoštećenog tkiva. Kondukcija označava prijenos akcijskog potencijala od nociceptora kroz akson neurona za bol do njegovog centralnog završetka koji se nalazi u stražnjim rogovima kralježnične moždine. Transmisija (prijenos) je sinaptičko provođenje i modulacija osjeta boli s jednog neurona na drugi. Predstavlja ga periferni živac putem kojega se podražaj s nociceptora prenosi u kralježničnu moždinu. U prijenosu impulsa sudjeluju mnogi prijenosnici poput neurotransmitera odnosno glutamata, aspartat i drugi koji imaju utjecaj na brzinu prijenosa bolnog impulsa. Percepcija je dio puta

u kojem dolazi do projekcije živčanih putova za prijenos boli u moždanu komoru i svjesnog doživljavanja boli. Na doživljavanje podražaja utječe i trenutno emocionalno stanje poput stanje straha i ljutnje, koje ga mogu pojačati, a veselje i nada mogu ublažiti osjećaj boli (Dzau i Piazzo, 2014.).

## Neurofiziologija boli

Mehanizam boli započinje pojavom živčanih impulsa u slobodnim živčanim završecima povodom određene intenzivne stimulacije. Slobodni živčani završeci su ogranci osjetnih živčanih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stjenkama arterija, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Bolni impulsi putuju živčanim sustavom koji je već pod utjecajem prošlog iskustva, kulture, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi mozgovni procesi aktivno sudjeluju u odabiru i sintezi informacija koje čine ukupni osjetni ulaz (Melzack, 1973.). Podražaji koji izazivaju bol obično se nazivaju nociceptivnim podražajima, a slobodni živčani završeci na koje ti podražaji djeluju nociceptorima (Petz, 1992.).

Nociceptori su slobodni periferni završeci aferentnih mijeliniziranih A $\delta$  i nemijeliniziranih C-živčanih vlakana osjetnih živca. Putem receptora bilježe se štetne mehaničke, toplinske i/ili kemijske podražaje. Funkcioniraju na principu kationskih kanala koji se otvaraju nakon podražaja i depolarizacijom neurona stvaraju akcijske potencijale koji se šire prenoseći informaciju u središnji živčani sustav. Razlikujemo tri skupine nociceptora. Jedni reagiraju na intenzivnu mehaničku stimulaciju-mehanosenzitivni nociceptori (pritisak,

dodir, vibracija), drugi su osjetljivi na različite kemijske tvari-kemosenzitivni nociceptori (ukus, miris), a treći reagiraju na intenzivne podražaje hladnog i toplog-termosenzitivni nociceptori (toplo, hladno) (Kandel i sur., 2000.). Nociceptori su tvorbe što specijaliziranim 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 čijim podražajem se mijenja ionsku propusnost na površini nociceptora. Ioni prema koncentracijskom gradijentu prolaze u stanici ili iz nje kroz molekularne kanale u staničnoj opni gdje se stvara generatorni potencijal, odnosno na podraživim mjestima nastaju različiti električni naboji. Kada taj potencijal pređe određeni prag, naglo nastaju brze i reverzibilne promjene propusnosti iona na površini receptora, odnosno akcijski potencijal, što uzrokuje istovjetne promjene uzduž provodnog nastavka, nazvane živčani impuls. Pri tome se dio receptora ubrzo prilagođava i unatoč djelovanju podražaja, smanjuje nadiranje živčanih impulsa, a u sporije prilagodljivih receptora živčani impulsi opstojе još dugo vremena (Grbavac, 1997.). 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 spinotalamičkog 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 pobuđujućim ili kočućim učinkom (Lacković, 1995., Woolf, 2004.). Neuroni se potom iz talamusa projiciraju u somatosenzornu regiju velikog mozga. Prijenos podražaja sekundarnim neuronima do senzomotor-nog 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 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 i 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 prouzročiti promjene reaktivnosti organizma, psihičke promjene poput depresije te utjecati i na mijenjanje društvenih odnosa.

Živčane stanice djeluju poput biokemijskog stroja koji osim osnovnih staničnih djelatnosti u metaboličkim procesima proizvode kemijsku energiju koju potom pretvaraju 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 prouzročuju ionske i električne promjene (Kostović i Judaš, 1997.).

## Neurotransmiteri kod prijenosa boli

Kemijski posrednici mogu imati pobuđujuće (ekscitacijske) i kočće (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 što su, primjerice, histamin, glutamat i aspartat, gama-aminomaslačna kiselina (GABA) u SŽS-u i druge slobodne masne kiseline, serotonin itd. U ovu skupinu pripadaju i aktivni polipeptidi u živčanom sustavu, nazvani neuropeptidi. Glutamat, odnosno glutamična kiselina i aspartat su među najvažnijim ekscitirajućim transmiterima i nalaze se u tijelima i vlaknima živčanih stanica stražnjih živčanih korijena, kralježnične moždine i mozga. U nocicepcijskom sustavu posebno bitan je glutamat, čije oslobađanje u sinaptičnu pukotinu prouzroči pojavu brzih ekscitacijskih potencijala na membrani postsinaptičnog neurona (Rengachary i Wilkins, 1994.). Uz glutamat se izlučuju i neuropeptidi. Jedan od najbolje proučenih neuropeptida je neurokinin, tvar P. Tvar P se opušta kod oštećenja tkiva ili snažnog podraživanja živčanih zavšetaka.

Alogene tvari su svi kemijski spojevi koji snižavaju prag podražljivosti ili izravno prouzročuju akcijski potencijal, a nastaju ili se oslobađaju prilikom ozljede tkiva u okolici nocicepcijskog neurona. Te tvari redovito utječu i na mikrocirkulaciju i prouzročuju ili povećavaju nocicepciju, a najčešće istodobno potiču i/ili prate upalne promjene. U područjima oštećenja i/ili upale tkiva redovito nastaje bolna preosjetljivost prouzročena 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 prouzroče proširenje krvnih žila i lokalnu upalu (Fields, 1987.).

Alogene tvari prema kemijskom sastavu su monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin). Iz oštećenih se stanica oslobađaju vodikovi, klorni i kalijevi ioni te acetilholin i leukotrieni, što također imaju algogeni učinak, a upala potiče i tvorbu E-prostaglandina koje sintetiziraju i nocicepcijski završetci. Histamin, bradikinin i serotonin se već u samom početku upale oslobađaju, a potom prostaglandini potiču upalu te u povratnoj sprezi povećavaju senzibilizirajući učinak bradikinina na nociceptore, stoga djelovanje tih kemijskih tvari na slobodne živčane završetke prouzroči bolnu osjetljivost (hiperalgeziju) (Fiedls, 1987., Wall i Melzack, 1994.).

Biogeni amini su važne neuroaktivne molekule centralnog živčanog sustava. Vežu se za specifične receptore okolnih ciljnih stanica što rezultira promjenom koncentracije sekundarnih staničnih glasnika i sporog, ali dugotrajnog staničnog odgovora na nastali podražaj. Neurotransmiteri se iz sinaptičke pukotine uklanjaju transporterima natrag u citoplazmu ili se degradiraju enzimima. Svojim otpuštanjem biogeni amini mogu regulirati sinaptički prijenos tako što prouzroče morfološke promjene sinapsi, broj sinapsi i ekspresiju receptora, a utječu i na promjene u fiziološkom odgovoru te aktivnosti i ponašanju organizma, poput lokomocije, endokrinog izlučivanja, emocionalnog stanja, kognitivnih sposobnosti, motivacije, sustava za nagrade, učenje i pamćenje.

*Noradrenalin* je poznati modulator neuronalne aktivnosti i sudjeluje u mnogobrojnim funkcijama mozga. Regulira

paljenje neurona i druge kratkotrajne stanične procese. Noradrenalin ima i dugotrajni regulirajući efekt tako što nadgleda gensku ekspresiju u neuronima (Ordway i sur., 2007.). Tijela noradrenergičnih neurona koncentrirana su u *locusu coeruleusu* koji je glavni izvor noradrenalina u SŽS-u; njegovi aksoni inerviraju cerebralni korteks, mali mozak, hipokampus, amigdalnu, talamus, hipotalamus i leđnu moždinu. Noradrenalin se veže za adrenoreceptore neurona centralnog i perifernog živčanog sustava te perifernih žlijezda i mišićnih stanica. Podijeljeni su u  $\alpha$  i  $\beta$  tip te se svaki može podijeliti u više podtipova, a svi su G-protein transmembranski receptori. Različito su distribuirani u mozgu, npr. kortikalnim slojevima različita lokacija  $\alpha$  i  $\beta$  receptora uzrok je lokalnim varijabilnostima noradrenergičnih odgovora. Aktivacija receptora daje inhibitory ili ekscitatorni efekt, a primijećeno je da je češći inhibitoryni efekt (von Bohlen i Dermietzel, 2006.).

*Histamin* je prepoznat kao neurotransmiter u SŽS-u tek pred kraj 20. stoljeća, dok je njegova uloga u imonološkom sustavu prvi put opisana već 1910. godine. Histamin se formira dekarboksilacijom histidina djelovanjem histidin dekarboksilaze. Otkriveno je da histamin modulira bol u SŽS-u; redukcija razine histamina u mozgu promovira nocicepciju, dok povećanje koncentracije dovodi do analgezije.

*Serotonin* je prvi put izoliran iz krvnog seruma i ime je dobio po svojoj ulozi u kontrakiranju krvnih žila (serum i vazotonično svojstvo). Može ga se pronaći u mozgu, plućima i gastrointestinalnom sustavu te sudjeluje u kontroli kontrakcija glatkih mišića. U centralnom živčanom sustavu serotonin je ključni neurotransmiter u brojnim fiziološkim regulatornim mehanizmima i ponašanjima, poput apetita, spavanja i agresivnosti.

*Bradikinin* je jedna od najpotentnijih tvari koja izravno aktivira nociceptore.

Bradikinin je polipeptid s devet aminokiselina u lancu i poput ostalih plazmatskih kinina, snažan je vazodilatator, a prouzroči i kontrakcije glatkoga mišićja. Nastaje u krvnoj plazmi u posebnim uvjetima i ima veliko značenje kao medijator upalnog procesa, primjerice pri oštećenjima tkiva ili pri promjenama temperature pa i pH krvi.

U medijatore boli pripadaju i neutrofini poput NGF-a (engl. *nerve growth factor*). NGF je nužan za preživljavanje osjetilnih i simpatičkih neurona tijekom razvoja. Oslobađa se iz stanica u području upale te se nakon vezanja za receptore, endocitozom unosi u nociceptorne završetke. Retrogradnim se transportom prenosi do tijela neurona u osjetnom gangliju gdje potiče sintezu BGDF (engl. *brain-derived growth factor*). BGDF se zatim oslobađa te vezanjem na neuronima dorzalnog roga facilitira njihovu aktivaciju. Blokiranje djelovanja NGF i BDGF potencijalne su mete djelovanja novih analgetika (Schaible, 2007.).

Sve te tvorbe izlučuju neuromedijatore (serotonin, P-tvar, metenkefalin, endorfine...). Retikularna tvar ima senzorni dio koji šalje živčane impulse difuzno u koru mozga, a kod snažnih nocicepcijskih impulsa taj impuls je ograničen samo na uska područja, što za posljedicu ima spoznaju bolnog osjeta u projekcijskim područjima. Nocicepcijski neuroni u području talamusa završavaju u stražnjim dijelovima talamusa i zatim u ventralnoj stražnjoj lateralnoj jezgri, tj. VPL - *nucleus ventralis postero lateralis* te završavaju spinotalmični put i spinalni lemnisk (Kostović i Judaš, 1997.).

## Modeli boli u životinja

Glavni problem procjenjivanja boli je taj što je ona sama po sebi vrlo subjektivna i individualna te ju je zato teško procijeniti, pogotovo kad su subjekti na kojima se vrši procjena neverbalni. Stoga,

da bi se odredila, odnosno kvantificirala bol u životinja, nociceptivni bihevioralni i fiziološki odgovori na bolni podražaj se koriste kao indirektni pokazatelji boli. Nociceptivni bihevioralni odgovori koji se promatraju u životinja mogu biti refleksni (povlačenje), dobrovoljni i kronično bolni.

Refleksna ponašanja i pokreti izazvani podražajem ponašaju se kao zaštitni mehanizmi za preveniranje ozljede tkiva. Mogu biti nevoljni pokreti štetnog senzornog unosa koji prolaze kroz kralježničku moždinu preko motornih živaca ili svjesni odgovor kako bi se spriječila daljnja ozljeda. Fleksorni se refleksi (npr. refleks fleksora ekstremiteta) često koriste u istraživanjima boli gdje se životinju stimulira bolnim podražajem (npr. zagrijavanjem) te se procjenjuje refleksni odgovor.

Dobrovoljna ponašanja, odnosno jednostavna urođena ponašanja kao što su vokaliziranje, lizanje, grizenje, trzanje kože i provjeravanje udova kao odgovor na bolni podražaj mogu se smatrati pokazateljem boli. Takva ponašanja su složenija od spinalnih refleksa; a, mogu se naći i u oboljelih i u zdravih životinja (Matthies i Franklin, 1992.). Stoga je potreban poseban oprez u tumačenju urođenih ponašanja.

Kod ponašanja koja su povezana s kroničnom bolešću očekuje se da će odgovori na trenutni nociceptivni (bolni) ulaz biti produljeni i utjecati na kvalitetu zdravlja. Hiperalghezija i alodinija su karakteristike kronične boli zajedno sa sustavnim ponašanjem kao što su anksioznost, smanjena socijalna interakcija (Benbouzid i sur., 2008.), smanjena simpatička reakcija (Vierck i sur., 2008.), gubitak težine (Abbadie i sur., 1994.), i slaba kvaliteta sna (Andersen i Tufik, 2003.).

Fiziološki odgovori na bolne podražaje procjenjivani su i mjereni kao pokazatelji boli u neverbalnih pacijenata, kao što su novorođenčad i životinja. Fizio-



loški znaci koji ukazuju na bolnost uključuju tahipneju, tahikardiju, hipertenziju, proširene zjenice i povećanje razine kortizola i epinefrina u plazmi (Mathews, 2000.). Bol stimulira hipotalamo-hipofizno-nadbubrežnu os i simpatički živčani sustav što rezultira oslobađanjem kortizola, odnosno kateholamina. Međutim i drugi faktori kao što su stres ili trauma također mogu aktivirati ove sustave. Stoga, povišenje razine hormona ne mora nužno biti izravno povezano s boli (Ledowski i sur., 2012.). Povećanje stvaranja glukoze i laktata u odgovoru na kortizol i glikogenolizu induciranu katekolinom može se koristiti za procjenu stanja boli. Plazma  $\beta$ -endorfin je još jedan potencijalni pokazatelj koji može biti povezan s boli.

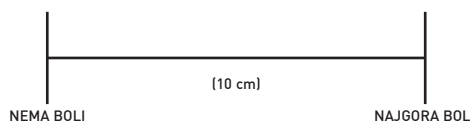
## Alati za procjenu boli u životinjskim modelima za procjenu ponašanja

Da bi se identificirala bol u životinja, dva su glavna alata korištena za procjenu boli: sustavi bodovanja boli i algeziometri. Oba su razvijena s ciljem da imaju točne i valjane tehnike kako bi se omogućile učinkovite strategije upravljanja boli.

Sustav bodovanja boli koristi se u kliničkim i pretkliničkim studijama boli. U životinjskim modelima prvih nekoliko skala boli su modificirane iz ljudskih skala boli. Primjerice, 1978. godine LaMotte i Campbell usporedili su nociceptivne odgovore intenziteta toplinske stimulacije u majmuna s ljestvicom koja se koristi na ljudskim bićima kako bi se procijenio

odgovor na termički/toplinski induciranu bol; Taylor i Houlton (1984.) istraživali su postoperativni analgetski učinak morfina, buprenorfina i pentazocina u pasa nakon ortopedске operacije koristeći numeričku skalu ocjenjivanja (NSO) i jednostavnu deskriptivnu skalu (JDS) (Taylor i Houlton, 1984.). Isto tako, vizualno - analogna skala (VAS) koja je široko korištena u ljudi također je primijenjena u usporedbi postoperativnog analgetskog učinka među lijekovima protiv bolova kod pasa (Nolan i Reid, 1993.).

Ove tri jednostavne skale za procjenu boli (VAS, NSO i JDS) procjenjuju bolno ponašanje na temelju intenziteta boli. VAS (Slika 2.) je instrument za mjerenje boli koji koristi liniju od 100 mm, koja pokazuje da 0 mm nema boli, a 100 mm ukazuje na najgoru moguću bol. Procjenitelji stavljaju oznaku na crtu koja odgovara njihovoj percepciji boli koja se temelji na ponašanju životinje.

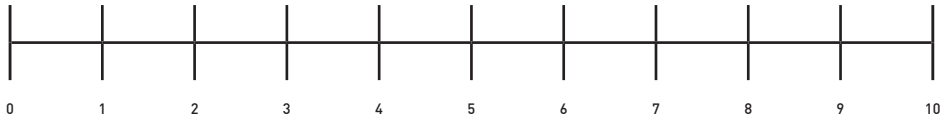


**Slika 2.** Vizualno - analogna skala (VAS) [Slika je preuzeta s : <https://medicalhealthhumanities.com/2018/06/26/the-complicated-history-of-the-visual-analog-scale-part-1/>]

Jednostavna deskriptivna skala (JDS) se obično sastoji od 3 do 5 numeričkih referentnih točaka povezanih s različitim karakterističnim ponašanjem koja postaju bodovi boli za pacijenta. Svakom broju



**Slika 3.** Jednostavna deskriptivna skala (JDS) Izvor: Acute Pain Management Guideline Panel, 1992.



**Slika 4.** Numerička skala ocjenjivanja (NSO)

[Preuzeto s : [https://www.google.com/search?q=numerical+rating+scale&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKĒwjPiqf9jtXfAhUE\\_SoKHWnqCNoQ\\_AUIDigB&biw=1366&bih=608#imgsrc=m-OTPPlyy\\_wv0M](https://www.google.com/search?q=numerical+rating+scale&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKĒwjPiqf9jtXfAhUE_SoKHWnqCNoQ_AUIDigB&biw=1366&bih=608#imgsrc=m-OTPPlyy_wv0M)]

dodijeljena je ekspresija životinje koja opisuje vrijednost intenziteta boli (npr. Bez boli, blage, umjerene ili jake boli) (Hansen, 2003.).

NSO u ispitivanjima na životinjama obično je numerirana skala od 4 do 10 bodova; krajnje točke predstavljaju ekstremni intenzitet boli.

Procjenitelji dodjeljuju broj koji se odnosi na trenutnu razinu boli životinje. Unatoč značajnim pokušajima preciziranja, pokazalo se da ove jednostavne subjektivne skale imaju visoku intra- (među promatračku) i inter-promatračku varijabilnost u procjeni akutne boli u pasa (Holton i sur., 1998.).

Procjenitelji se oslanjaju i samo na intenzitet boli kako bi donijeli odluku pa rezultati ne moraju predstavljati iskustvo boli koje je složena pojava. Pokušaji da se razviju objektivniji i višedimenzionalni sustavi ocjenjivanja boli u životinja pokrenuti su 1985. godine. Morton i Griffiths predložili su kompozitnu ljestvicu definiranjem specifičnih znakova ponašanja vrsta i promjena fizioloških parametara koji ukazuju na bol, a zatim podjela tih u više kategorija i dodjeljivanjem bodova unutar svakog od njih. Skala se sastoji od 4 kategorije, uključujući tjelesnu težinu, izgled, kliničke znakove, neprovocirano ponašanje i odgovore na vanjske podražaje. Zbroj ovih rezultata tumačen je kao bolni status životinja (Morton i Griffiths, 1985.). Od zbroja svih rezultata je razvijeno više ljestvica boli koje su specifične za vrste i tipove boli, kao što je Melbourne Pain Scale-Melbourne skala boli za evaluaciju/

procjenu postoperativne boli u pasa, Skala kompozitne boli odnosno Glasgow kompozitna ljestvica za procjenu akutne boli kod pasa koja se temelji na ponašanju.

## Glasgowska skala boli

Glasgowska kompozitna skala za mjerenje boli (GKSB) za pse koji boluju od akutne boli, razvijena je pomoću psihometrijske metodologije, a mjeri bol do razine preciznosti prikladne za klinička ispitivanja. Međutim, za rutinsku kliničku uporabu, gdje je naglasak na brzini, jednostavnosti korištenja i protokolu za analgeziju, razvijen je kratak obrazac (GKDB-ko). Obrazac obuhvaća šest kategorija ponašanja s ekspresijama koje ih opisuje: vokalizacija (4), pozornost na ranu (5), pokretljivost (5), odgovor na dodir (6), ponašanje (5) i držanje / aktivnost (5). Predmeti se stavljaju u rastući redoslijed intenziteta boli i odgovarajuće numeriraju. Maksimalni rezultat boli je 24 ili 20 ako je nemoguće procijeniti mobilnost. Skala omogućuje praktičan način procjene akutnog stanja i daje smjernice za daljnje liječenje, poboljšavajući upravljanje bolom i dobrobiti životinje (Reid i sur., 2007.).

## Melbournska skala boli (MSB)

Skala se sastoji od 6 različitih kategorija (fiziološki podatci, odgovor na palpaciju, aktivnost, mentalni status, držanje i vokalizacija), svaka kategorija je podijeljena na još tri ili više podkategorije te im je dodijeljena različita brojana

vrijednost. Npr., kategorija „mentalni status“ se sastoji od četiri podkategorije: pokorna, prijateljska, oprezna i agresivna; koje se zatim ocjenjuju 0, 1, 2, i 3. Ukupno, maksimalni broj mogućih bodova za bol je 27. U nastojanju da se poboljšaju skale boli, znanstvenici su pokušali jasnije opisat ponašanja i fiziološka ponašanja, svrstat unutar kategorija i ocijeniti ih (Hansen, 2003.).

## Po skali boli Sveučilišta u Coloradu

Prednosti ove skale uključuju jednostavnost korištenja uz minimalnu potrebnu interpretaciju. Specifično su dani deskriptori pojedinih ponašanja koji smanjuju varijabilnost među promatračima. Osim toga, predviđena je skala za psa i mačku. Nedostatak ove ljestvice je nedostatak validacije kliničkim ispitivanjima u usporedbi s drugim skalama. Nadalje, njegova primjena je uglavnom ograničena i namijenjena za prosuđivanje akutne boli.

## Skala temeljena na ponašanju za procjenjivanje akutne boli u psa

Kompozitna skala za procjenu boli pasa u ambulanit postavljena je na temelju opažanja njihovog ponašanja. U početku je bilo 279 riječi i izraza koje je predložilo 69 veterinarskih kirurga smanjeno na 47 riječi i izraza koji su raspoređeni u sedam kategorija ponašanja: Ponašanje i odgovor na ljude, držanje tijela, pokretljivost, aktivnost, reakcija na dodir, osjetljivost bolnog područja i vokalizacija. Nova kompozitna ljestvica je detaljnija od ranijih ljestvica za procjenu boli u pasa na temelju njihovog ponašanja, a metode korištene u njegovom razvoju temelje se na zdravim znanstvenim načelima (Holton i sur., 2001.).

## Algezimetri

U nastojanju da se osmisle objektivni instrumenti za proučavanje boli, napravljeni su algezimetrijski uređaji u svrhu proizvodnje kvantificiranog bolnog stimulansa, kako bi se izmjerio nociceptivni prag. Bolni podražaji koji se primjenjuju na životinjskim modelima uključuju termalne, električne, kemijske i mehaničke podražaje. Iako je u prošlosti to nekoliko puta korišteno, električni šok je kontroverzan za korištenje kao bolni stimulans jer nije prirodni tip štetnog podražaja i uzbuđuje ne-nociceptivna A  $\beta$  vlakna kao i nociceptivna A i C vlakna (Le Bars i sur., 2001.).

Termički štetni podražaji mogu se primijeniti pomoću uranjanja repa, vruće ploče i drugih grijaćih uređaja koji su dizajnirani da primjenjuju bolni stimulans na životinji, sve dok se ne izazove nociceptivni odgovor. Uređaji za mehaničku stimulaciju, kao što je algezimetar, Von Frey filamenti i drugi uređaji za primjenu sile unose mjerljive pritiske kako bi stimulirali reakciju životinje. Testovi koji koriste ove algezimetre objašnjeni su ispod kao Akutni model boli i Upalni model boli.

Eksperimentalni modeli boli životinja koji su razvijeni u istraživanju boli mogu se svrstati u najmanje četiri kategorije: akutni, upalni, neuropatski i klinički orijentirani modeli boli (Mogil, 2009.).

## Procjena boli u konja

Točno prepoznavanje i kvantificiranje boli kod konja je imperativ za adekvatno liječenje boli. Pri procjeni se najčešće koriste tri skale: JDS koja procjenjuje stanje kao bezbolno, blaga, srednja ili jaka bolnost; NSO koja opisuje trenutno stanje u rasponu 0-1; VAS koja je subjektivnija i osjetljivija jer prikazuje doživljavanje boli te ne prisiljava procjenitelja birati između ograničenih i određenih brojeva u kategorijama (Bussieres i sur., 2008.).

## Procjena boli u preživača

Klinički parametri kao što su položaj životinje, apetit, laktacija, uriniranje i defekacija imaju važnu ulogu pri procjeni stanja u kojem se životinja nalazi. Pri procjeni boli mliječnih goveda promatraju se objektivni parametri poput uzimanje suhe materije kao i laktacija mlijeka. Povećavanjem vrijednosti ova dva parametra smatra se da se životinja nalazi u ugodnom stanju. Promjene u aktivnosti simpatičkog živčanog sustava mogu biti u korelaciji s prisustvom i intenzitetom boli. Proširene zjenice, tahikardija, promjene u otpornosti kože i krvotoka su posljedice tih promjena. Iz navedenih se razloga mora voditi briga za dobrobit životinje (Anderson, 2007.).

## Zaključak

Modeli boli u životinja su bitna komponenta za razumijevanje mehanizma boli, identificiranja novih farmakoloških ciljeva u terapiji, unaprijeđenja liječenja boli, kao i pronalaženja primjerenog doziranja analgetika. Svakako treba naglasiti da multimodalni pristup liječenju boli poboljšava kvalitetu života životinje i njezinu dobrobit. Farmakoterapija je osnovna liječenja boli u kirurških pacijenata. Osnovni lijekovi farmakološke terapije su opioidi, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) i lokalni anestetici (analgetici).

## Literatura

1. ABBADIE C., J. M. BESSON and B. CALVINO (1994): C-Fos expression in the spinal cord and pain-related symptoms induced by chronic arthritis in the rat are prevented by pretreatment with Freund adjuvant. *J. Neurosci.* 14, 5865-5871.
2. ANDERSEN, M. L. and S. TUFIK (2003): Sleep patterns over 21-day period in rats with chronic constriction of sciatic nerve. *Brain Res.* 984, 84-92.
3. ANDERSON, D. E. (2007): Pain Management - Recognition and Impact. NAVC Conference, Florida. P. 22.
4. BENBOUZID, M., V. PALLAGE, M. RAJALU, E. WALTISPERGER, S. DORIDOT, P. POISBEAU, M. J. FREUND-MERCIER and M. BARROT (2008): Sciatic nerve cuffing in mice: a model of sustained neuropathic pain. *Eur. J. Pain* 12, 591-599.
5. BUSSIERES, G., C. JACQUES, O. LAINAY, G. BEAUCHAMP, A. LEBLOND, J. L. CADORE, L. M. DESMAIZIERES, S. G. CUVALLEZ and E. TRONCY (2008): Development of a Composite Orthopaedic Pain Scale in Horses. *Res. Vet. Sci.* 85, 294-306.
6. ČULO, M. I. and J. MOROVIĆ-VERGLES (2016): Etiology and pathogenesis of pain in rheumatic disease. *Reumat.* 62, 18-22.
7. DZAU, V. J. and P. A. PIZZO (2014): Relieving pain in America: insights from an Institute of Medicine committee. *JAMA* 1597-1598.
8. FIELDS, H. L. (1987): Pain. Neuroscience. McGraw-Hill, New York, pp.13-28.
9. GRBAVAC, Ž. (1997): Neurologija, 2. izd. A. G. Matoš, Zagreb, pp. 116-44.
10. GUYTON, A. C. and J. E. HALL (1995): Organizacija živčanog sustava; osnovne funkcije sinapsa i prijenosnih tvari. U: Fiziologija čovjeka i mehanizmi bolesti. 5. izdanje Medicinska naklada, Zagreb, pp. 316-327.
11. HANSEN, B. D. (2003): Assessment of pain in dogs: *Veterinary Clinical Studies.* *Ilar. J.* 44, 197-205.
12. HARDT, J., C. JACOBSEN, J. GOLDBERG, R. NICKEL and D. BUCHWALD (2008): Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain. Med.* 9, 803-812.
13. HOLTON, L., J. REID, E. M. SCOTT, P. PAWSON and A. NOLAN (2001): Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet. Rec.* 148, 525-531.
14. JENSEN, T. S., R. BARON, M. HAANPAA, E. KALSO, J. D. LOESER, A. S. RICE and R. D. TREEDE (2011): A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152, 2204-2205.
15. KANDEL, R., J. H. SCHWARTZ, T. M. JESSEL, S. A. SIEGELBAUM and A. J. HUDSPETH (2000): The somatosensory system: Receptors and central pathways. Principles of Neural Science. International edition, McGraw-Hill, pp. 472-490.
16. KISELJAK, V., J. ILIJANIĆ, N. KRČEVSKI-ŠKVARČ, M. PERSOLI-GUDELJ, E. TUŠKAN i J. ŽUNIĆ (2000) Kronična bol: značenje, tumačenje, liječenje. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 1.
17. KOSTOVIĆ, I. i M. JUDAŠ (1997): Razvojno porijeklo i temeljna podjela razvoja središnjeg živčanog sustava. Temelji neuroznanosti. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 7-21.
18. LACKOVIĆ, Z. (1995): Patofiziologija živčanog prijenosa. (1993): U: Patofiziologija. (ur. Gamulin S., M. Marušić, S. Krvavica) 3. obnovljeno i dopunjeno izd. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 756-765.
19. LaMOTTE, R. H. and J. N. CAMPBELL (1978): Comparison of responses of warm an nociceptive C-fiber afferents in monkey with human judgements of thermal pain. *J. Neurophysiol.* 41, 509-528.
20. LE BARS, D., M. GOZARIU and S. W. CADDEN (2001): Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev.* 53, 597-652.
21. LEDOWSKI, T., M. REIMER, V. CHAVEZ, V. KAPOOR and M. WENK (2012): Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pain* 153, 759-764.
22. LOESER, J. D. and R. MELZACK (1999): Pain: an overview. *Lancet* 353, 1607-1609.
23. MATIČIĆ, D. and D. VNUK (2009): Anesteziologija. U: Veterinarska kirurgija i anesteziologija. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 276-293.

24. MATHEWS, K. A. (2000): Pain assessment and general approach to management. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 30, 729-755.
25. MATTHIES, B. K. and K. B. FRANKLIN (1992): Formalin pain is expressed in decerebrate rats but not attenuated by morphine. *Pain* 51, 199-206.
26. MELZACK, R. (1973): *The Puzzle of Pain*. Basic Books, New York, pp. 12-38.
27. MERSKEY, H. and N. BODGUK (1994): *Classification of Chronic Pain*. 2<sup>nd</sup> edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle. <http://www.iasp-pain.org>
28. MOGIL, J. S., K. D. DAVIS and S. W. DERBYSHIRE (2010): The necessity of animal models in pain research. *Pain* 151, 12-17.
29. MORTON, D. B. and P. H. GRIFFITHS (1985): Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet. Rec.* 116, 431-436.
30. NOLAN, A. and J. REID (1993): Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. *Vet. Rec.* 133, 240-242.
31. ORDWAY, G. A., M. A. SCHWARTZ and A. FRAZER (2007): *Brain norepinephrine: Neurobiology and therapeutics*, Cambridge.
32. PETZ, B. (1992): *Psihologijski riječnik*. Prosvjeta, Zagreb, pp. 1-516.
33. REID, J., A. M. NOLAN, J. M. L. HUGHES, D. LASCELLES, P. PAWSON and E. M. SCOTT (2007): Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of analgesic intervention score. *Anim. Welf.* 16, 97-104.
34. RENGACHARY, S. S. and R. H. WILKINS (1994): *Chronic pain. Principles of neurosurgery*. Pp. 2313-2319.
35. SCHAIBLE, H. G. (2007): Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handb. Exp. Pharmacol.* 177, 3-28.
36. TAYLOR, P. M. and J. E. F. HOULTON (1984): Post-operative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *J. Small Anim. Pract.* 25, 437-451.
37. TORRANCE, N., B. H. SMITH, M. I. BENNETT and A. J. LEE (2006): The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J. Pain* 7, 281-289.
38. VIERCK, C. J., R. P. YEZIERSKI and A. R. LIGHT (2008): Long-lasting hyperalgesia and sympathetic dysregulation after formalin injection into the rat hind paw. *Neuroscience* 153, 501-506.
39. von BOHLEN, O. and R. DERMIETZEL (2006): *Neurotransmitters and Neuromodulators Handbook of Receptors and Biological Effects*. 2<sup>nd</sup> edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Pp. 1-13.
40. WALL, P. D. and R. MELZACK (1994): *Molecular Biology of Sensory Transduction*. Textbook of pain. 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 25.
41. WOOLF, C. J. (2004): Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann. Intern. Med.* 104, 441-451.

## Neurophysiology of pain in surgical patients

Ozren SMOLEC, DVM, PhD, Associate Professor, Paula UGLEŠIĆ, student, Marko PEĆIN, DVM, PhD, Assistant Professor, Ana MANOJLOVIĆ, DVM, Marija LIPAR, DVM, PhD, Senior Expert Associate, Scientific Advisor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Marijan DOBRANIĆ, DM, Clinical hospital, Zagreb, Croatia; Bojan TOHOLJ, DVM, PhD, Associate Professor, Department for veterinary medicine, Faculty of Agriculture University of Novi Sad, Serbia; Ksenija ILIJEVSKA, DVM, PhD, Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Skopje, Skopje, North Macedonia; Živko MILOŠEVIĆ, DM, The teaching hospital Sisters of Charity, Zagreb, Croatia

According to the World Health Organisation (WHO), pain is defined as "an unpleasant sensation and emotional experience related to real or potential tissue injury". Painful stimuli can be classified according to their duration (acute or chronic), mechanism of onset (organic or psychogenic), cause (nociceptive or neuropathic) and location (visceral or parietal) or according to general cause (benign or malignant). Anatomy and physiology recognise four stages of pain: transduction, conduction, modulation and perception. Neurotransmitters, such as noradrenalin and acetyl-cholin, are located at the synaptic

nerve endings, whereas dopamine is found in the central nerve system. The second group of neurotransmitters are transmission modulators such as histamine, glutamate and aspartate in the nerve endings, and GABA and endogenous opioids in the central nervous system. The nociceptive behavioural response produced by animals can be a reflexive or voluntary response, or chronic pain. Two basic tools for pain assessment in animals are subjective evaluation of pain and algesimeters.

**Key words:** *neurophysiology; pain; models of pain; clinical practice*