

BOL – etiologija, patogeneza, patofiziologija I deo

PROF. DR VLADIMIR DJUKIC

Zašto uopšte pričamo o
bolu ?

**Sedare dolorem
divinum opus est**

Božansko je delo ublažiti bol

Veličina/Značaj Problema Podaci iz Evropskih Studija o Bolu

Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily
life, and treatment

Harald Breivik a,*,1, Beverly Collett b, Vittorio Ventafridda c, Rob Cohen d,
Derek Gallacher d

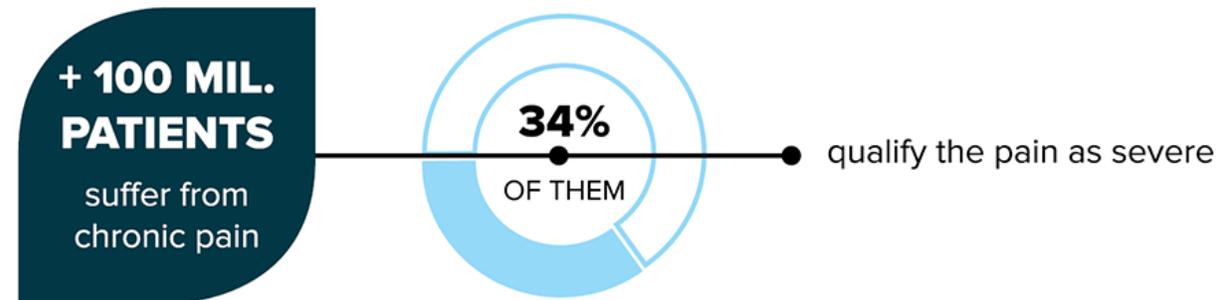
European Journal of Pain 10 (2006) 287–333

**SURVEY ON CHRONIC PAIN 2017
DIAGNOSIS, TREATMENT AND IMPACT OF PAIN**

**PAINALLIANCE EUROPE
JUNE 2017**

Fragrantni rezultati ukazuju na devastirajući uticaj HRONIČNOG
BOLA

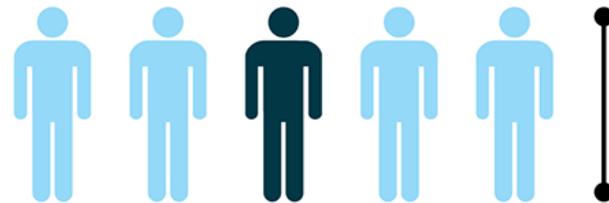
BOL – široko rasprostranjen problem



Ukupna cena posledica hroničnog bola se procenjuje na
oko 300 milijardi €

Bol – Široko rasprostranjen problem

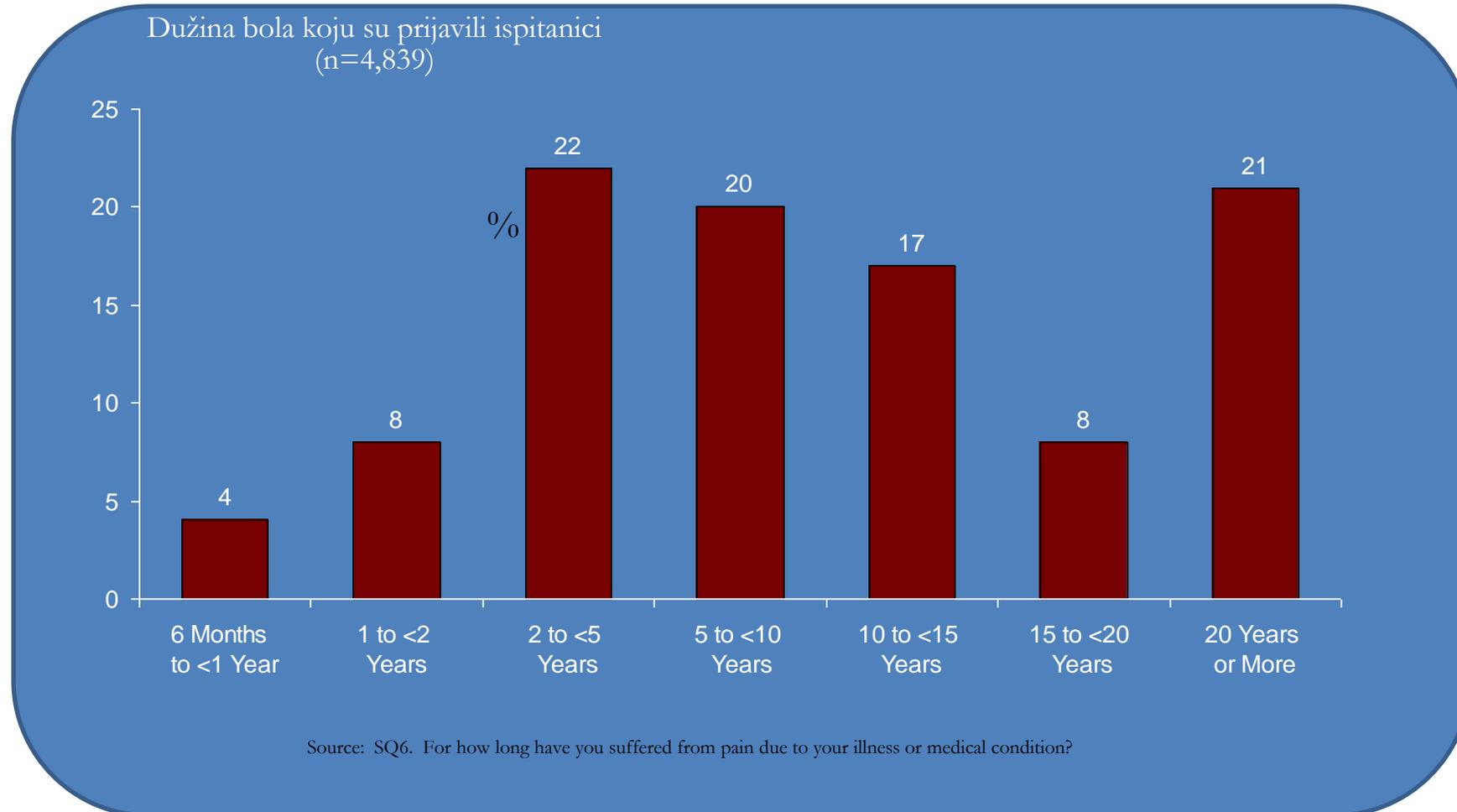
- Pogađa skoro 1 od 5 odraslih širom evrope = 19% (75 miliona ljudi)
 - Prevalenca najveća u Norveškoj, Poljskoj, Holandiji i Italiji (>1 na 4)
 - Prevalenca najmanja u Španiji, ali još uvek veća od 1 na deset (11%)
- Jedna trećina svih evropskih porodica je pogođena hroničnim bolom



1 out of 5 Europeans
suffers from chronic pain

Pacijenti su prinuđeni da žive sa bolom

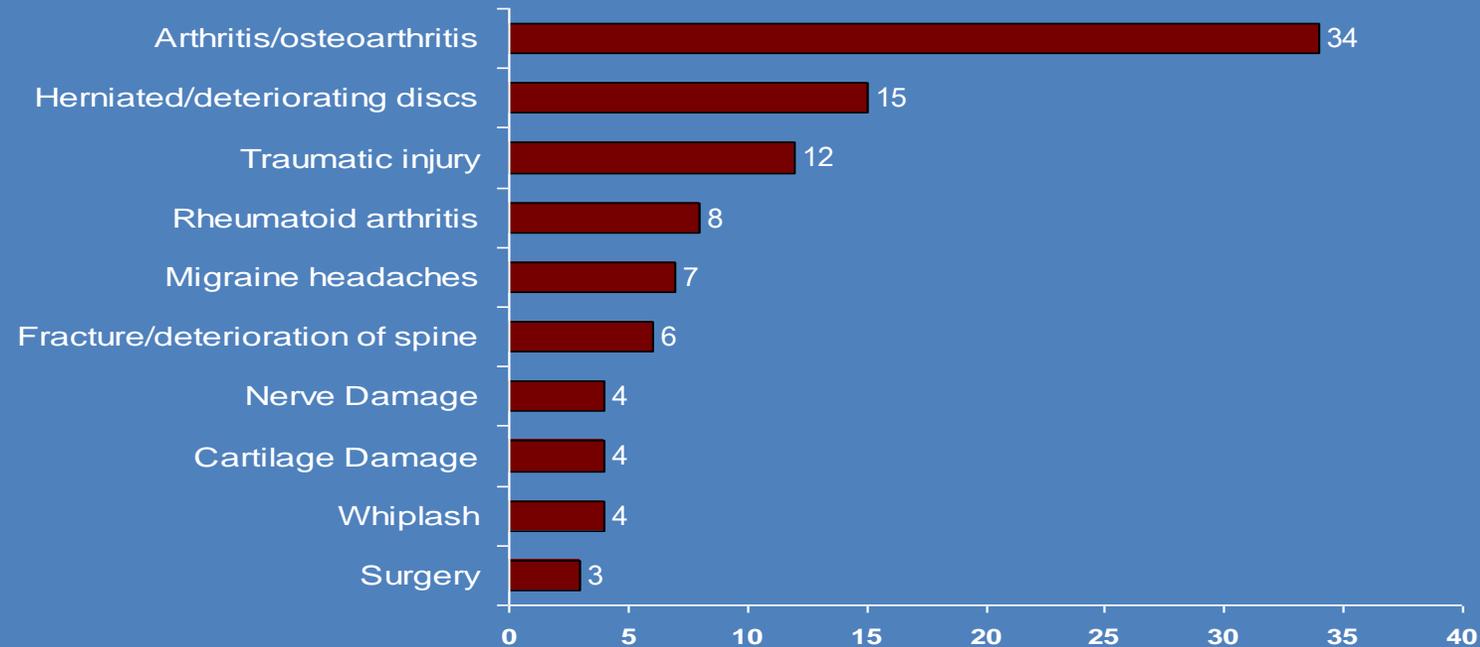
- U proseku žive sa hroničnim bolom oko 7 godina
- Petina pati od bola više od 20 godina



Gde ih to boli?

- Najčešći uzrok hroničnog bola je arhritis / osteoarhritis (34%)
- Najčešća lokacija je lumbalni bol

Most Common Causes of Pain Reported by Chronic Pain Sufferers
(n=4,292)



Source: SQ11. Where is your pain located? SQ12. Please tell me the illness or medical condition that is the cause of your pain. Q1. Is your pain caused by...?

%

Hronični bol je podmukao

- Preko 40% pacijenata koji imaju HB prijavljuju osećaj nemoći, nemogućnost da misle ili funkcionišu normalno.
- 1 od 6 kaže da je “***bol tako težak da bi želeo da umre***”.

I može razoriti (opustošiti) život !

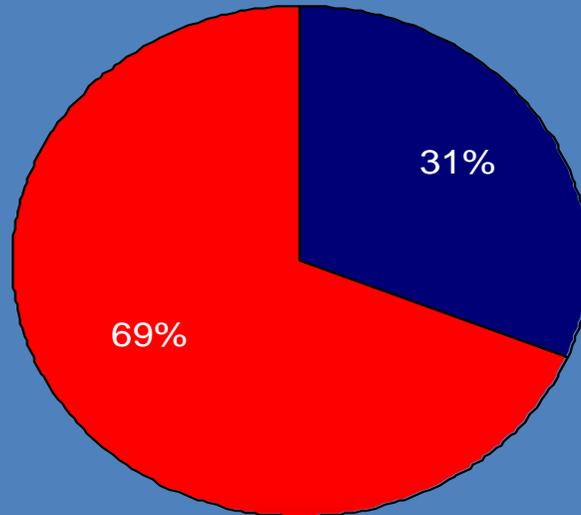
- HB ima nesporni uticaj na svakodnevni život
- Npr: podizanje, napor, spavanje i rad
- Jedna četvrtina (26%) misli da njihov bol ima uticaja na posao (zaposlenje)
- 15 radnih dana/god se gubi na bol
- 1 od 5 prijavljuje
 - Gubitak posla(19%)
 - Ili da mu je dijagnostikovana depresija kao posledica bola (21%)

Komorbiditet hroničnog bola & Mentalnih bolesti

- 15.4% psihijatrijskih bolesti u opštoj populaciji.
- 51-58% Učestalost psihijatrijskih bolesti kod pacijenata sa HB.
 - 4X češće.
- Preko 80% PTSD ptc imaju HB kao komorbiditet.

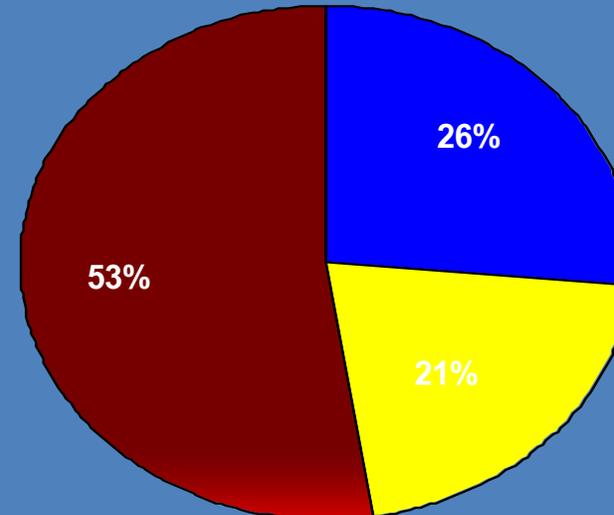
Upotreba lekova

Chronic Pain Sufferers Reporting
Currently Treating Their Pain in Any Way
(n=4,827)



■ Not Treating ■ Treating

Use of Prescription Medications
To Treat Chronic Pain
(n=4,839)



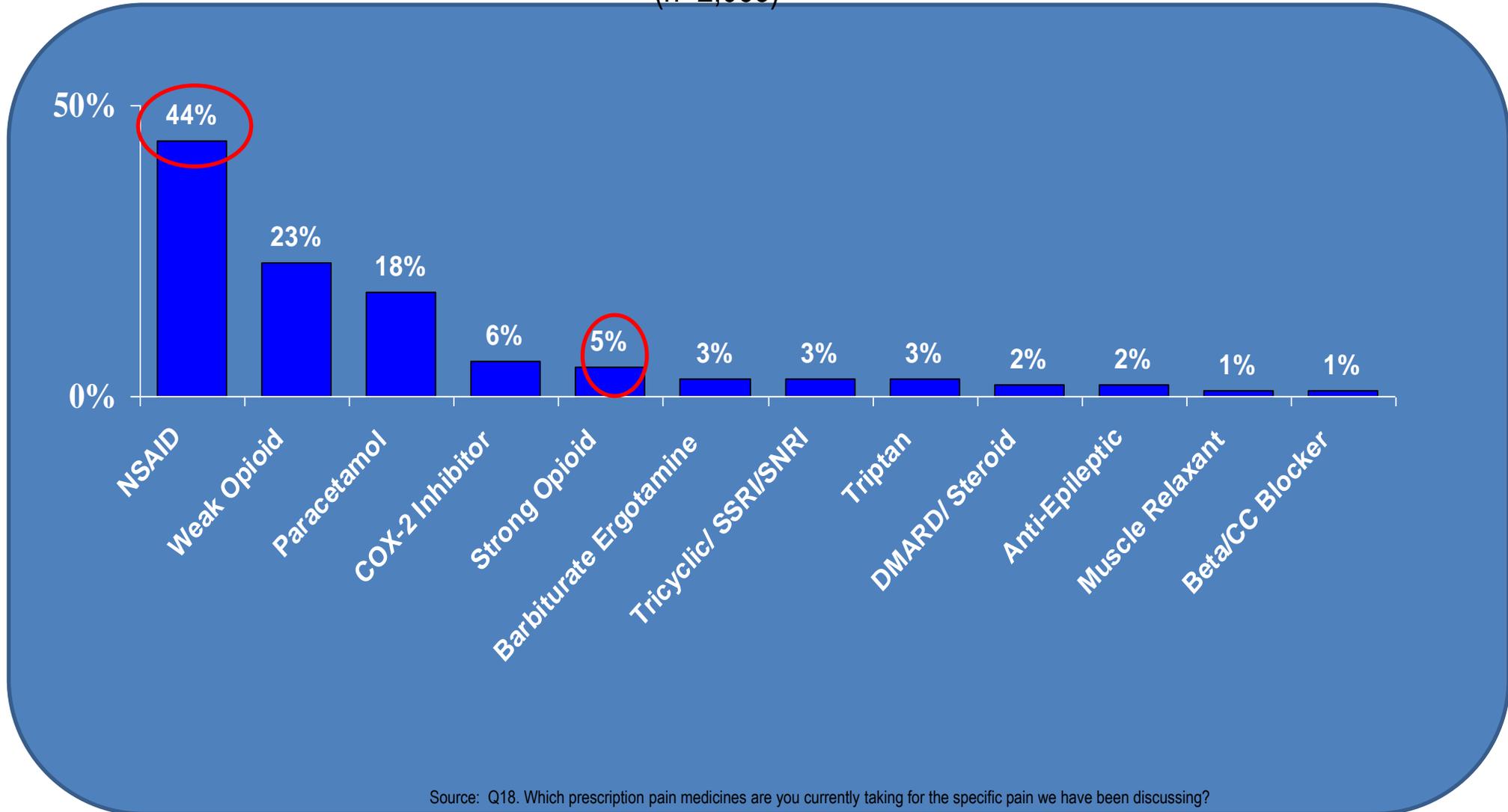
■ Lapsed
■ Never Taken
■ Currently Taking

Source: Q11a. Is your pain currently being treated in any way? Q15a. Have you ever taken prescription medicine for your pain? Q16a. Are you currently taking prescription pain medicine?

Upotreba lekova

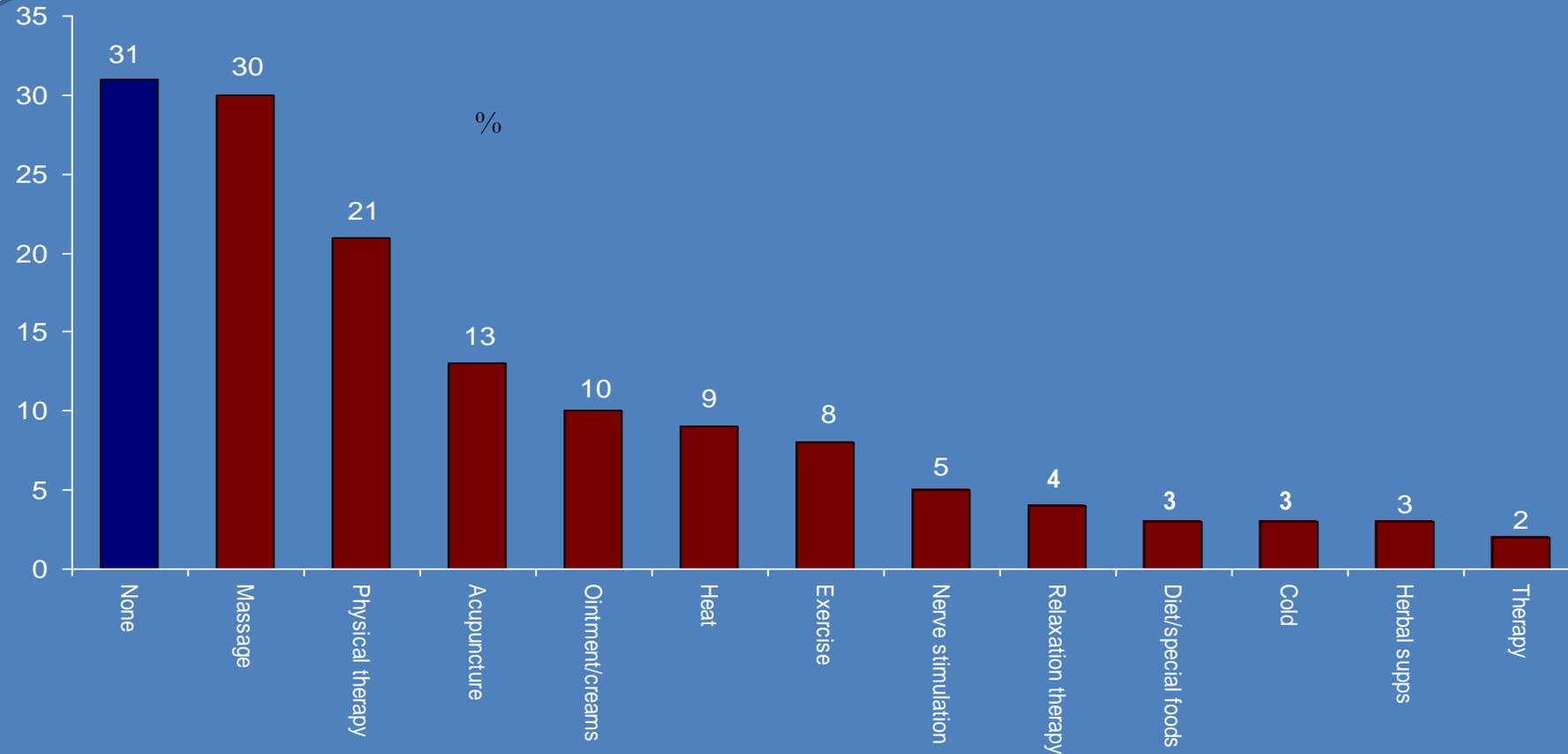
- NSAID (44%) su najčešće korišćeni lekovi
- Drugi često korišćeni lekovi su slabi opioidi (23%) i paracetamol (18%)

Izveštaj o klasama lekova koji se koriste u lečenju bola
– *European Summary* –
(n=2,063)



Source: Q18. Which prescription pain medicines are you currently taking for the specific pain we have been discussing?

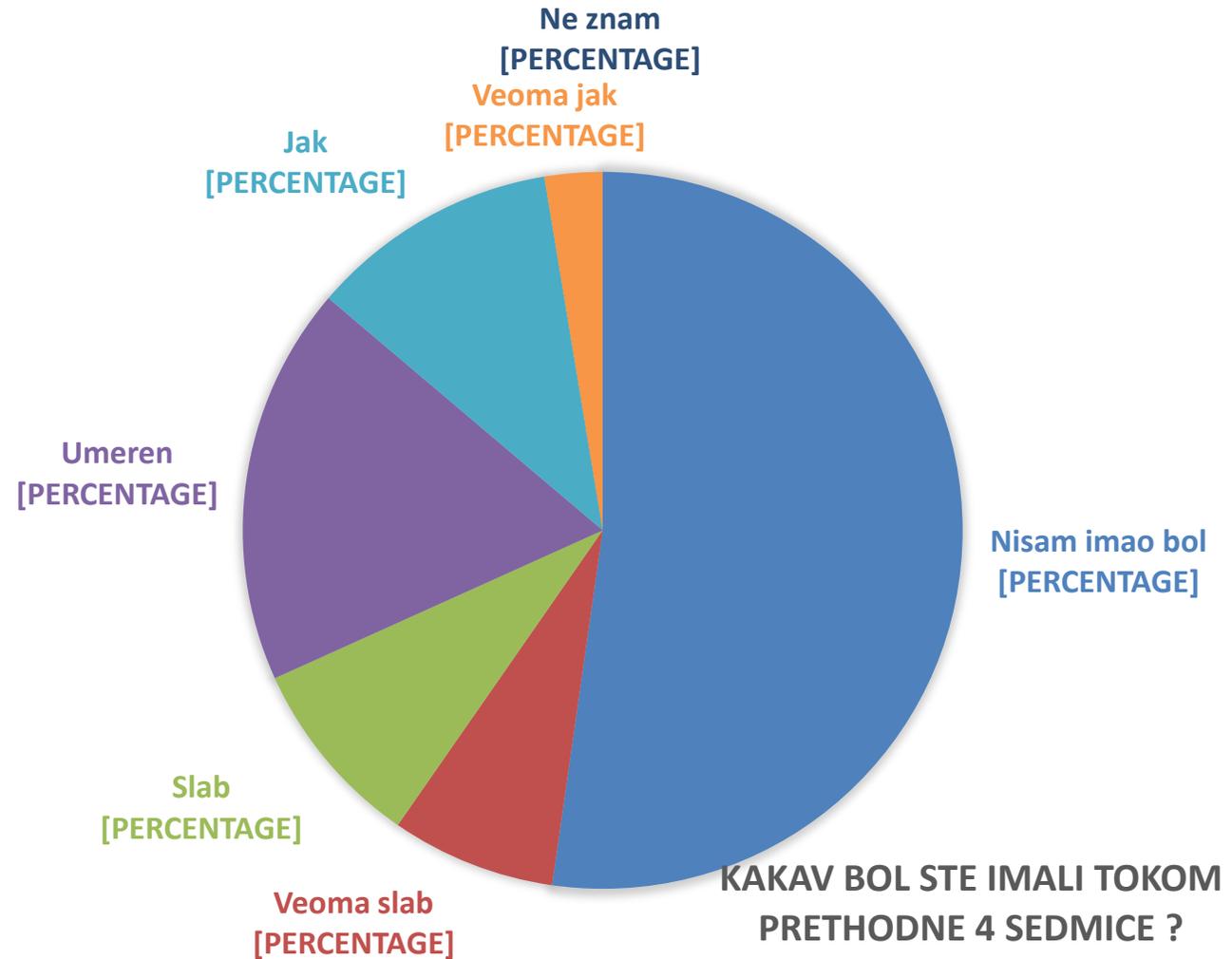
Alternativna Terapija



Source: Q28. What other methods, remedies or treatments, apart from medications have you ever tried to relieve your pain for the medical condition or illness we have been discussing?

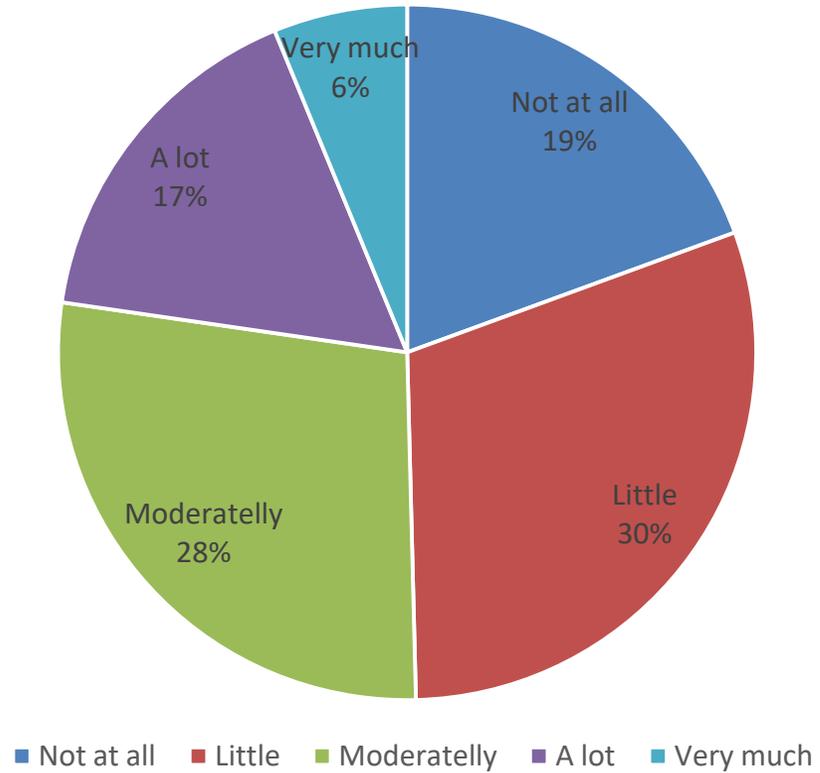
SRBIJA

- Istraživanje intenziteta i incidence bola.
Uticaj bola na svakodnevne aktivnosti.
Potrošnja analgetika u Srbiji 2013.



Kako je bol uticao navaše dnevne aktivnosti tokom protekle 4 sedmice (uključujući I kućne I van kućne aktivnosti)?

SRBIJA



Kancerski bol

Koliko je zastupljen?

Izveštaj E. Z.

9 miliona novih pacijenata svake godine

Bol je prisutan na početku bolesti kod
30-40% pacijenata

na kraju života kod
60-80% obolelih

Bez obzira na lečenje, ovi pacijenti se žale na:

Umeren do jak bol: 40-50%

Veoma jak bol: 25-30%

Lečenje bola kod starijih pacijenata sa karcinomom

-Dnevni bol 25-40% pacijenata

-Bez terapije: 26%

-Morfijum i drugi opioidi: 26%

- 13% pct. \geq 85 dobija terapiju
vs 38% pct. 65-74 god.

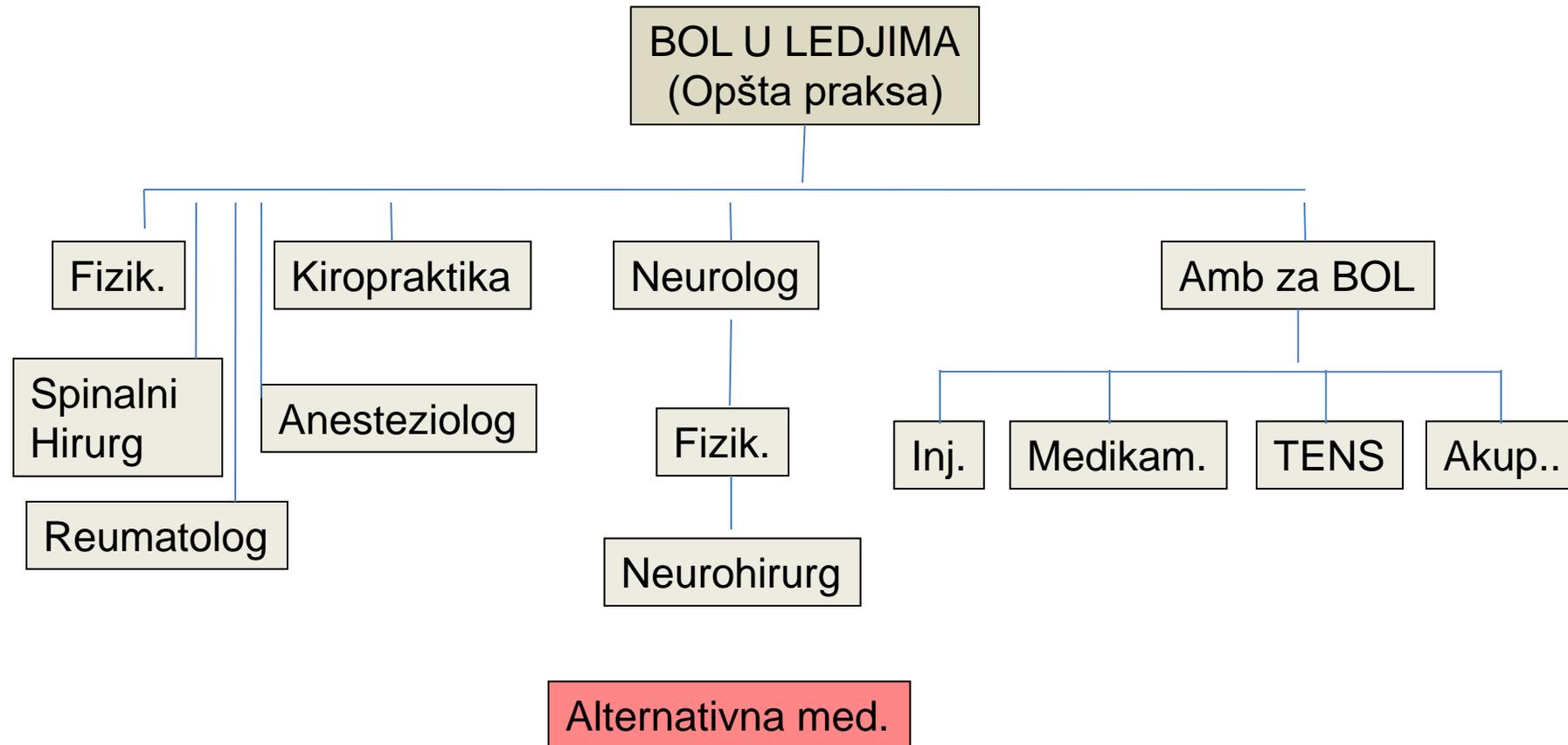
Šta je sa lečenjem bola danas?

- Dve trećine onih sa bolom je uvek “***spremno da proba novo lečenje***”
- Ali su skoro svi “***zabrinuti zbog mogućih sporednih efekata lekova za bol***”

Sa bolom se sreću različiti kliničari, ali retko specijalisti za bol

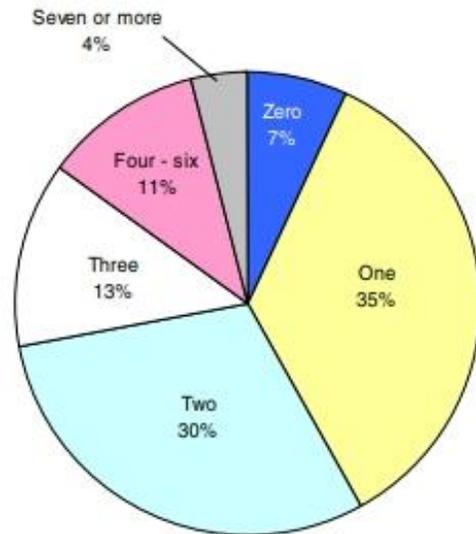
- Najčešće
 - Lekar opšte prakse
 - Reumatolog
 - Ortoped
 - Neurolog
 - Neurohirurg
 - Anesteziolog
- **Samo 23%** pacijenata se sreće sa “*specijalistom za bol*”

ODISEJA PACIJENTA



Različiti kliničari se sreću sa bolom, ali retko specijalisti Medicine Bola

**How many doctors respondents report seeing
(n= 4780)**



**Reasons why respondents see more than one doctor
(based on respondents seeing more than one doctor)
(n= 2696)**

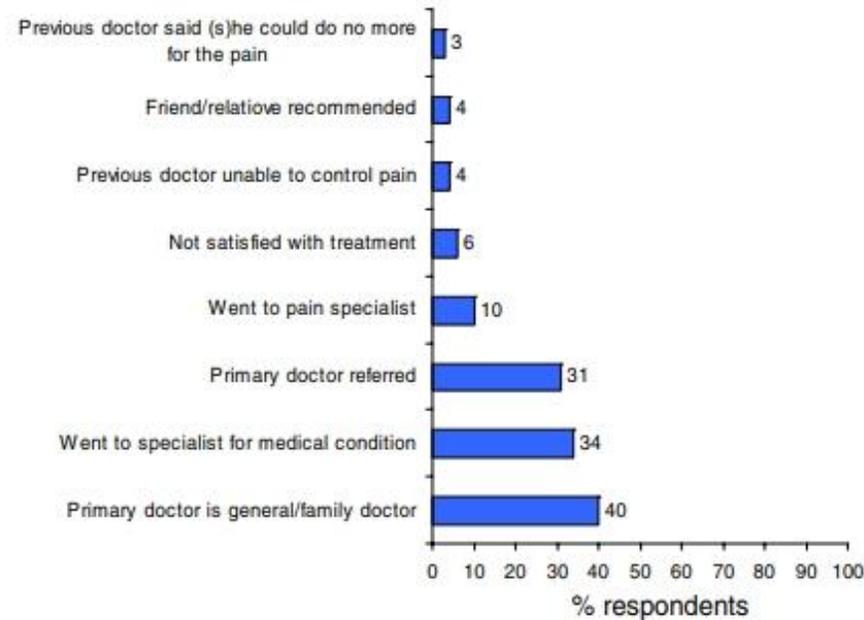
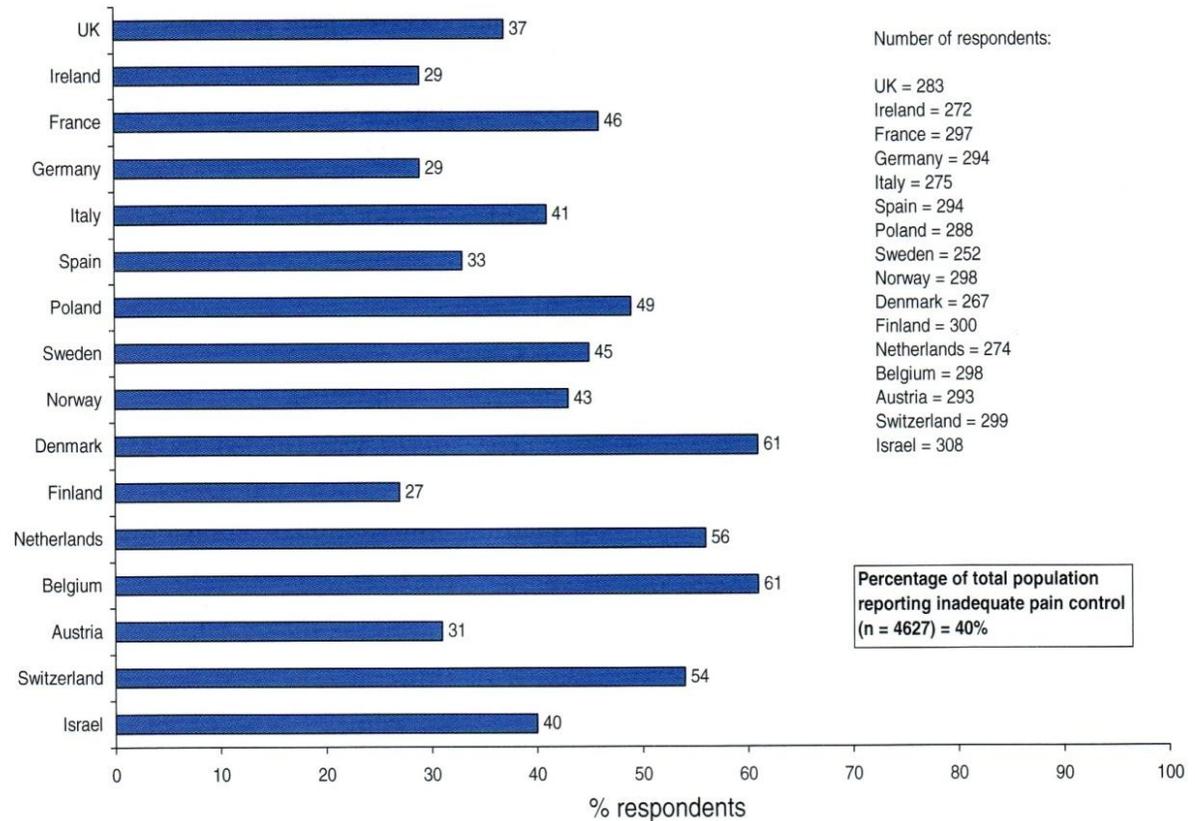
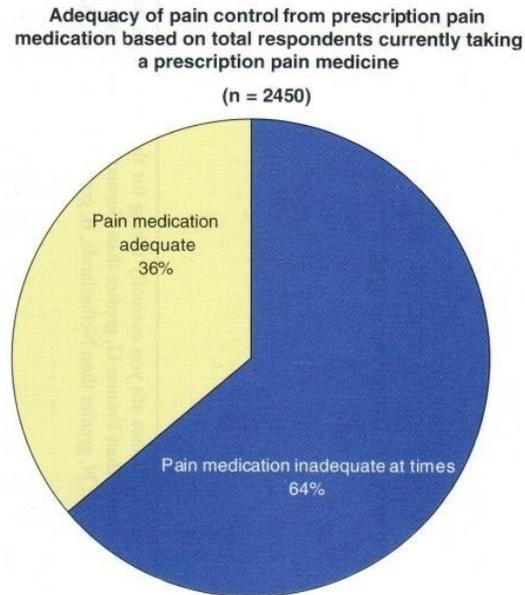


Fig. 11. The number of different doctors the chronic pain patients see and why they see more than one doctor. Answers to structured interview questions: “How many different doctors (including your current doctor) have treated you for your pain?” and “Please tell me your reasons for seeing more than one doctor for pain treatment.”

Neadekvatnost u Lečenju Hroničnog Bola

Procenat pacijenata sa hroničnim bolom koji prijavljuju neadekvatnu kontrolu bola u 16 zemalja

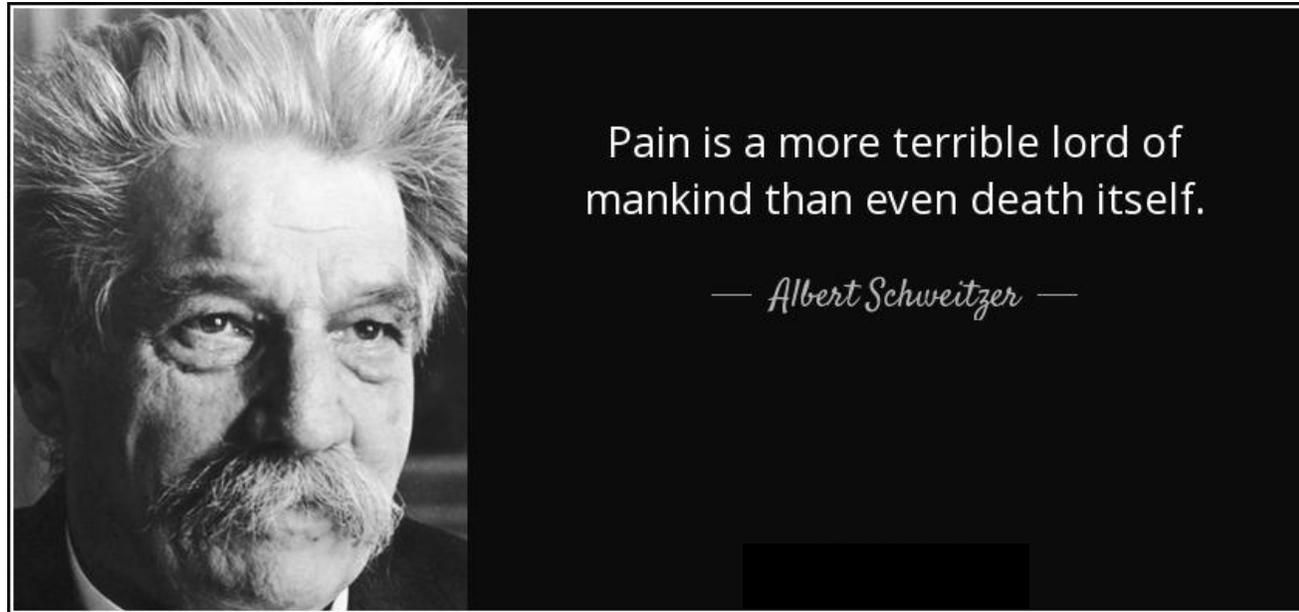


- Breivik et al., EJP 2006;10:287-333.

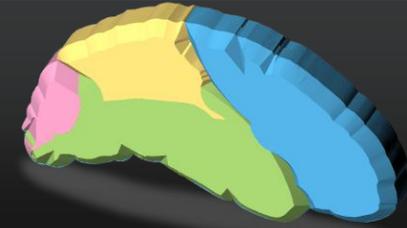
Bol: definicija

„Bol je sve ono što bolesnik kaže da boli“.

R.Twycross & A. Wilcock, 2002.



DEFINICIJA BOLA



bol je subjektivni osećaj koji je teško definisati

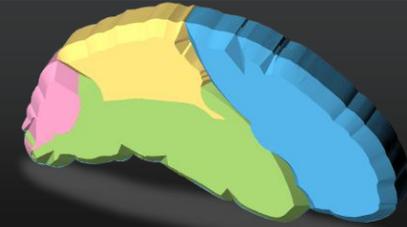
The International Association for the Study of Pain (ISAP)

“ BOLA je neprijatno senzorno ili emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim tkivnim oštećenjem, ili opisano terminima takvog oštećenja”.

Definicija bola

- **Bol je kompleksni, neprijatni fenomen sastavljen od senzornog iskustva koje uključuje vreme, prostor, intenzitet, emocije, kogniciju (saznanje), i motivaciju**
- **Bol je neprijatno emocionalno iskustvo poreklom iz realnog ili potencijalnog tkivnog oštećenja**
- **Bol je neprijatan fenomen koji je jedinstveno iskustvo svake individue; ne može se adekvatno definisati, identifikovati ili meriti od strane posmatrača**

DEFINICIJA BOLA



To je ono što nam pacijent saopšti

ŠTETNOST – BOL - PATNJA

EVOLUCIJA ZNANJA O BOLU

- ČAK I SAMO NASTAJANJE MEDICINE SE MOŽE VEZATI ZA UKLANJANJE BOLA.
- Principi lečenja i razumevanja bola reflektuju samo razumevanje bolesti uopšte i lečenje u datom momentu.
- Teorije bola
 - Utiču na način procene, praćenja i lečenja bola,
 - Kao i na nivo prioriteta koji je ovom problemu dodeljivan u praktičnom životu.



Iceman of the Alps - “Utze”

- Oldest, best preserved corpse.
- 5300 years old.



MITOVI

STAVOVI, VEROVANJA, PRAKSA

**Treba da
boli**

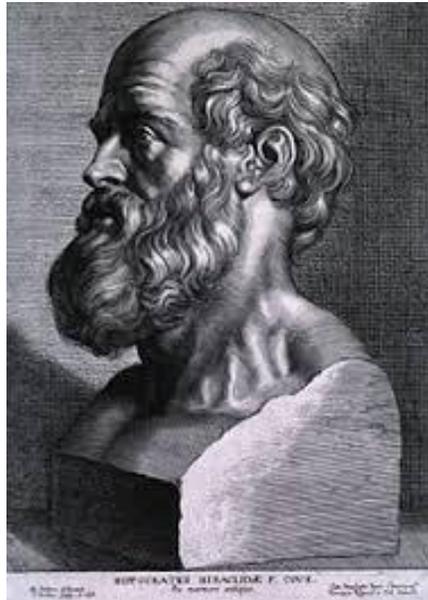
Prehistoric Medicine: myths and legends



Asclepius is the god of medicine and healing in ancient Greek, love child of Apollo and Coronis. His mother was killed for being unfaithful to Apollo but the unborn child was rescued from her womb. Asclepius means "to cut open." Daughters: Hygieia (hygiene) and Panacea ("all healing").



**Bol je određen
fizičkom lezijom**



Hippocrates
(c. 460 – c. 370 BC)



Galen.

Aelius Galen ili Claudius Galen
([129](#) – c. 200 / c. 216)

Renesansa



1664 u spisu *Treatise of Man*, [René Descartes](#) teoretiše da je telo slično mašini, a bol je poremećaj koji putuje duž nerava dok ne dosegne mozak.

René Descartes

(31 Mart 1596 – 11 Februar 1650)



Drew Leder

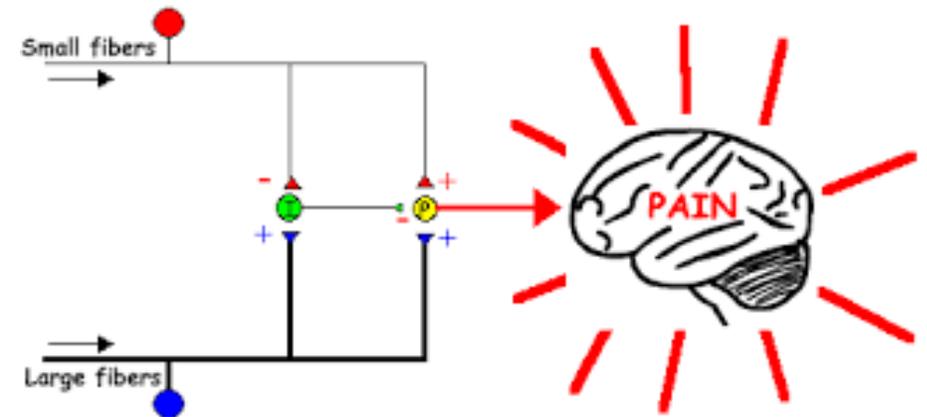
„Medical education still begins with the dissection of a cadaver,
just as the clinical case ends in the pathologist’s lab”

NAJZNAČAJNIJE TEORIJE BOLA

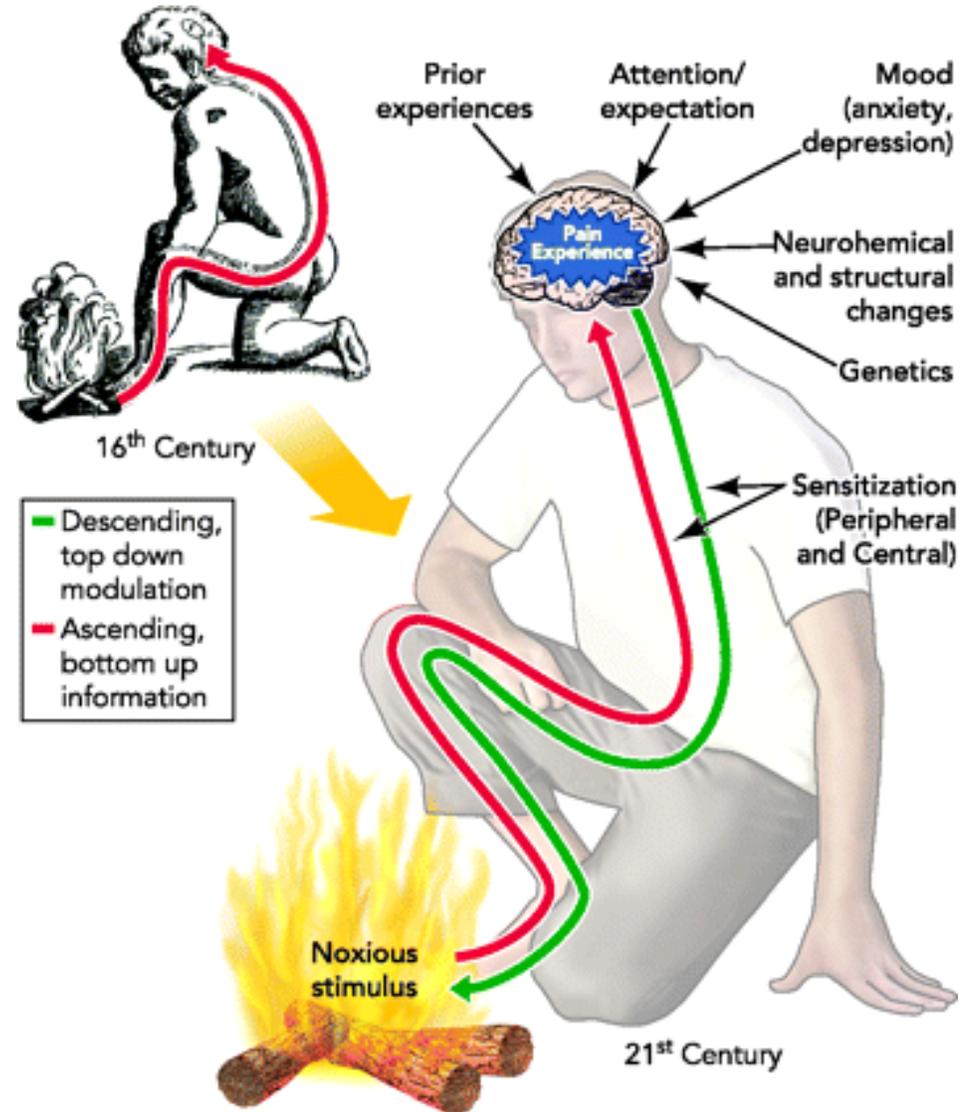
- Teorija specifičnosti
- Teorija intenziteta
- Teorija nadmetanja
- Teorija uzorka

Gate Control Theory

- Ronald Melzack & Patrick Wall (1965)
- Različiti faktori u percepciji bola
- Melzackova istraživanja: “body-self neuromatrix”
- Kortikalni neuroplasticitet
- Značaj CNS & psiholoških faktora



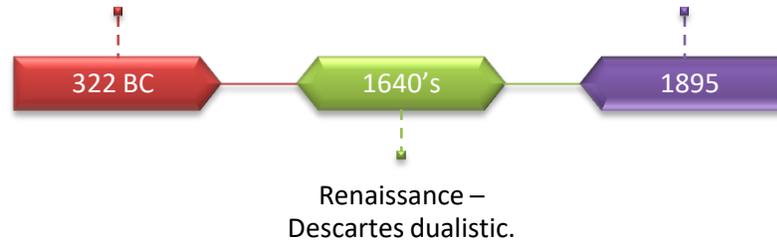
Biomedikalni Model Bola




Табела 1: Типови бола и болних феномена

	Симп- том	Знаци (Објективно уочљиве одлике)	Физиолошка основа	Примери
Класични бол				
Бол са одговарајућим ткивним оштећењем	Бол	Манифестно ткивно оштећење; Бол који се јавља на стимулус који доводи до оштећења; Протективни одговор	Оштећењем активиран ноцицептивни систем	Сунчана опекотина; Истегнуће мишића; Фрактура; Пулшитис
Спонтани бол				
Бол са периферном траумом али без адекватног пратећег ткивног оштећења	Бол	Бол удружен са стимулусом недовољног интензитета да изазове ткивно оштећење	Активација система за бол путем когнитивних механизма услед претње ткивним оштећењем; последње је често засновано на периферним неноцицептивним надражајима ЦНСа	Сунчане опекотине без ткивног оштећења; Миофасцијални бол; Тензиона главабоља; Хронични бол у леђима
Неуропатски бол (бол без периферне трауме)	Бол	Бол; Без препознатљивог патолошког периферног стимулуса; Анамнестичко постојање вероватног узрока	Поремећен ноцицептивни систем Неуропатски (нпр. демиелинизација нервних влакана)	Тригеминална неуралгија; Постхерпетичка, Дијабетичка неуралгија
Болни феномени без бола				
Болно понашање без бола		Болно понашање и поред нормалног клиничког прегледа; Несклад бола и физикалних знака; Претерано болно понашање; Потврђен спољни подстицај	Ментална стања као нпр. анксиозност уместо периферног ткивног оштећења; Погрешна интерпретација сензорног сигнала емоционалним или когнитивним системима	Лажни бол; Симулирање; Анксиозност
Ткивно оштећење без бола		Манифестно ткивно оштећење које уобичајено узрокује бол, али без бола	Супресија система за бол	Стрес; Физиолошко умањење бола адреналином; Плацебо индукована опиоидна аналгезија; Генетска несензитивност за бол

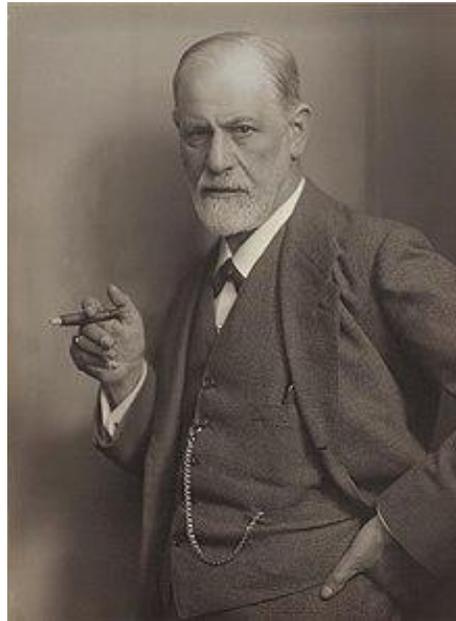
Aristotle (384-322 BC) -
DeAnima- "Pain is a
quality of the soul."



Istorijski uticaji

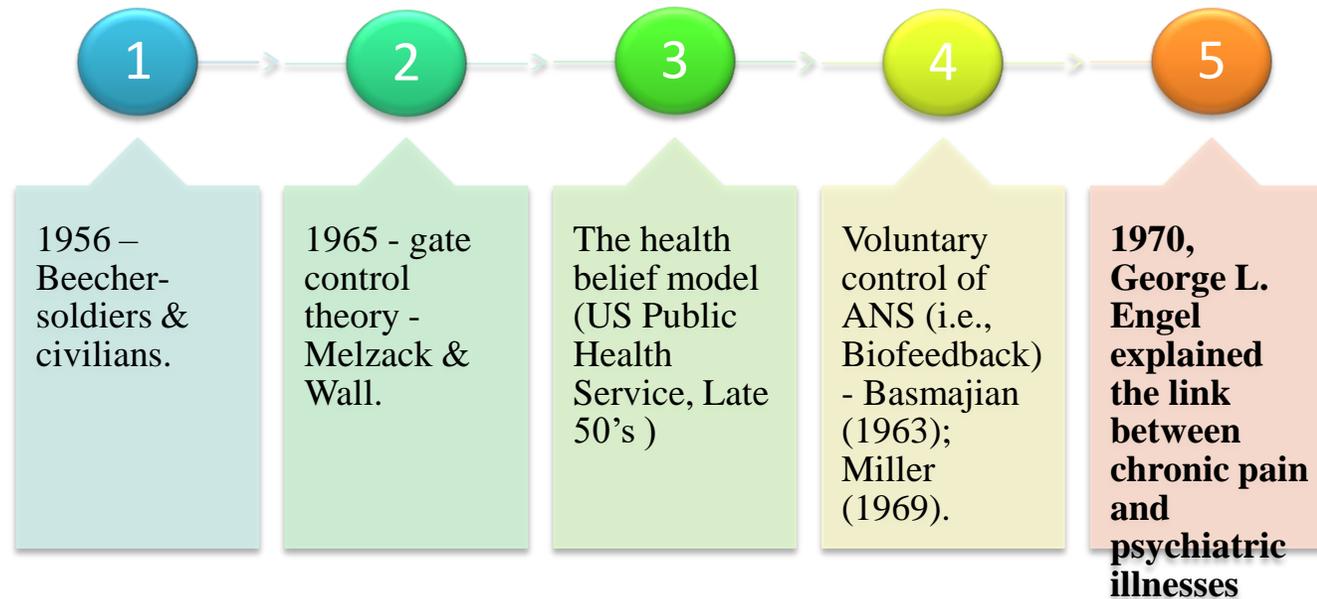
Tokom vremena i kroz različite kulture, razumevanje i ekspresija bola reflektuje važeći duh epohe.

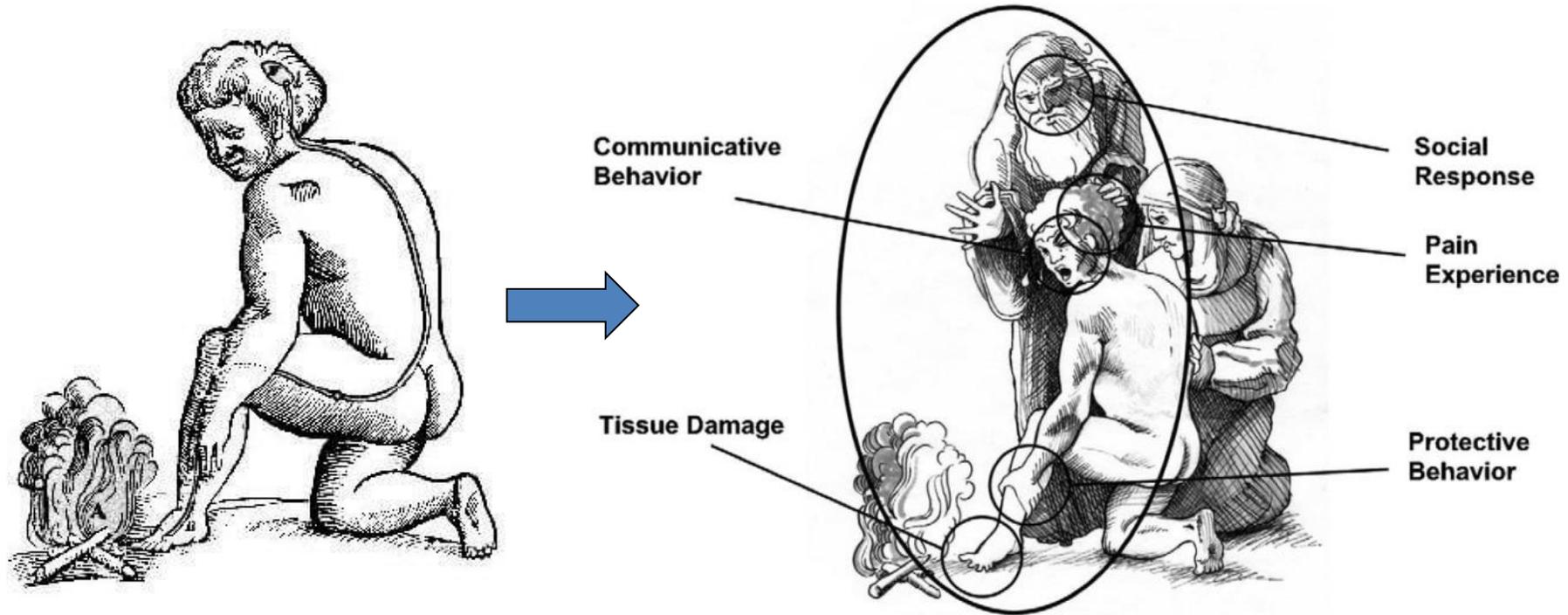
MODIFIKACIJA PARADIGME



Sigmund Freud
(6 May 1856 – 23
September 1939)

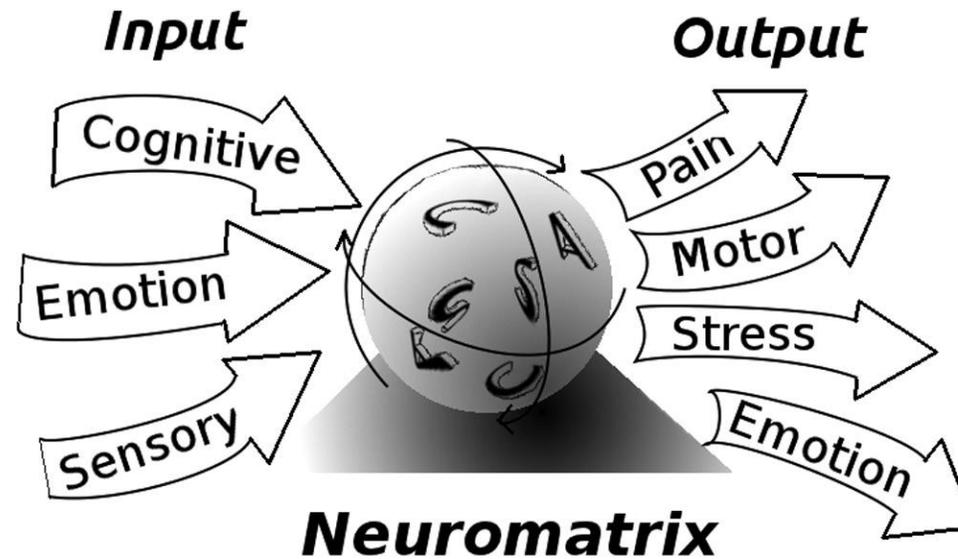
Nastanak Psihosomatske Medicine





PROMENA Biomedikalnog u Biopsihosocialni Model

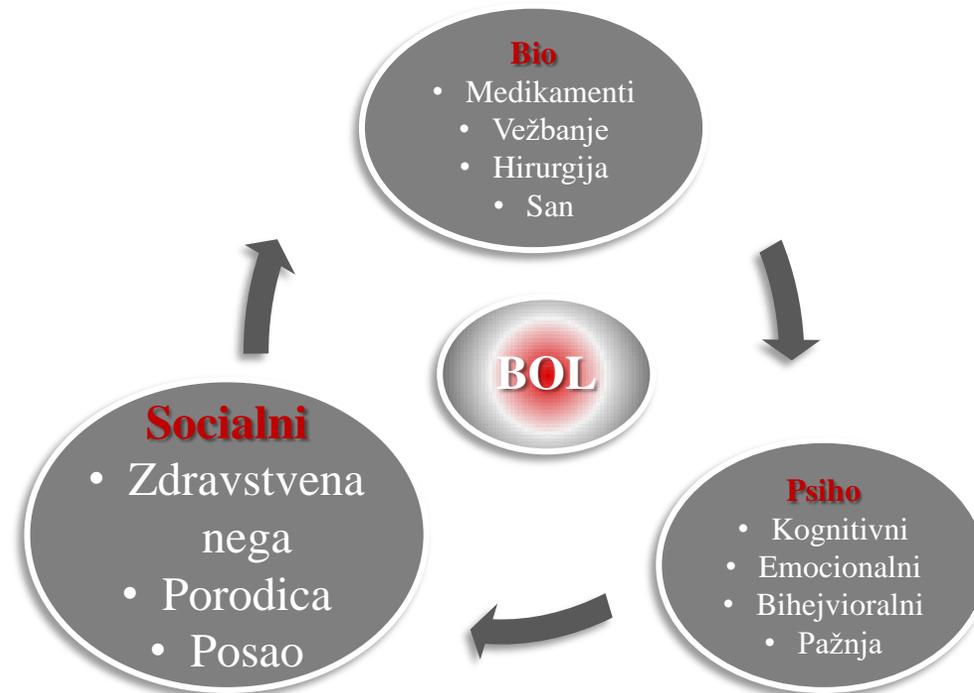
Kulturalna promena načina kako se bol doživljava, procenjuje i leči



Biopsihosocialni Model Bola

BOL

Ne samo symptom, već I iskustvo pacijenta



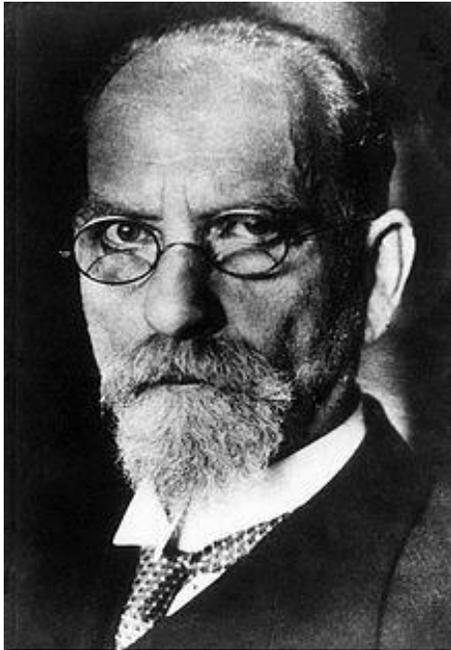
„TOTALNO BOLNO“ iskustvo: interaktivni model



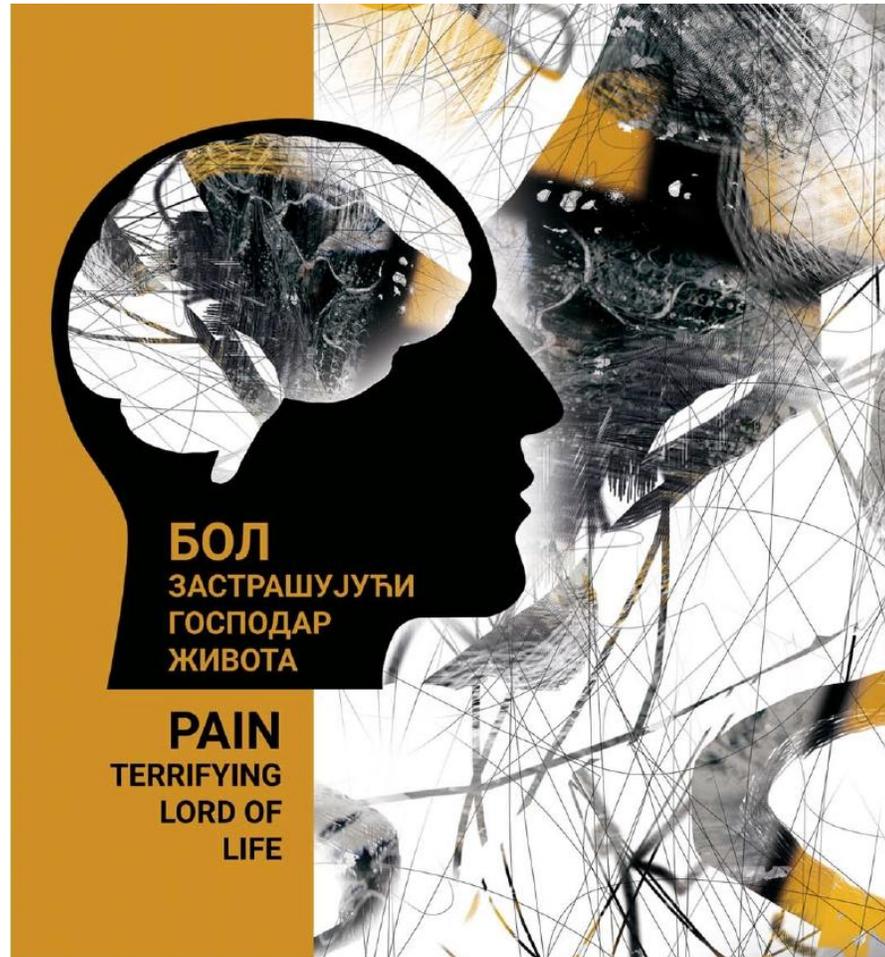
*...mi nismo svoji dok god priroda, pod pritiskom,
komanduje umu da pati sa telom.*

Shakespeare, *King Lear*

FENOMENOLOŠKI ASPEKTI BOLA



**Edmund Gustav Albrecht
Husserl** (8 April 1859 – 27 April
1938)



„LIVED BODY“

Jedinstvo tela, uma i sveta–
Merleau-Ponty:

**“I am conscious of the
world through my body”**

PATIENT'S PERCEPTION OF TOTAL PAIN

P

Physical pain: Osteopathic lesion, deep tissue or bone pain “tender”

A

Anxiety: emotional discomfort, angry, depression

I

Interpersonal interactions: Family strains, isolation

N

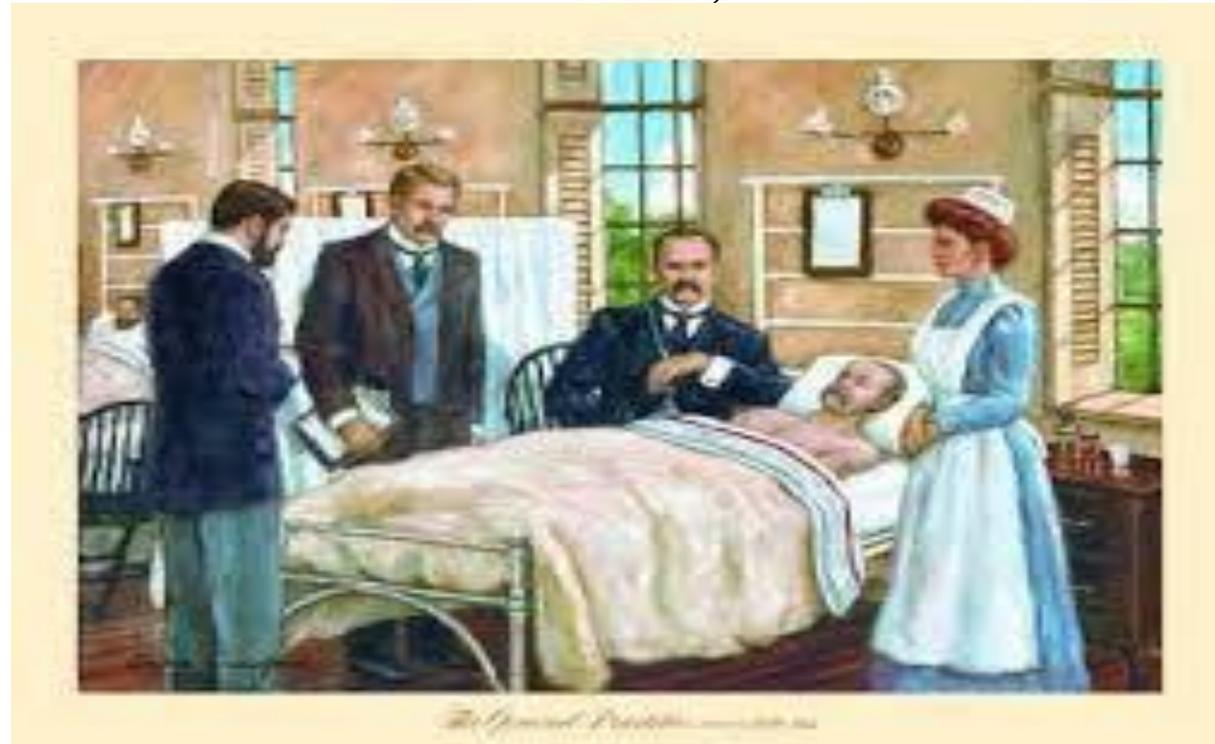
Nonacceptance of the caregivers: doubting of their faith, sense of hopelessness



Madjar I: The lived experience of pain in the context of clinical practice. In Handbook of phenomenology and medicine. Edited by Toombs S. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2011. p:263–277.

- „To understand pain we need to understand the person in pain and a phenomenological gaze can help us to do that. The key is our attentiveness to the lived experience of the person in pain, and our willingness, individually and as members of health care teams, to work as much with as on our patients. The cognitive and technical work of pain diagnosis and treatment needs to go hand in hand with the supportive, and the affirming acts that make possible for the patient’s voice to be heard and to be valued.”

*Dobar lekar leči bolest; Veliki lekar leči pacijenta u bolesti. -Sir
William Osler, oko 1900*



BOLNO ISKUSTVO

Uobičajena je interakcija tri hijerarhijska nivoa u nastanku kompleksne slike bola:

- 1. senzorno - diskriminativni**
- 2. motivaciono - afektivni**
- 3. kognitivno - evaluativni**

1. Senzorno - diskriminativni sistem (lokalizacija, intenzitet, kvalitet, kao I vremenski I prostorni aspekti bola)

2. Motivaciono- afektivni sistem determiniše individualno ponašanje (depresija, anksioznost)

3. Kognitivno - evaluativni sistem (razmišljanja koja se tiču uzroka i značaja bola). Ona mogu blokirati ili modulirati percepciju bola.

PRAG BOLA I TOLERANCIJA NA BOL

PRAG BOLA JE TAČKA NA KOJOJ SE STIMULUS OSEĆA KAO BOL

Postoje značajne varijacije medju ljudima ili kod jedne osobe u različitim situacijama i vremenu

Perceptualna dominacija- jak bol na jednom mestu u telu može uticati na povećanje praga bola na drugom mestu

- **Tolerancija na bol** je izražena kao vreme trajanja ili intenzitet bola koji će pojedinac izdržati pre započinjanja očiglednih bolnih odgovora.

Pod uticajem je – kulturoloških faktora

- očekivanja
- obrasca ponašanja
- fizičkog i mentalnog zdravlja

- **Tolerancija na bol** se generalno **smanjuje**:

- sa ponavljanim izlaganjem bolu,
- umorom, ljutnjom, dosadom, strahom,
- gubitkom sna

- **Tolerancija na bol** se **povećava**:

- konzumacijom alkohola,
- lekovima, hipnozom,
- grejanjem,
- jakim uverenjima ili verom

Tolerancija na bol **mnogo varira**, kako medju ljudima tako i kod jedne osobe

Smanjenje tolerancije je primećeno kod dece, adolescenata i starih osoba

GODINE I PERCEPCIJA BOLA

Deca i stare osobe doživljavaju bol različito od odraslih

Novorođenčad u prvih 1 do 2 dana života su **manje osetljivi** na bol (ili samo nemaju mogućnost da verbalizuju bolno iskustvo).

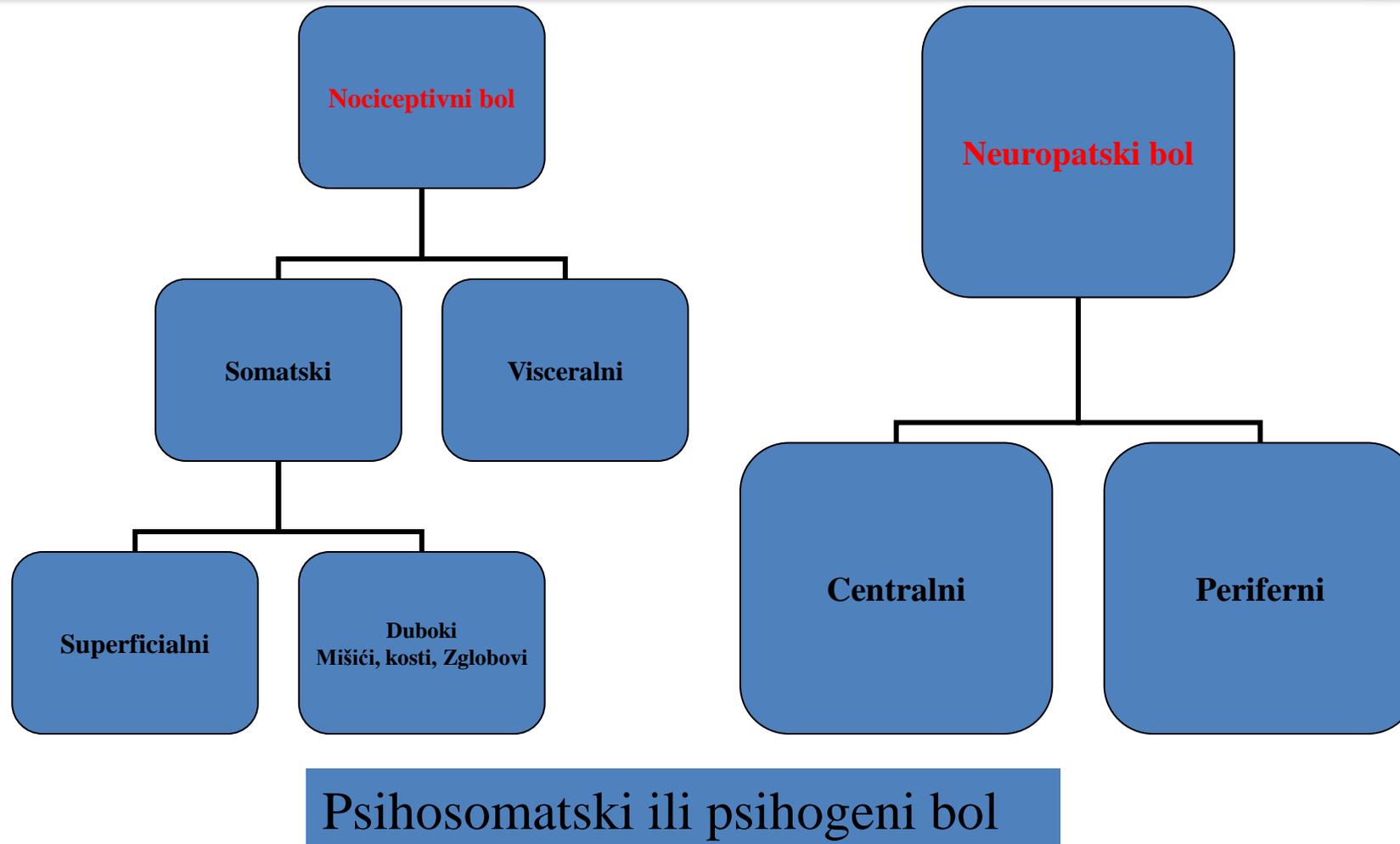
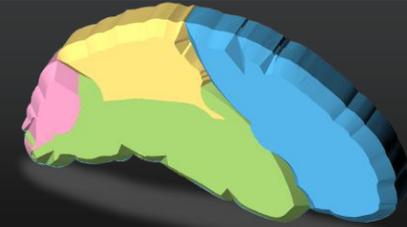
Pun bihevioralni odgovor na bol se javlja između 3 i 12 meseci

Starija deca, između 15 i 18 godina, imaju manji prag bola od odraslih

Prag bola ima tendenciju rasta sa starenjem

Ova promena je verovatno posledica perifernih neuropatija i promena u debljini kože

KLASIFIKACIJA BOLA

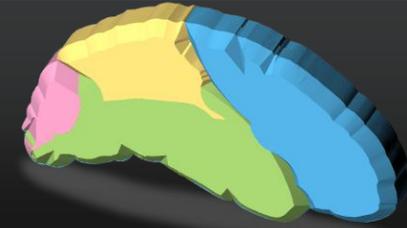


Vrste bola

- 1. Somatogeni bol** je bol koji potiče (obično poznat) iz tela:
 - a/ nociceptivni bol – somatski, visceralni**
 - b/ neuropatski bol**
- 2. Psihogeni bol** je bol bez poznatog fizičkog uzroka, ali je obrada senzitivnih informacija u CNSu poremećena

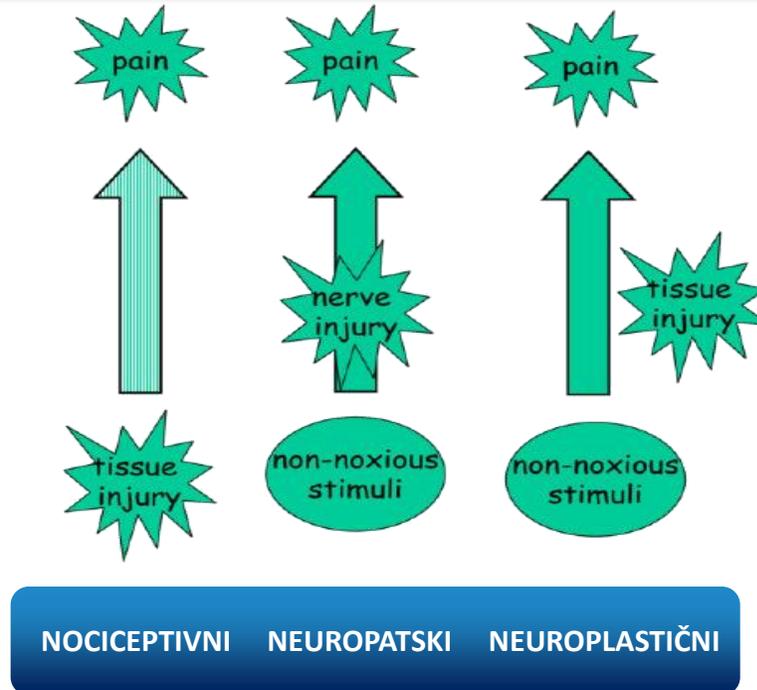
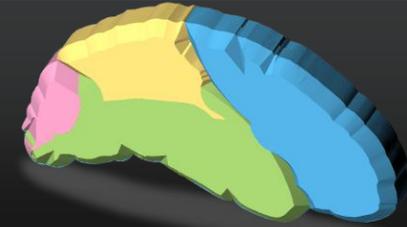
U ovom obliku bola psihološka evaluacija nudi dokaze da je bol predominantno posledica psiholoških faktora

KLASIFIKACIJA BOLA



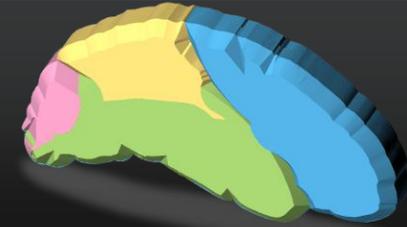
- **Patogeneza**
 - Neuropatski bol
 - Nociceptivni bol
 - Kombinovani (mešani) bol
- **Dužina**
 - Akutni
 - Hronični
- **Lokalizacija**
 - Abdominalni
 -
- **Etiologija**
 - Kancerski
 - Vaskularni
 -

PATOFIZIOLOŠKA KLASIFIKACIJA BOLA



- mnogobrojni naučni radovi prikazuju ovu podelu koja je značajna za terapijski pristup - [Steen Petersen Felix, Michele Curatolo \(2002\)](#)

PATOFIZIOLOŠKA KLASIFIKACIJA BOLA



- Klasifikacija bola:
(Neurologija za studente medicine, Vladimir Kostić, Beograd 2007)

1
NOCICEPTIVNI
BOL

2
NEUROPATSKI
BOL

3
KOMBINOVANI
BOL
(MEŠANI)

KLASIFIKACIJA BOLA

AKUTNI
BOL



- **Akutni bol** = Odgovara leziji; bol koji prestaje nakon uspešne intervencije ili izlečenja
- Generalno je intenzitet srazmeran stimulusu
- Dobro lokalizovan

- Obično nagli početak i odnosi se na specifični problem
- Kraći od 6 meseci
- Trajanje korelira sa uzrokom i obično je predvidivo
- Uzrokuje predvidiv neurološki odgovor uzrokovan simpatičkom stimulacijom (autonomna hiperaktivnost)
 - Tahikardia, tahipnea, povećanje perifernog krvnog protoka i KP

KLASIFIKACIJA BOLA

Hronični bol



- **Hronični bol** = bol koji se produžava uprkos lečenju ili zalečenju i nema biološku svrsishodnost
- Nije uvek vezan za specifični uzrok
- Može biti kontinuirani ili intermitentni
- HB je BOLEST
 - Duži od 6 meseci
 - Mala autonomna hiperaktivnost
 - Simptomi iritabilnosti, gubitak energije, slabost koncentracije
 - Mnogo faktora je uključeno u razvoj
 - Često je praćen sa simptomima
 - Anksioznost
 - Insomnia
 - Depresija (najčešće)

KLASIFIKACIJA BOLA

**Prenešeni
bol**



Prenešeni bol

- Bol koji potiče iz jednog dela tela, a oseća se kao da je iz drugog dela
 - Javlja se u dermatomima koji pripadaju istim segmentima kičmene moždine kao i oboleo organ

- Objasnjava se teorijom konvergencije-projeksionom teorijom
 - Dva tipa aferentnih vlakana ulaze u isti segment KM i konvergiraju u istu senzornu projekcionu ćeliju
 - Mozak ne poznaje aktuelni uzrok i projektuje bol u somatsko područje

KLASIFIKACIJA BOLA

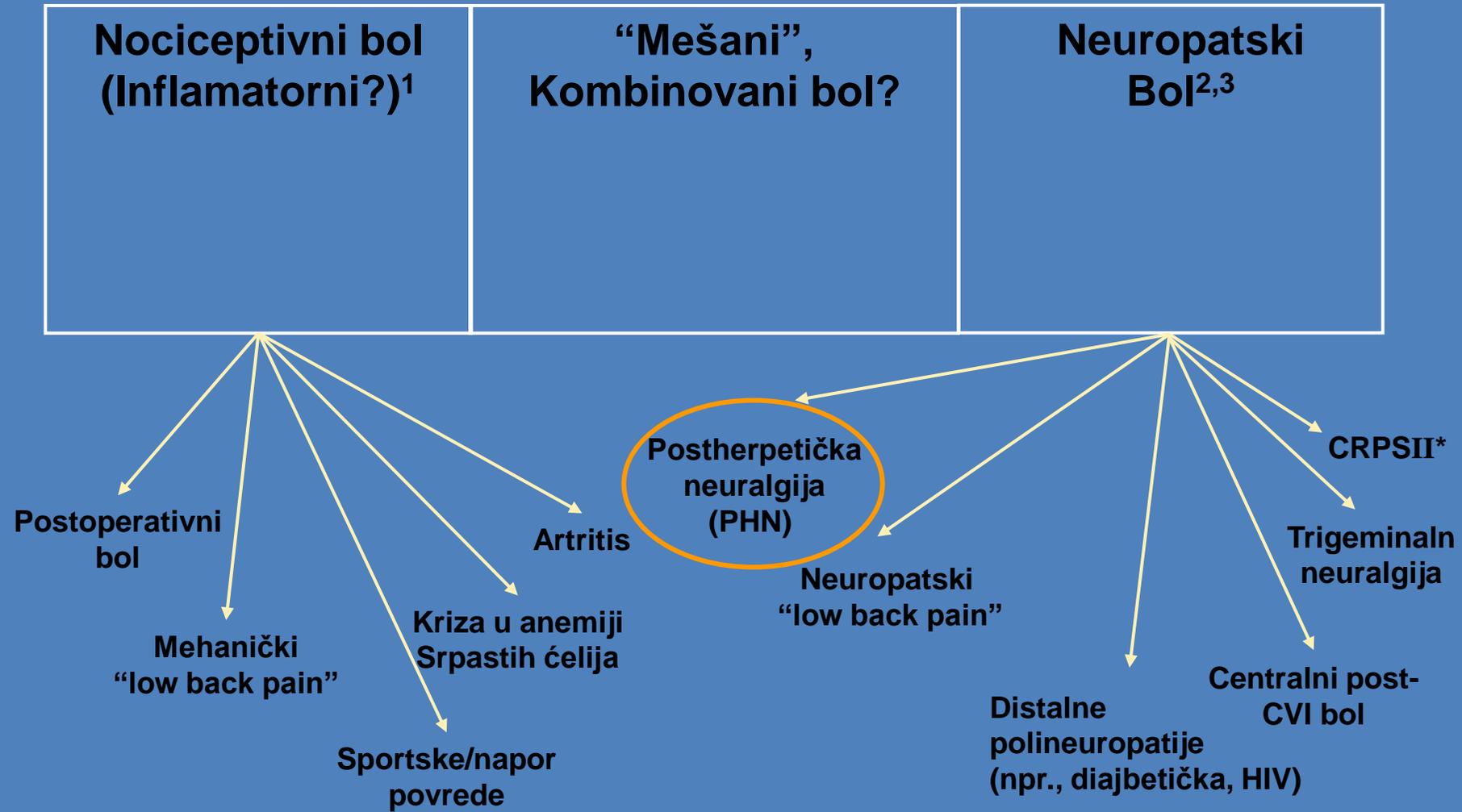
*Neuropatski
bol*



Neuropatski bol

- Bol injiciran ili uzrokovan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema.
 - Obično ima paleći, strujeći, žareći ili kvalitet strujnog udara
 - Uzrokuje nestabilnost ANS rezultujući u pogoršanju bola sa emocionalnim ili fizikalnim stresom
 - Najkarakterističnija odlika je alodinija
 - Bol uzrokovan neštetnim stimulusima (lagani dodir, dašak vetra, itd.)
 - Često je jak
 - CNS lezija (centralni bol) ili PNS (periferni bol)

Nociceptivni vs. Neuropatski Bol



*Complex regional pain syndrome type II.

1. Portenoy RK, Kanner RM. In: *Pain Management: Theory and Practice*. Philadelphia, PA: FA Davis Company; 1996:4.
2. Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of Chronic Pain*. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
3. Galer BS, Dworkin RH. *A Clinical Guide to Neuropathic Pain*. Minneapolis, MN: McGraw-Hill; 2000.

Neuroanatomija bola

Deo nervnog sistema odgovoran za percepciju bola može se podeliti na:

1. Aferentne puteve
2. CNS
3. Eferentne puteve

Aferentni deo se sastoji od:

- **nociceptora (slobodnih nervnih završetaka nociceptivnih ćelija)**
- **Aferentnih nervnih vlakana**
- **Neuronske mreže u kičmenoj moždini**

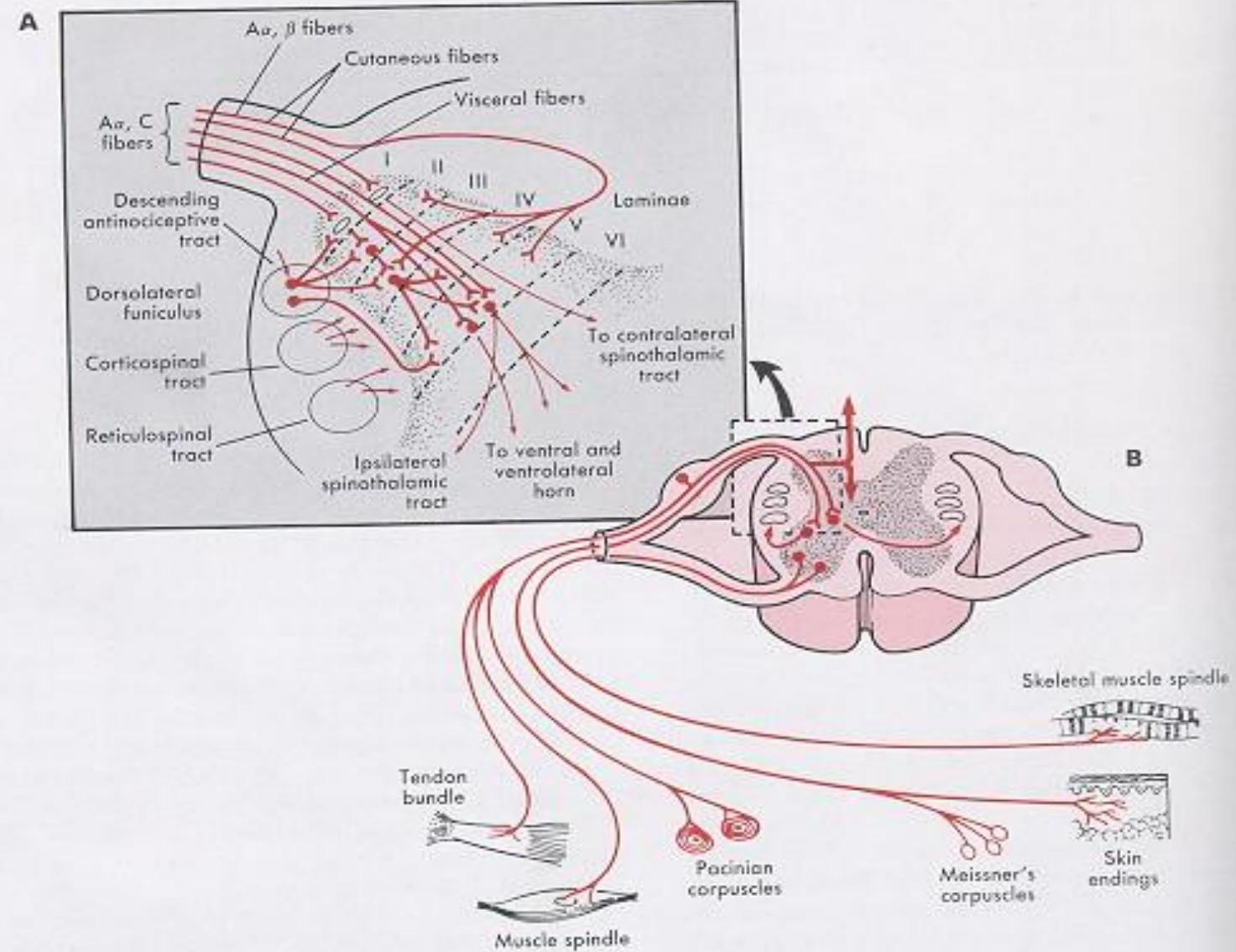


FIG. 13-2. Nociceptors and spinal segment. A, Nociceptive and other afferent and efferent pathways in a spinal nerve at the dorsal horn. B, Small A-delta and C fibers from synapses primarily with cells in lamina V but also with cells in laminae IV and VI.

Mozak spoznaje osećaj bola

- Talamus, senzitivni korteks:

Spoznaje
opisuje
lokalizuje } Bol

- Delovi talamusa, moždanog stable I retikularne formacije:

- identifikuju tupi, dugotrajni, i difuzni bol

- Retikularna formacija i limbički sistem:

- kontrolišu emocionalni i afektivni odgovor na bol

Kako su korteks, talamus i moždano stablo u brojnim interkonekcijama sa hpotalamusom i autonomnim nervnim sistemom, **percepcija bola je udružena sa autonomnim odgovorom**

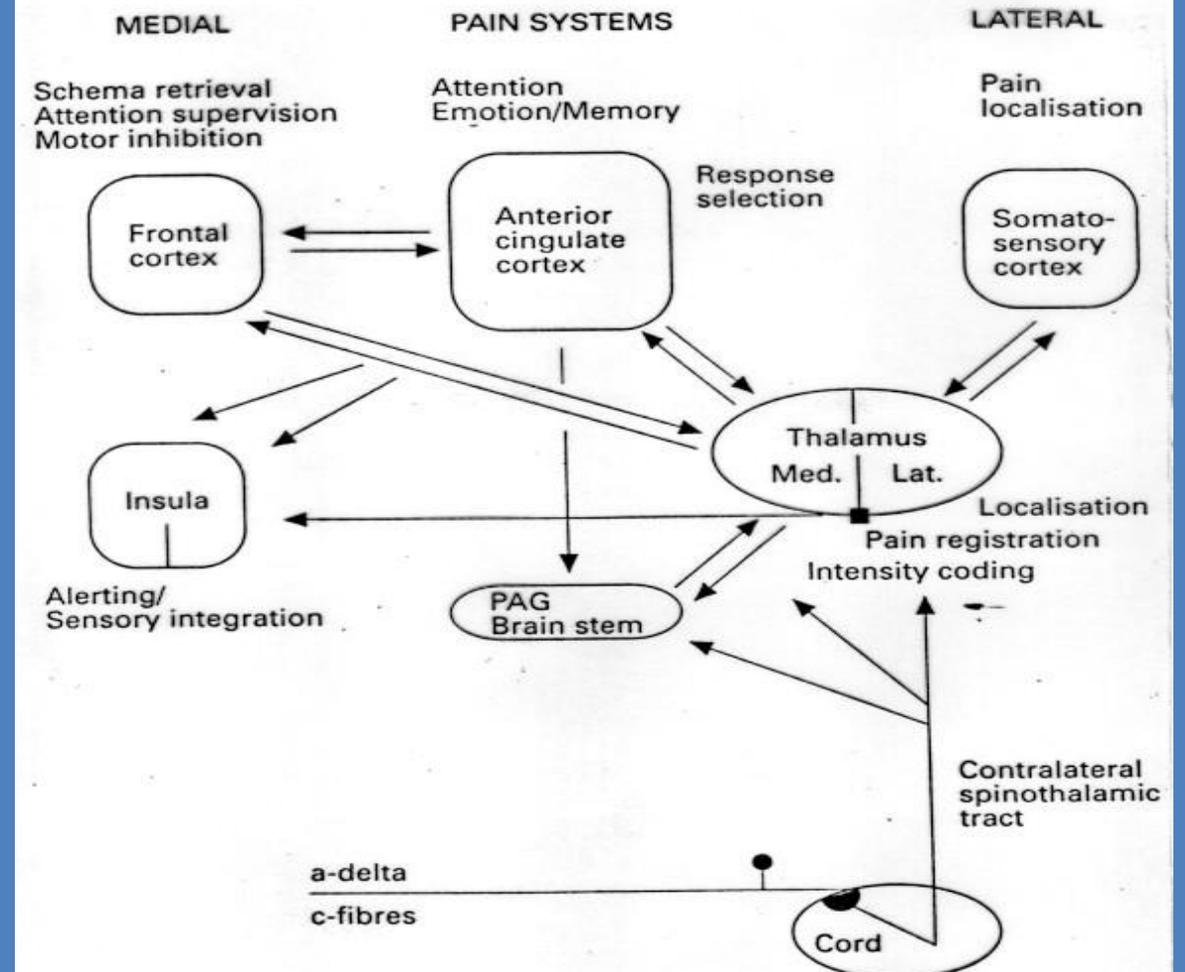
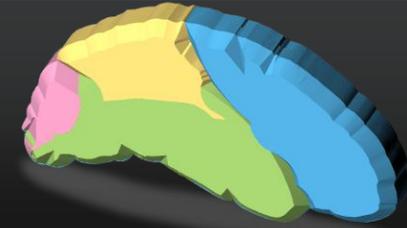


Figure 1 Schematic diagram of some of the main anatomical components of the 'pain matrix', and their possible functional significance. PAG = Periaqueductal grey matter.

Neuroanatomija bola

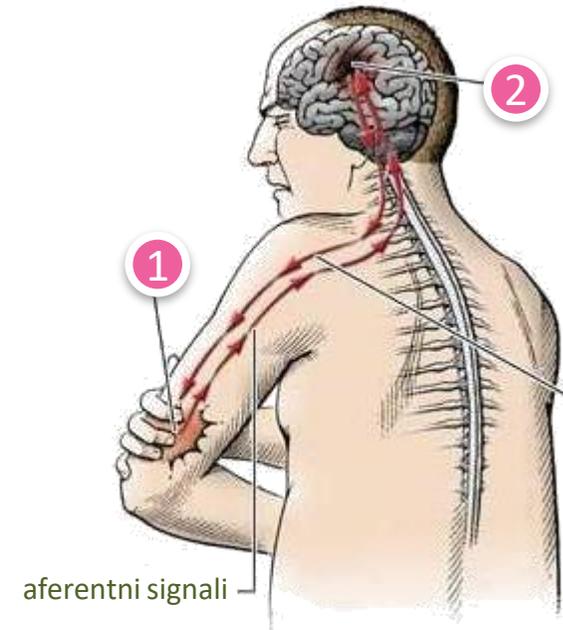


1. periferni nociceptivni aferentni neuron

aktiviran od strane štetnih nadražaja

2. centralni mehanizmi

stvaraju osećaj bola preko aferentnih signala



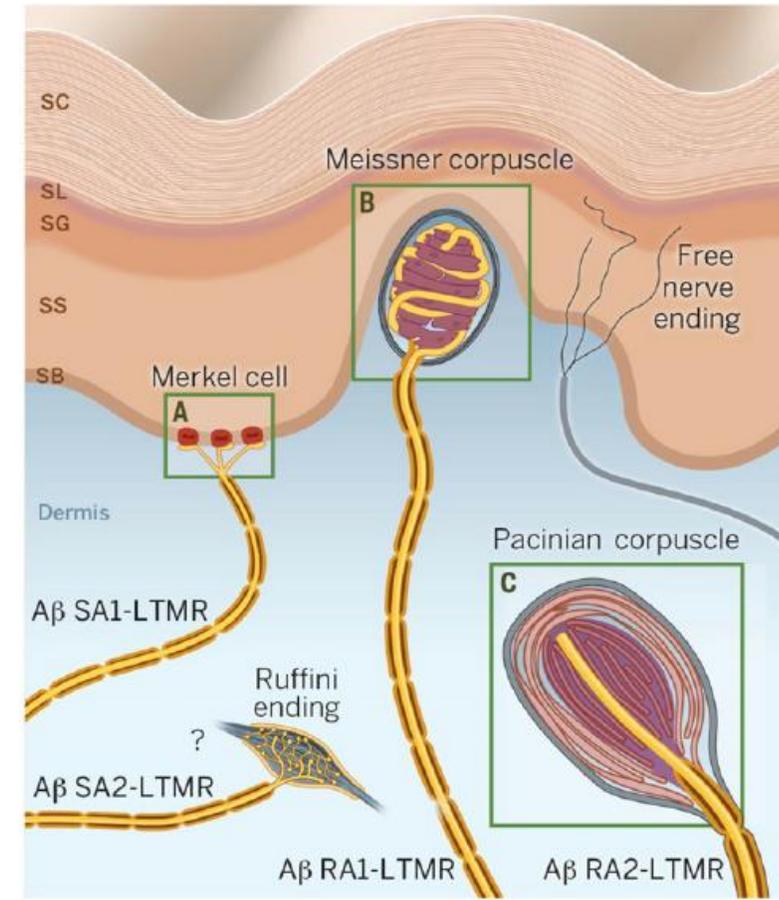
STIMULUS I ODGOVOR

Stimulus SPOLJAŠNJI ILI UNUTRAŠNJI TRIGER

Odgovor Interna reakcija na triger



Huges D., Bioinspiration & Biomimetics 2015,



NOCICEPTIVNI BOL



MEHANIZAM FORMIRANJA OSEĆAJA BOLA

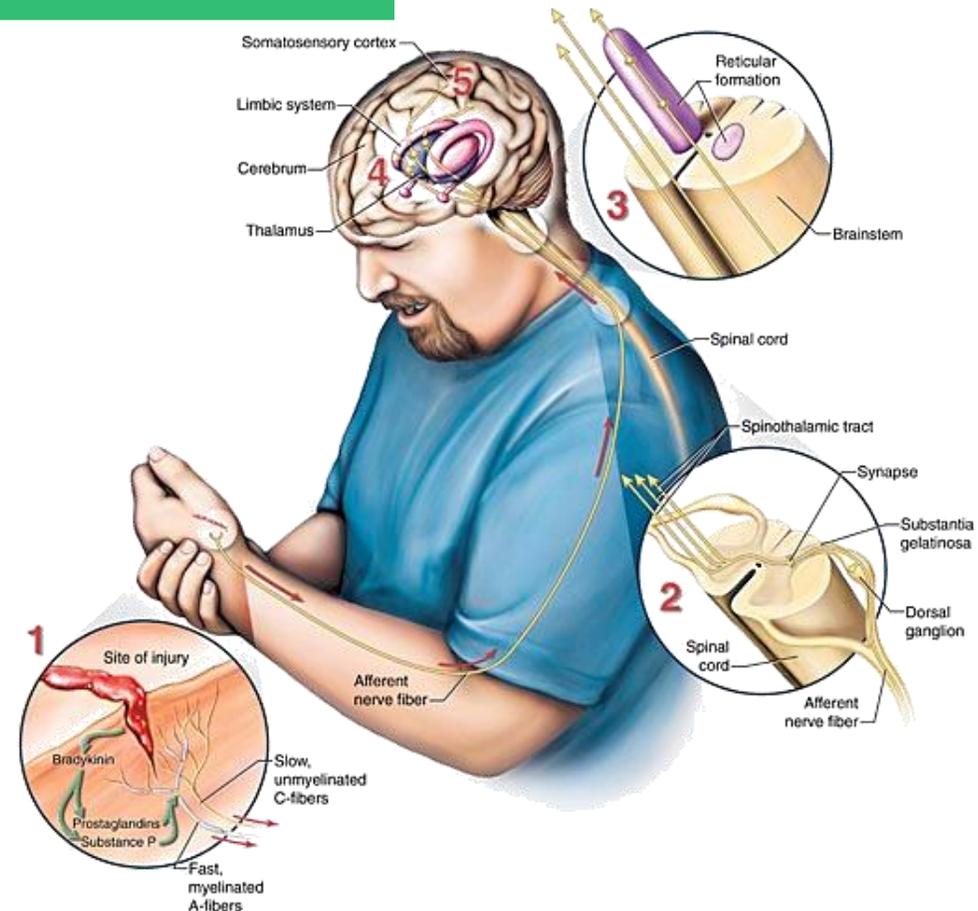
- sastoji se iz četiri procesa:

1. TRANSDUKCIJA

2. TRANSMISIJA

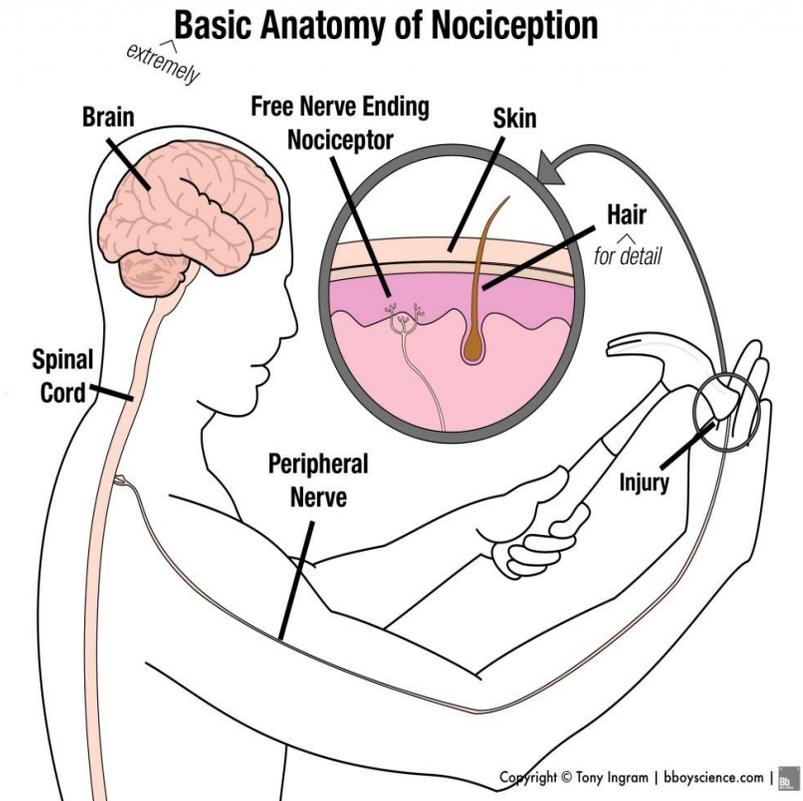
3. MODULACIJA

4. PERCEPCIJA



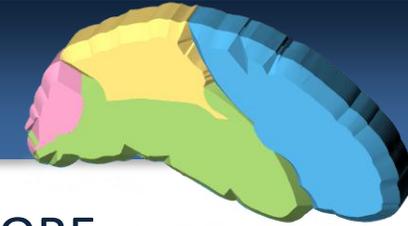
Nociceptori

- Nociceptori reaguju na štetne stimulse
- Nalaze se u
 - koži
 - mišićima
 - zglobovima
 - i nekim viscelarnim tkivima.

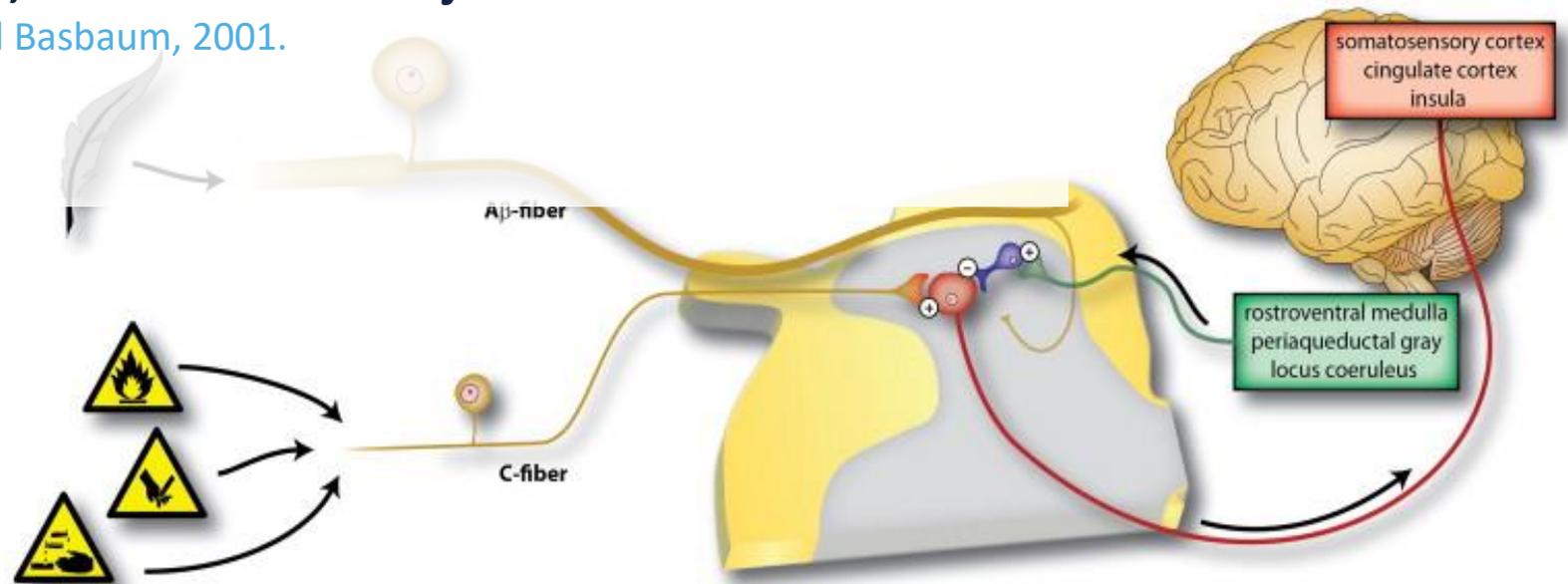


NOCICEPTIVNI BOL

TRANSDUKCIJA



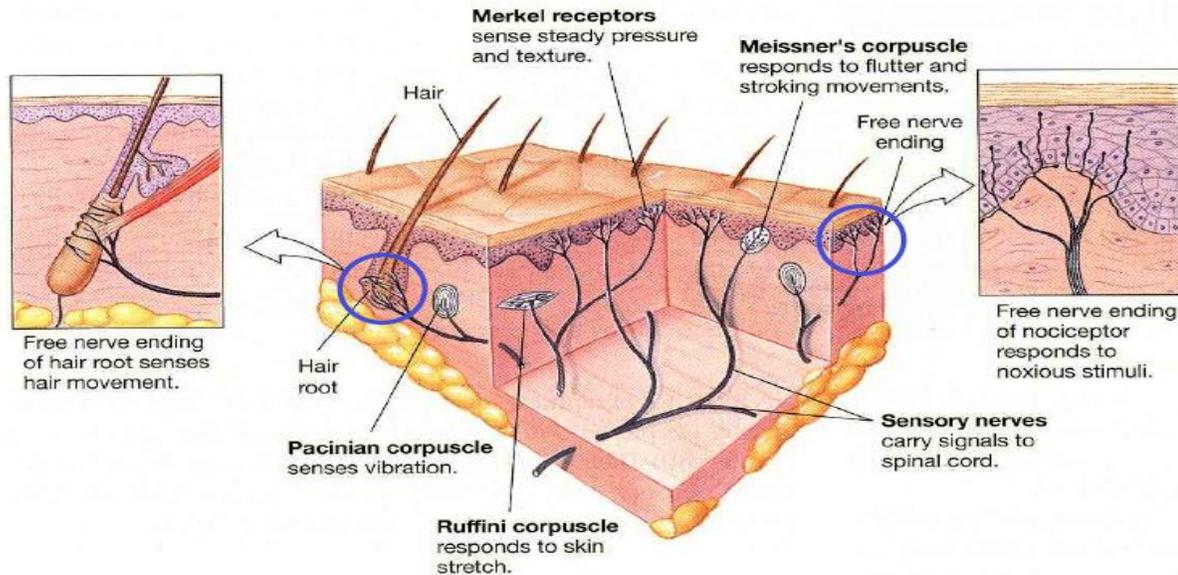
- Nociceptivna draž aktivira primarne aferentne neurone – NOCICEPTORE:
 - **slobodni završeci A- δ** : tanka mijelinizovana vlakna
 - **C vlakana**: tanka nemijelinizovana vlakna
- ovi nervi imaju senzorne završetke u perifernim tkivima i aktiviraju se različitim dražima: **mehaničkim, termičkim i hemijskim**
[Cesare and Mc Naughton, 1997](#); [Julius and Basbaum, 2001](#).



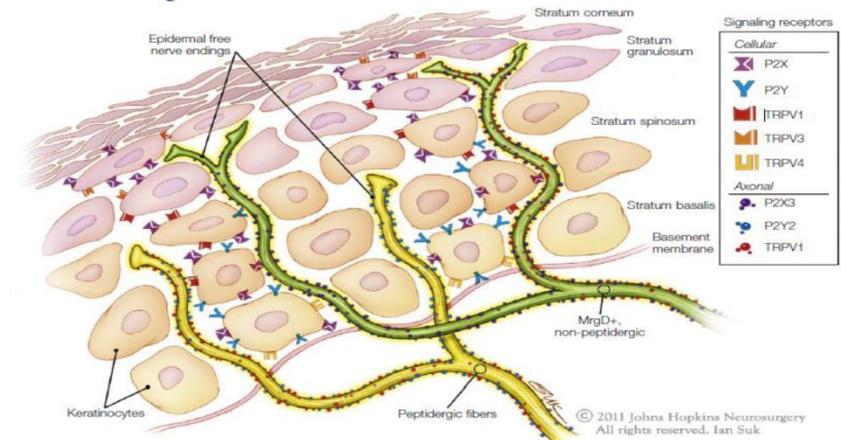
Nociceptori

Ima puno varijacija u primarnim nociceptivnim neuronima:

- **Većina su “nemi”** (ne odgovaraju na standardne stimuluse, osim kada su prisutne inflamatorne substance)
- Neki su **specifični za određenu vrstu stimulusa**, npr:
 - mehanički
 - termalni
- Ali su većina **polimodalni** (odgovaraju na brojne stimuluse)
- **Broj i veličina receptivnog polja** pokrivenog jednim vlaknom može biti **mala** ili **velika**



Nociceptors



NOCICEPTIVNI BOL

HEMIJSKI MEDIJATORI NOCICEPTIVNIH PUTEVA

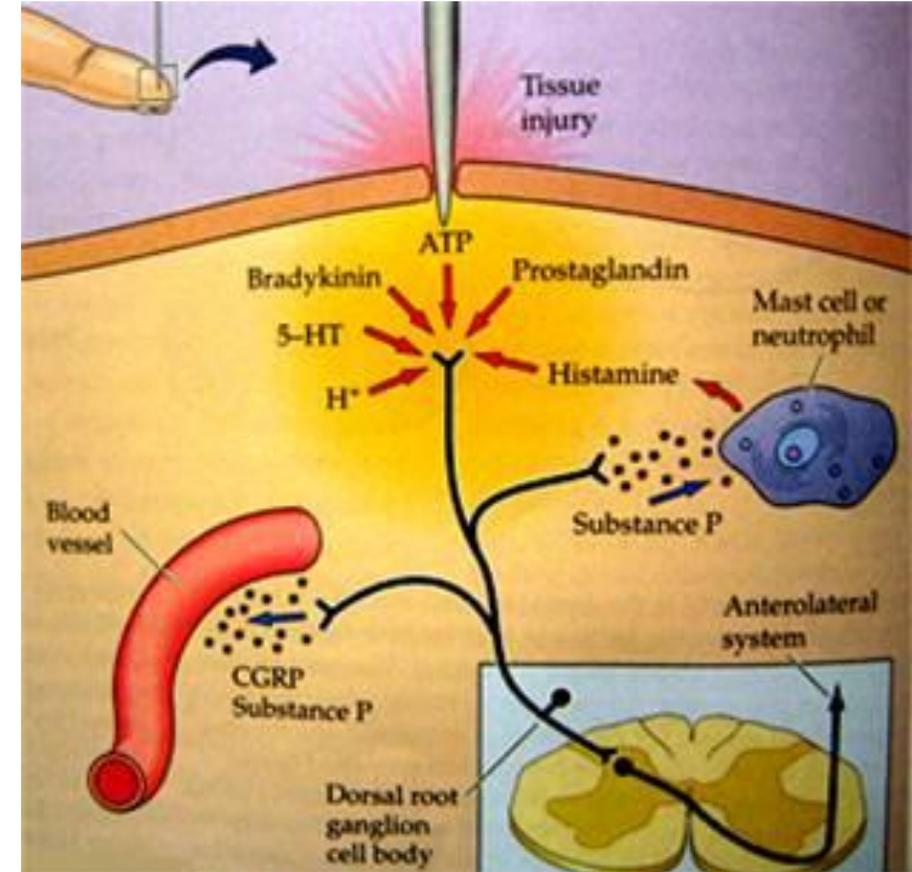


- **algogene supstance** menjaju propustljivost membrane nociceptivnih završetaka za jone, membrana se depolarizuje i nastaje **rec. potencijal**
- **receptorski potencijal** (prostorna i vremenska sumacija) - dostiže pragovnu vrednost i nastaje **akcioni potencijal - nastaje signal bola**

Algogene supstance

● Substance oslobodjene u oštećenom tkivu:

- prostaglandini
- bradkinin
- serotonin
- substanca P
- histamin
- protoni
- NGF



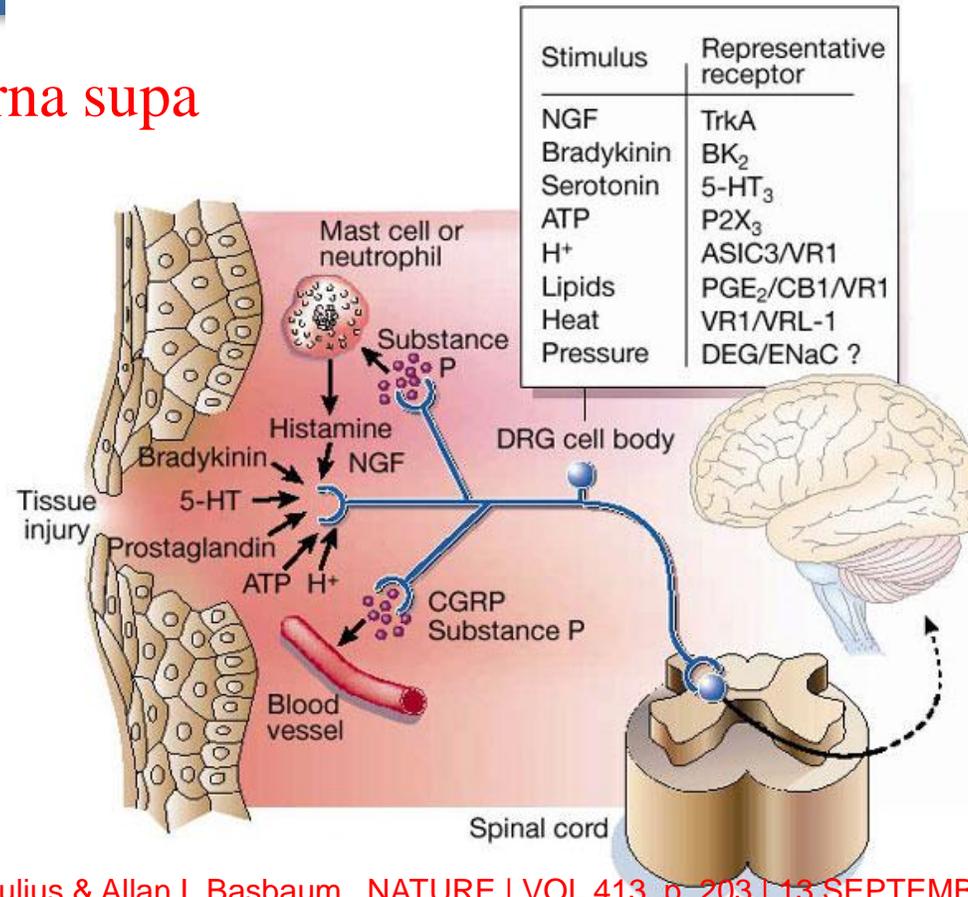
Ove substance su prilika i izazov za **razvoj novih analgetskih lekova**

NOCICEPTIVNI BOL

Somatosensorni/Bolni Ligandi



Inflamatorna supa



ALGOGENE (INFLAMATORNI MEDIJATORI) SUBSTANCE

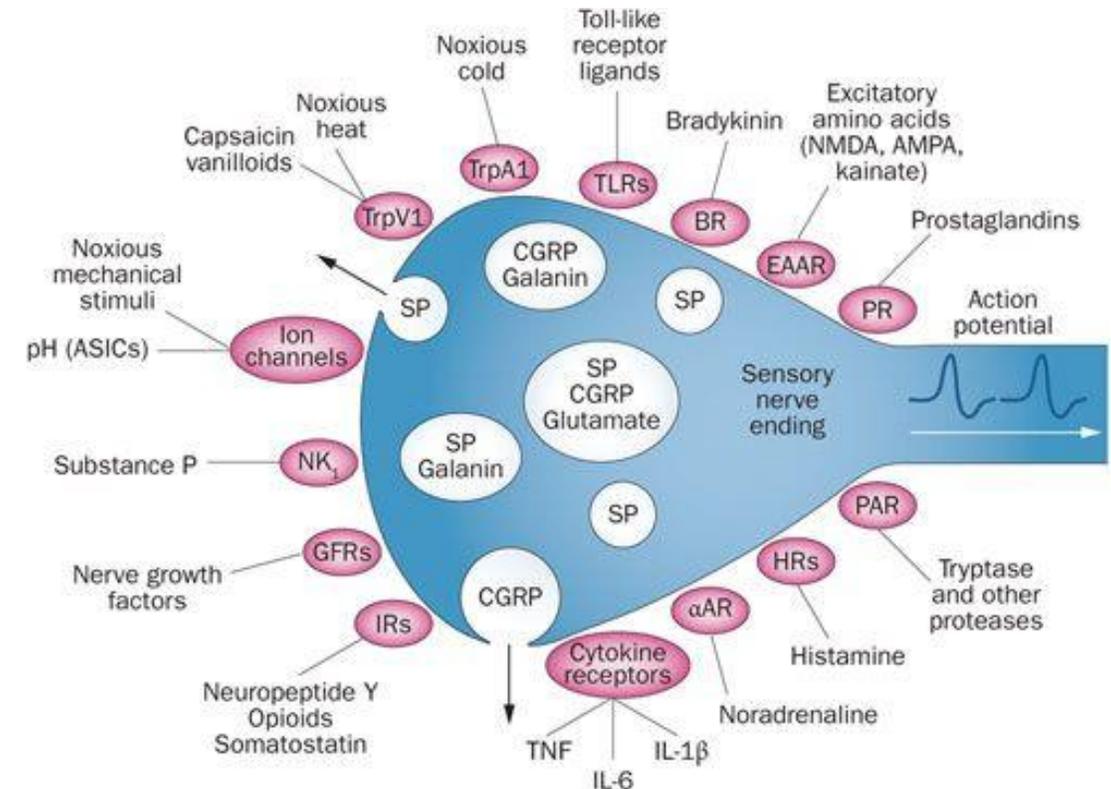
Substance	Main effects
Kinins: <ul style="list-style-type: none">• bradykinin (in blood)• kallidin (in tissues)	nociceptor activation
Serotonin	
Histamine	vasodilation, oedema, itching, nociceptor sensitization
Prostaglandins	nociceptor sensitization
Leukotrienes	
H ⁺	hyperalgesia
Cytokines	nociceptor sensitization and stimulations
Adenosine	hyperalgesia

RECEPTORI

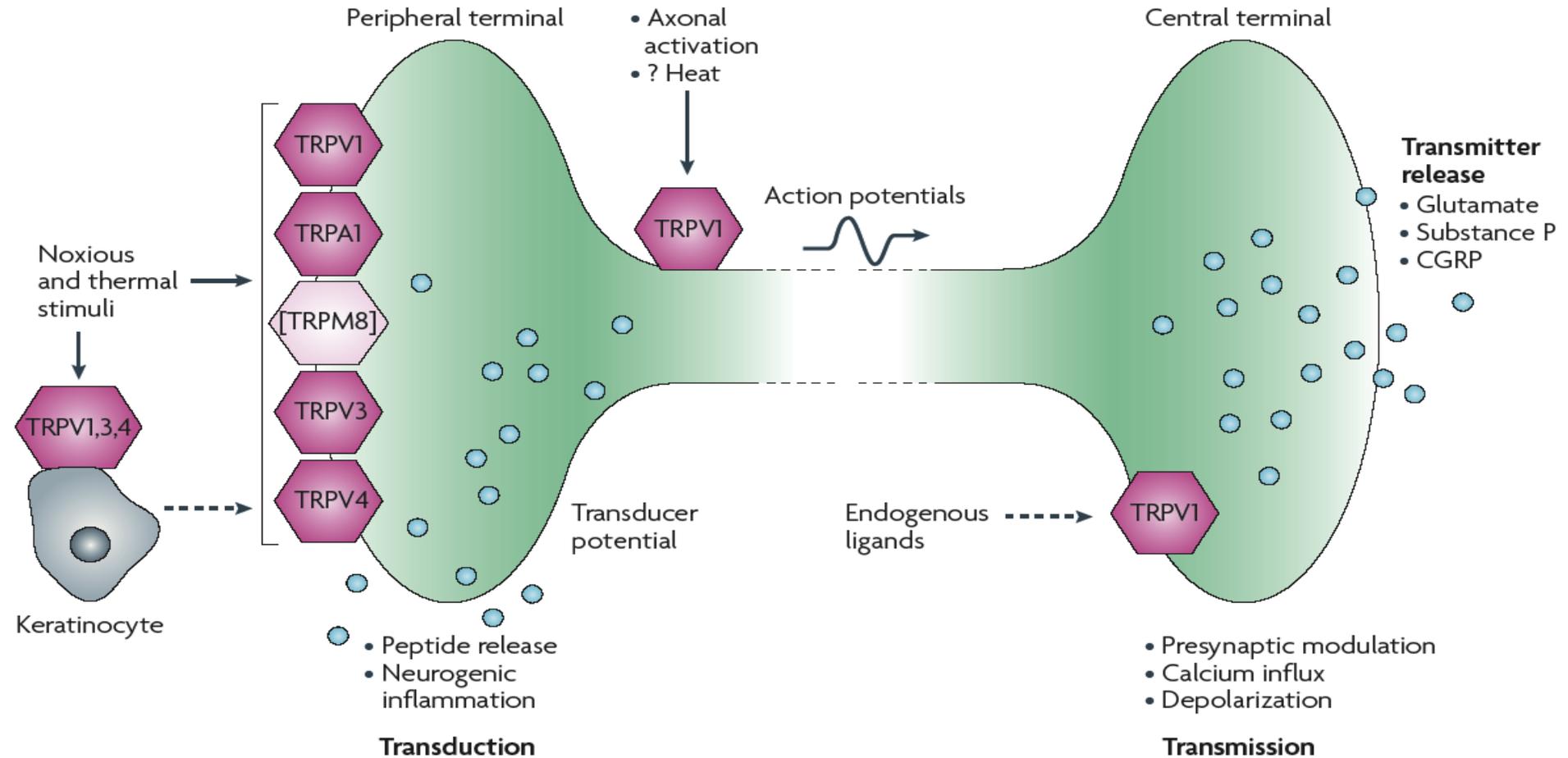
- Neurotrofinski receptori
 - Tirozin kinaza (trKA) receptor
 - Tranzitorni receptorni potencijal (vanilloid) receptori
 - TRPV 1 receptori
 - TRPV 3 receptori
- Tahikininski receptori
- Adenozintrifosfatni receptori
- Opioidni receptori
- Kanabinoidni receptori

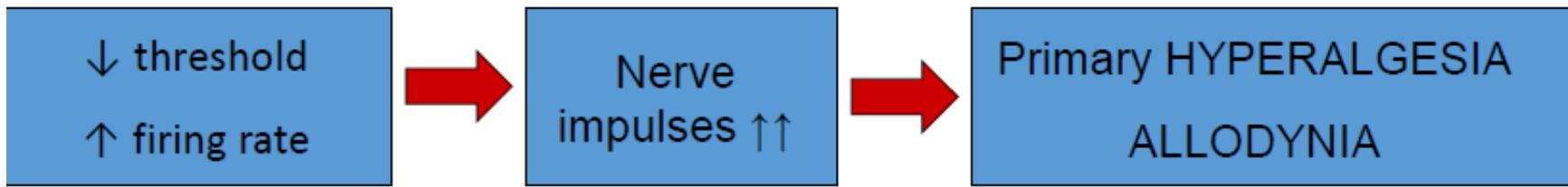
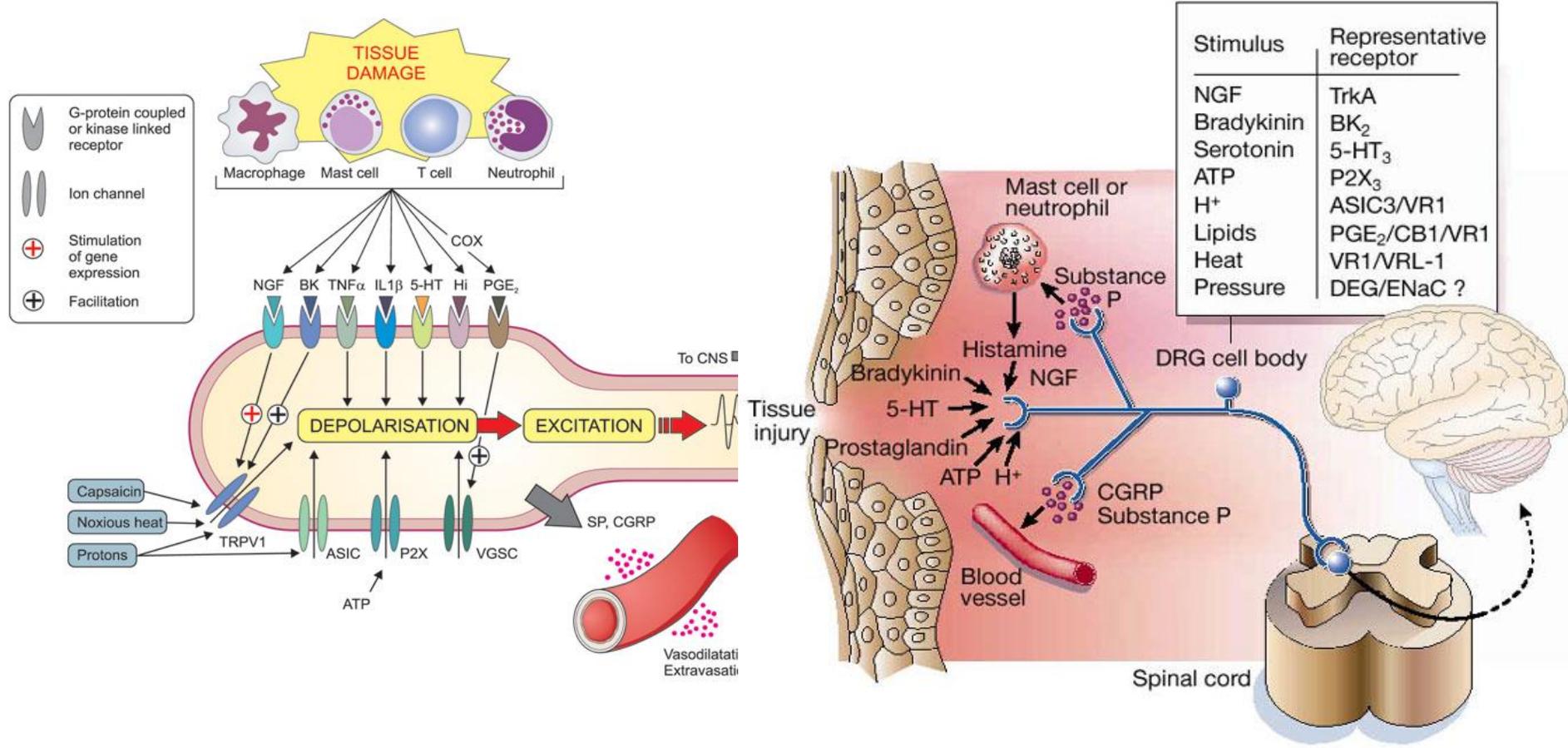
POLIMODALNI NOCICEPTORI

- C vlakna (nemijelinizovani slobodni nervni završetci)
- Reaguju na toplotu, štipanje (pinch) i hladnoću (HPC receptori)
- Eksprimiraju TRPV1, TRPA1 i druge TRP receptore
- Odgovaraju na iritantne hemijske materije
 - Capsaicin (chili peppers): TRPV1 receptori
 - Senf, beli luk, ren: TRPA1 receptor
 - Nizak pH (kiseline)
 - Endogeni peptidi: Bradykinin, NGF

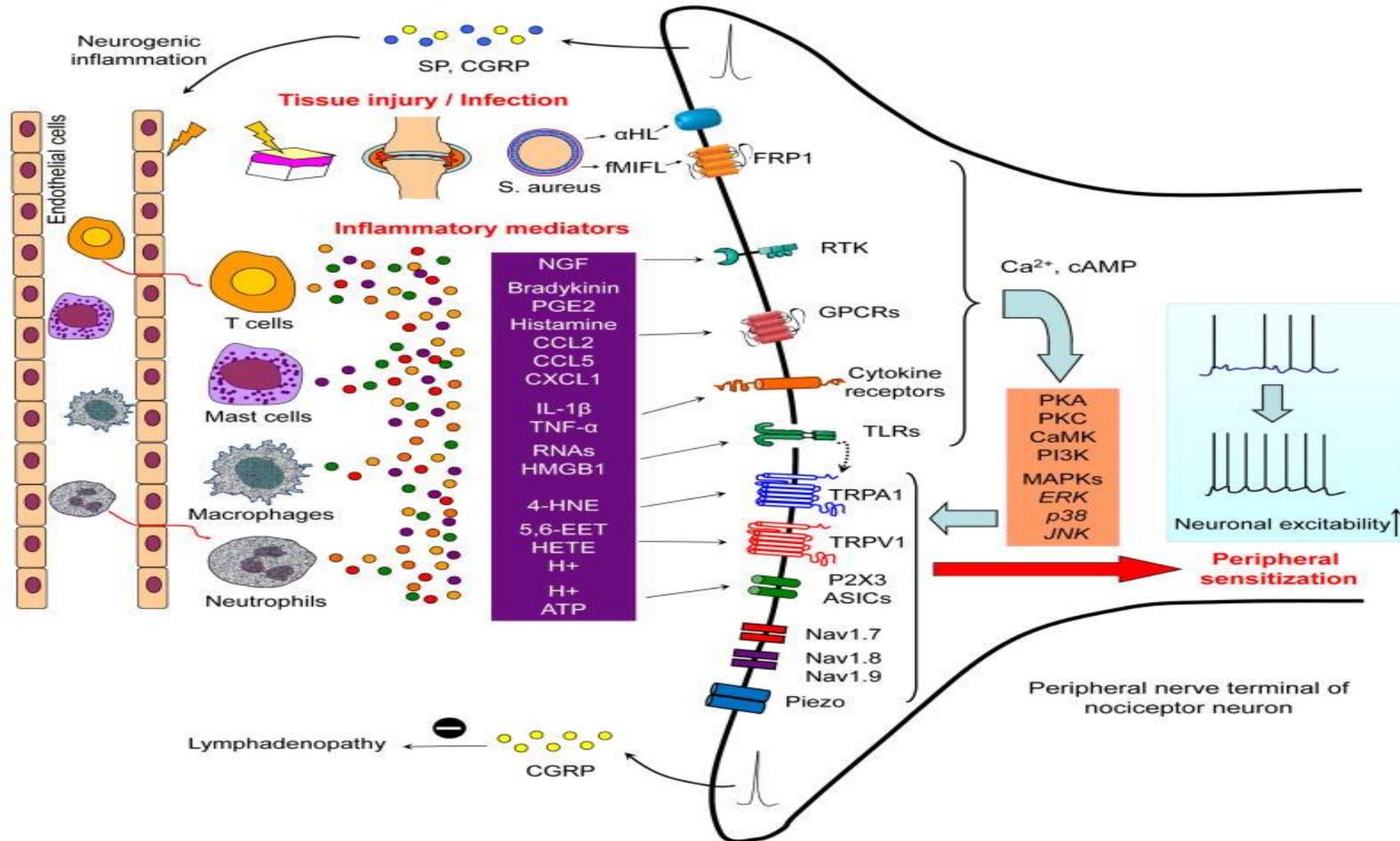


POLIMODALNI NOCICEPTORI EKSPRIMIRAJU BROJNE RECEPTORE

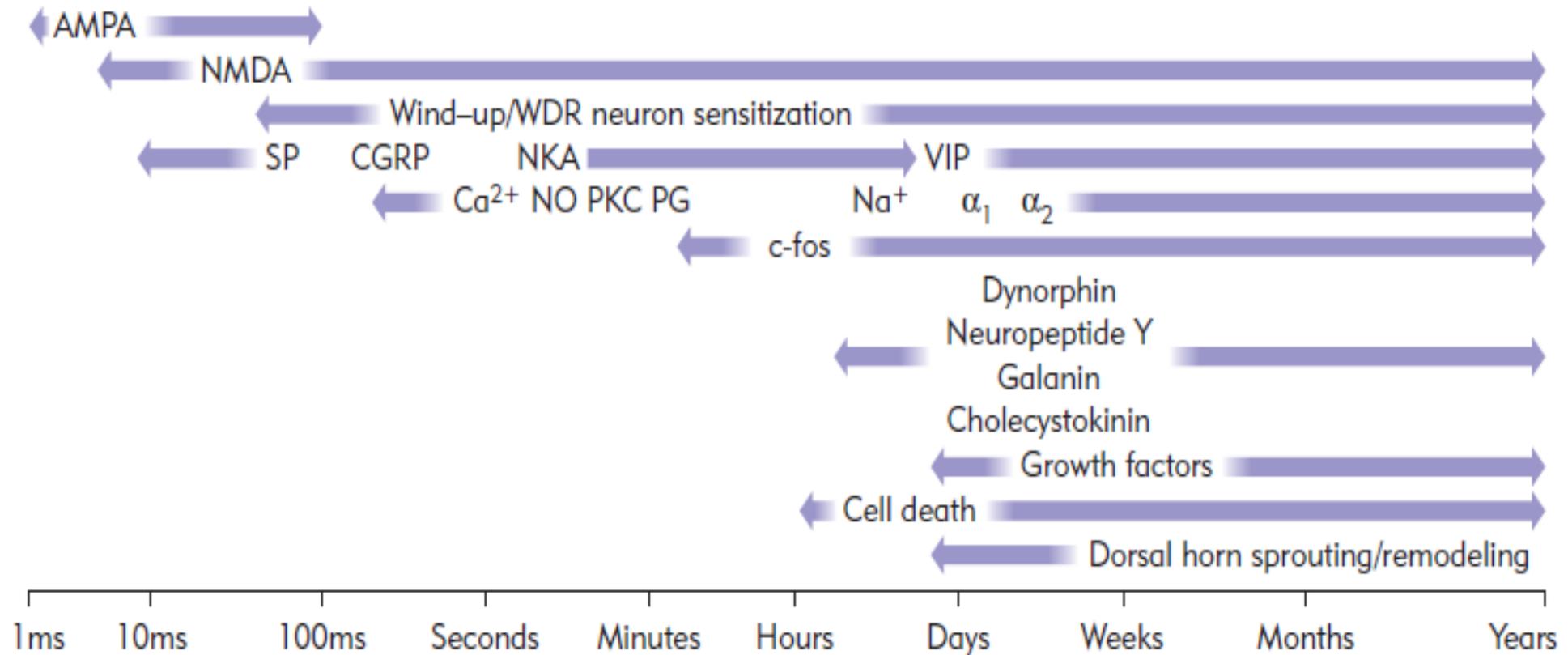




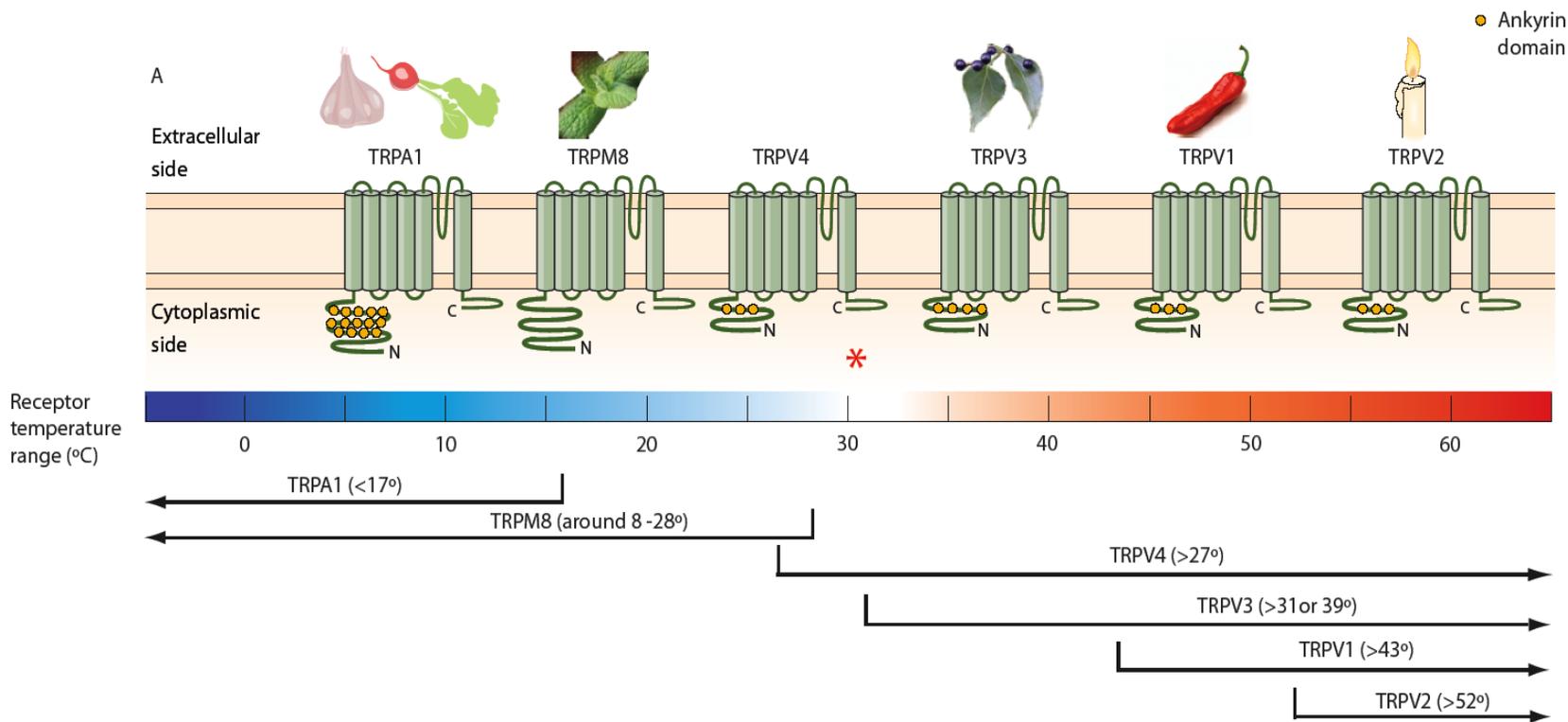
INFLAMACIJA IZAZIVA BOL PUTEM INFLAMATORNIH MEDIJATORA I PERIFERNE SENZITIZACIJE



Dogadjanja koja nastaju stimulacijom ili povredom perifernog nerva



TERMO - TRANZITORNI RECEPTOR POTENCIJAL RECEPTORI ODGOVARAJU NA SPECIFIČNE TEMPERATURNE varijacije



6 “Transient Receptor Potential channel” familija su voltaž zavisni i recipročno modulirani temperaturom, **3 podgrupe od 6 “Transient Receptor Potential channel” su nadjene na ćelijama i slobodnim nervnim aferentnim završecima u koži. TrpV1 je poznat kao “capsaicin receptor” ili “vaniloid receptor 1”.**

Cutaneous

C-fiber

- Small diameter
- Slow conducting
- Unmyelinated

1. Proinflammatory peptides

Subst P

CGRP

Lamina I/II

* tissue inflammation
(NGF)

2. Specific enzymes/ Lectin IB4

*chronic neuropathic pain
(GDNF)

A- δ

- Medium diameter
- Fast conducting
- Lightly myelinated
- Polymodal

Type I

Long response latency

> 50° C

Persistent pain

2. Type II

Short response

43° C

Initial burn

Primary Afferent C & A β Fibers

<i>Sensation Mediated</i>					
Fibre Class	Threshold For Activation	Principal Transmitters	Receptors Engaged	Physiological	Pathological
C	High	SP/NKA CGRP EAA	NK CGRP NMDA AMPA mGlu	Noxious (pain)	Highly noxious (hyperalgesia) Cold Allodynia (pain)
A β	Low	EAA	AMPA	Innocuous (no pain)	Mechanical allodynia

Vrste receptora na senzornom neuronu

Mehanizam transdukcije

Primer

Ćelijski efekat

Ligand-zavisni kanali

Capsaicin-heat
H, 5HT, ATP
Glutamate, GABA-A

Ekscitacija

G-protein zavisni

GABA-B
Opiated, Adenosine
Adrenoreceptors
NPY, 5HT

Inhibicija
transmitera &
oslobadjanja peptida

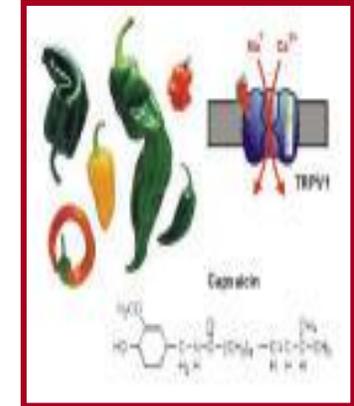
Tyrozin kinaza zavisni

Bradykinin(B2)
Histamine (H1)
Adrenoreceptors ($\alpha 2$)
PGE2
NGF (Trk A)

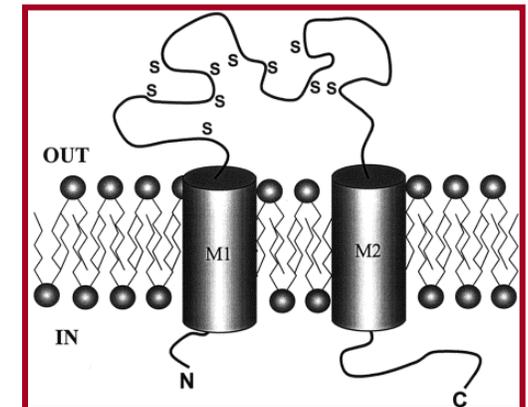
Ekscitacija
i/ili
sensitizacija

Kontrola henske
ekspresije

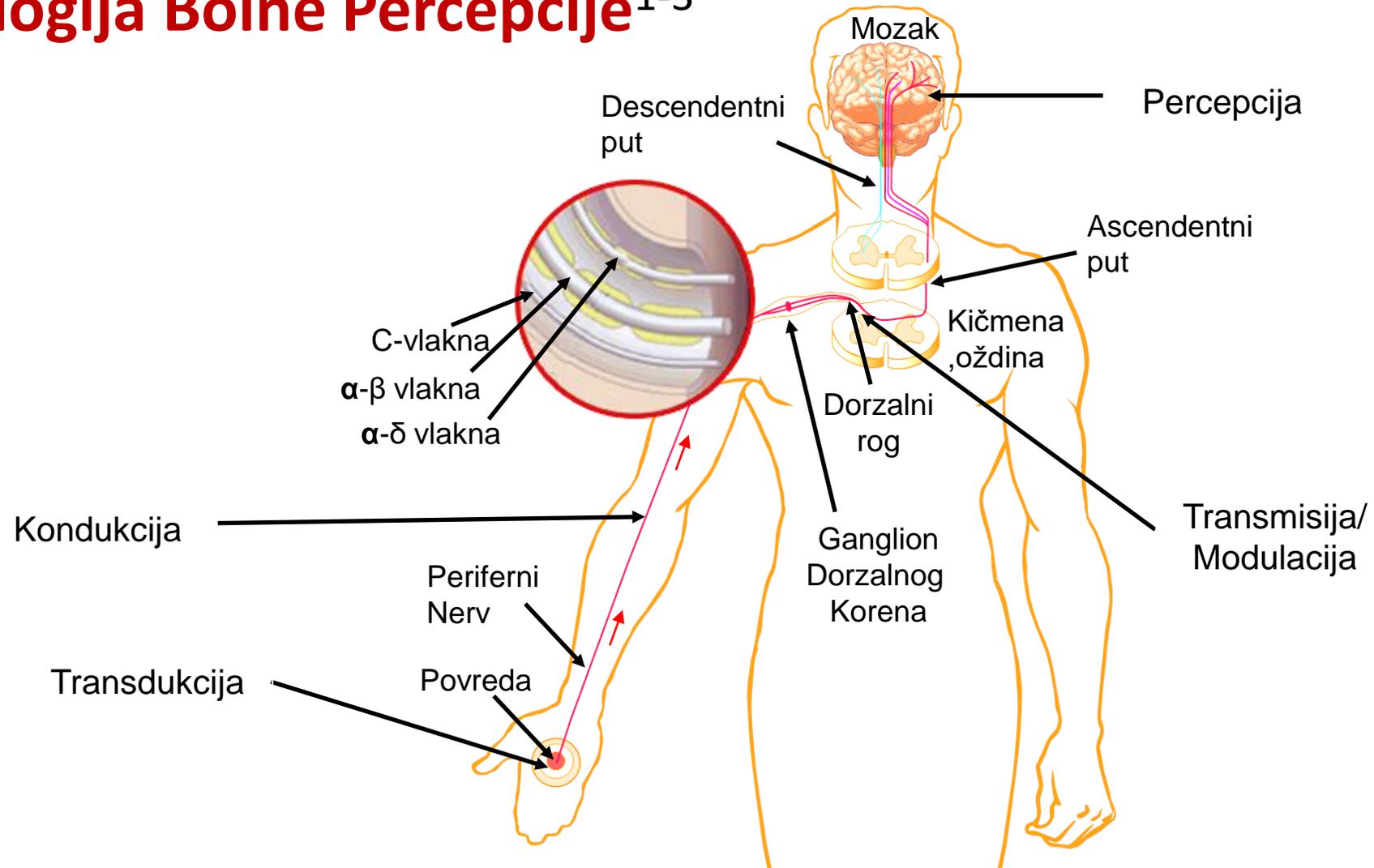
- Capsaicin/
Vanilloid



- Purinergic (P2X)



Fiziologija Bolne Percepcije¹⁻³



1. Galer BS, Dworkin RH. *A Clinical Guide to Neuropathic Pain*. Minneapolis, MN: McGraw-Hill; 2000.

2. Irving GA, Wallace MS. *Pain Management for the Practicing Physician*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1997.

3. Woolf CJ, et al. *Ann Intern Med*. 2004;140:441-451.

Classification of Fibers in Peripheral Nerves

Lloyd /Hunt	Diameter (μm)	Letter System	Conduction velocity (m/sec)	Myelin	Receptor/ ending
I-a	12-20	-	70-120	+	Muscle spindle primary endings
I-b	12-20	-	70-120	+	Golgi Tendon organs
-	12-20	A-α	70-120	+	Muscle efferents (extrafusal)
II	6-12+	A-β	30-70	+	Encapsulated endings;Merkel
-	2-10	A-γ	10-50	+	Muscle efferents (intrafusal)
III	1-6	A-δ	5-30	+	A-δ specific & polymodal; cold; hair; visceral (+/-)
-	<3	B	3-15	+	Preganglionic autonomic
IV	<1.5	C	0.5-2.0	No	C-nociceptors; C-polymodal; warmth, mechano;postganglioic autonomic; enteric nerve fibers

Classification of Nerve Fibres

Motor nerve fibres

Type	Erlanger-Gasser Classification	Diameter	Myelin	Conduction velocity	Associated muscle fibers
α	A α	13-20 μm	Yes	80–120 m/s	Extrafusal muscle fibers
γ	A γ	5-8 μm	Yes	4–24 m/s [2][3]	Intrafusal muscle fibers

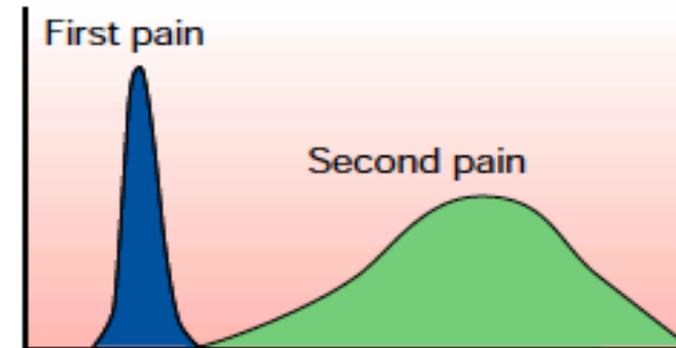
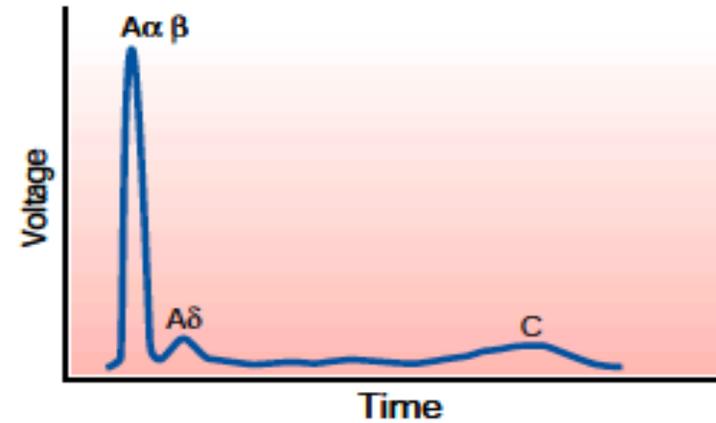
Sensor nerve fibres

Type	Erlanger-Gasser Classification	Diameter	Myelin	Conduction velocity	Associated sensory receptors
Ia	A α	13-20 μm	Yes	80–120 m/s ^[4]	Responsible for proprioception
Ib	A α	13-20 μm	Yes	80–120 m/s	Golgi tendon organ
II	A β	6-12 μm	Yes	33–75 m/s	Secondary receptors of muscle spindle All cutaneous mechanoreceptors
III	A δ	1-5 μm	Thin	3–30 m/s	Free nerve endings of touch and pressure Nociceptors of neospinothalamic tract Cold thermoreceptors
IV	C	0.2-1.5 μm	No	0.5–2.0 m/s	Nociceptors of paleospinothalamic tract Warmth receptors

Type	Erlanger-Gasser Classification	Diameter	Myelin	Conduction velocity
preganglionic fibers	B	1-5 μm	Yes	3–15 m/s
postganglionic fibers	C	0.2-1.5 μm	No	0.5-2.0 m/s

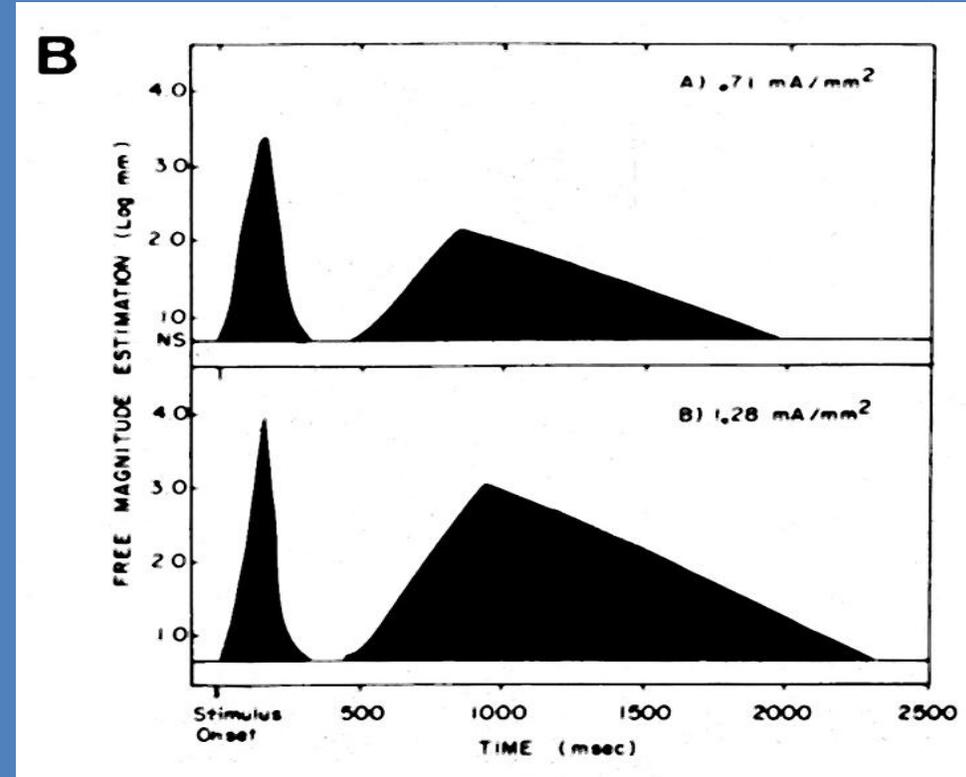
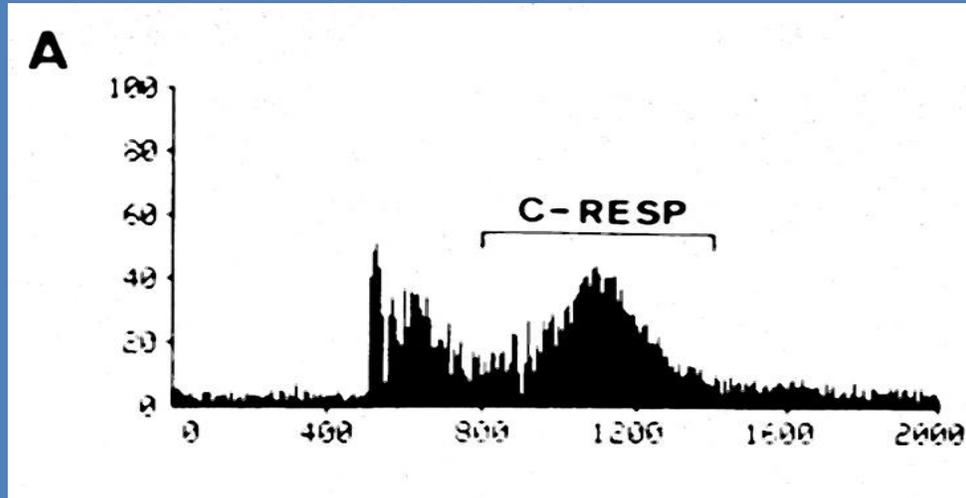
Brzina provodljivosti: A δ i C vlakana

- A δ (brzi bol)₁
- C-vlakna (spori bol)₁



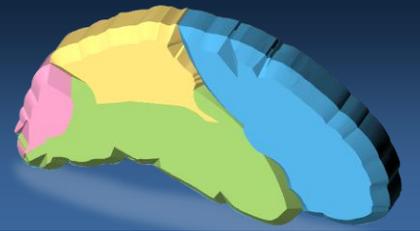
1. Julius D, Basbaum A, *Nature* 2001(413).

Beleženje intenziteta prvog i drugog bola

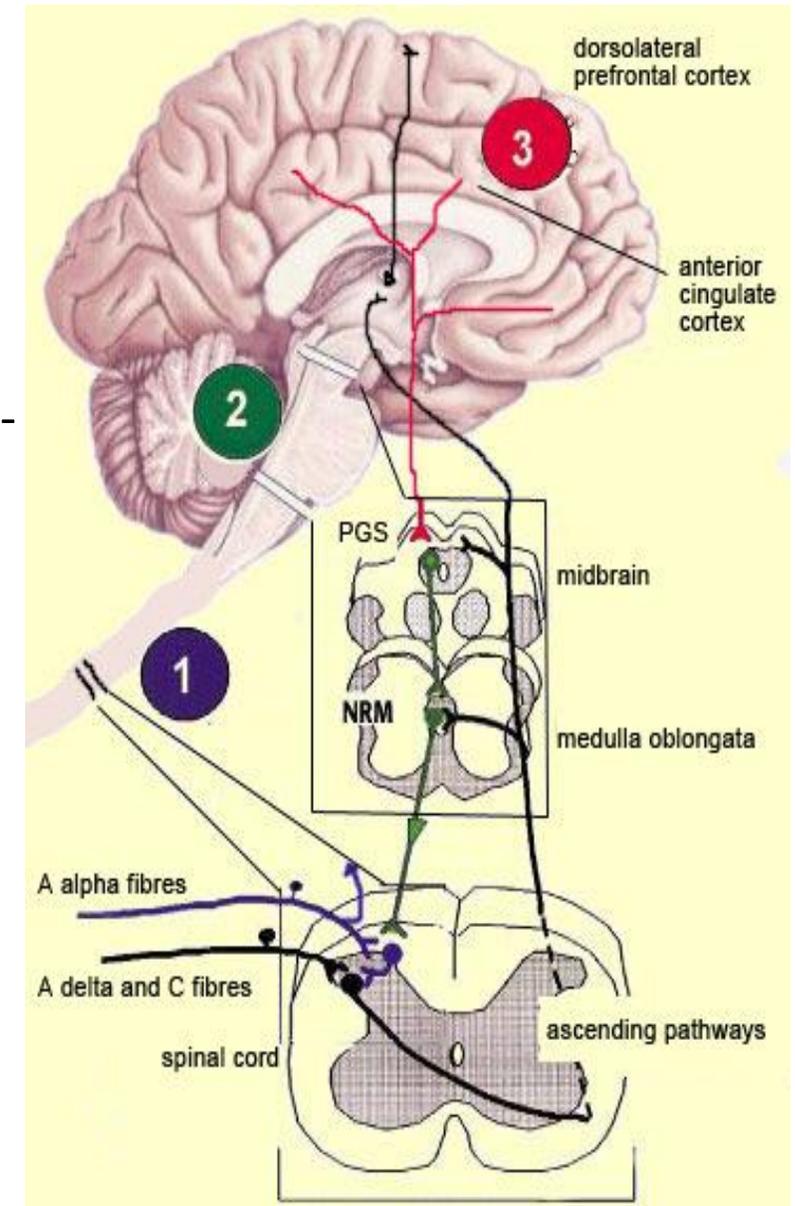


Adapted with permission from Cooper BY, et al. *Pain*. 1986;24:103 and from Lee KH, et al. In: Fields HL, Dubner R, Cervero F, eds. *Proceedings of the Fourth World Congress on Pain*. New York, NY: Raven Press; 1985:204.

NOCICEPTIVNI BOL TRANSMISIJA



- signal bola se prenosi od perifernih receptora do somato-senzorne kore neuronima I, II i III reda



NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA



- tela ćelija spinalnih nociceptivnih aferentnih vlakana nalaze se u paravertebralnim ganglijama
- vlakna ulaze preko **dorzalnih, zadnjih korenova** i završavaju se u **sivoj masi zadnjih rogova**

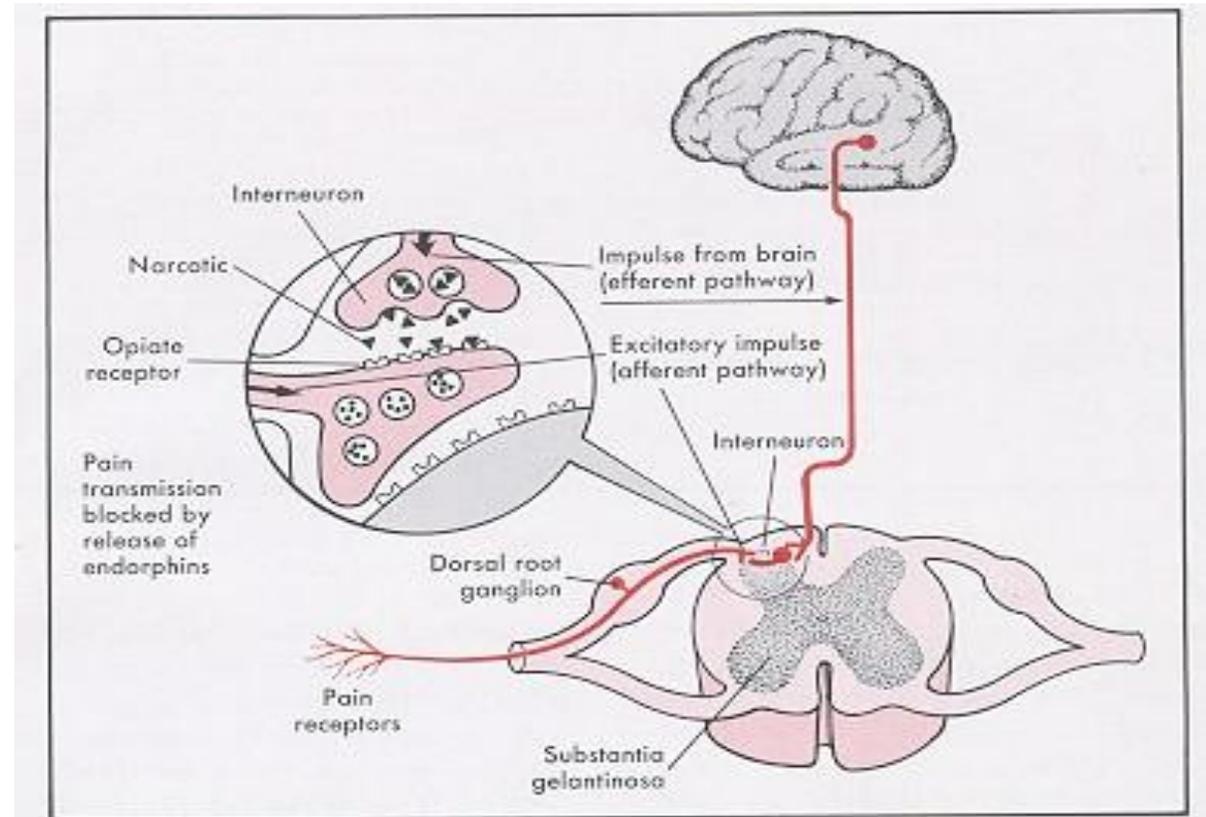
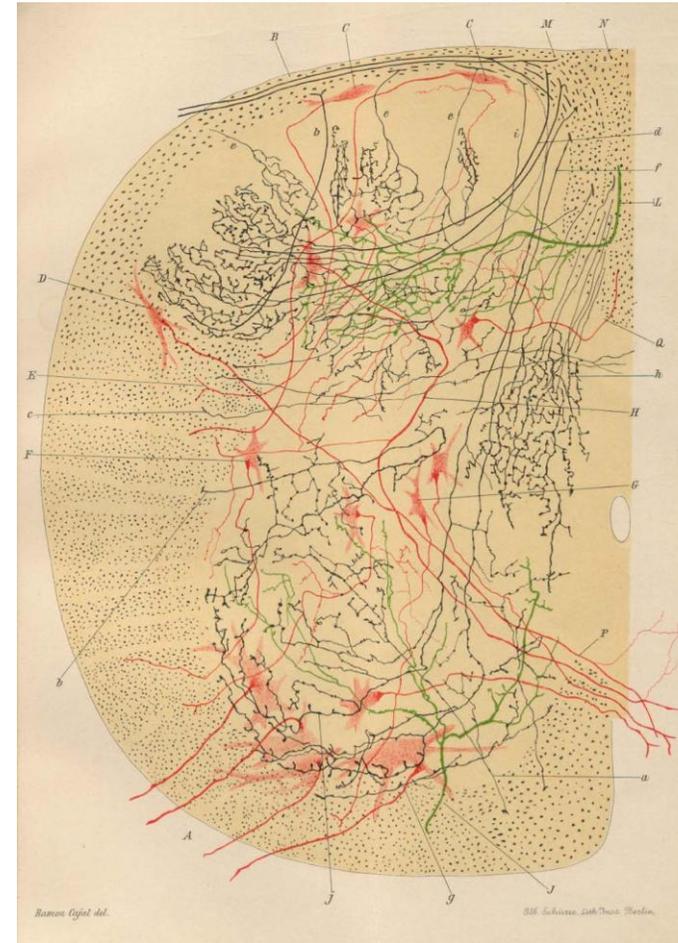
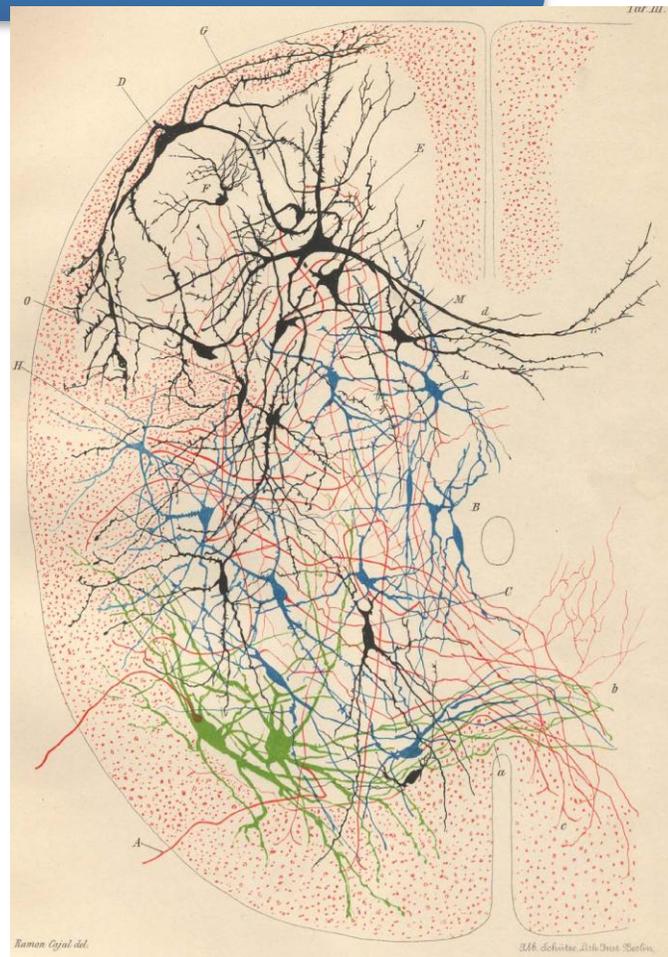


FIG. 13-5. Descending pathway and endorphin response. The biologic receptors of the enkephalins and endorphins are located close to known pain receptors in the ascending and descending pain pathways.

NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA

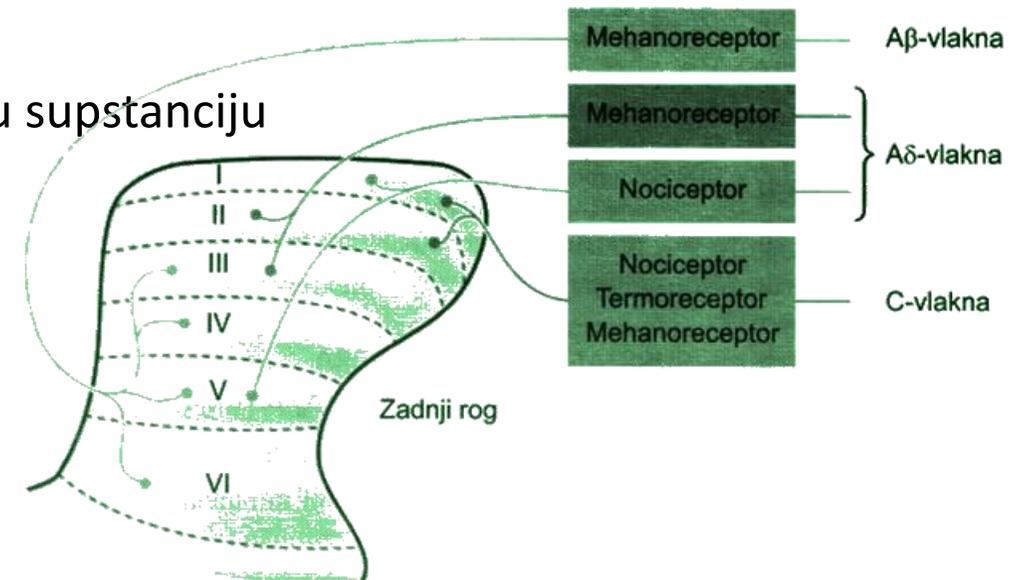


NOCICEPTIVNI BOL

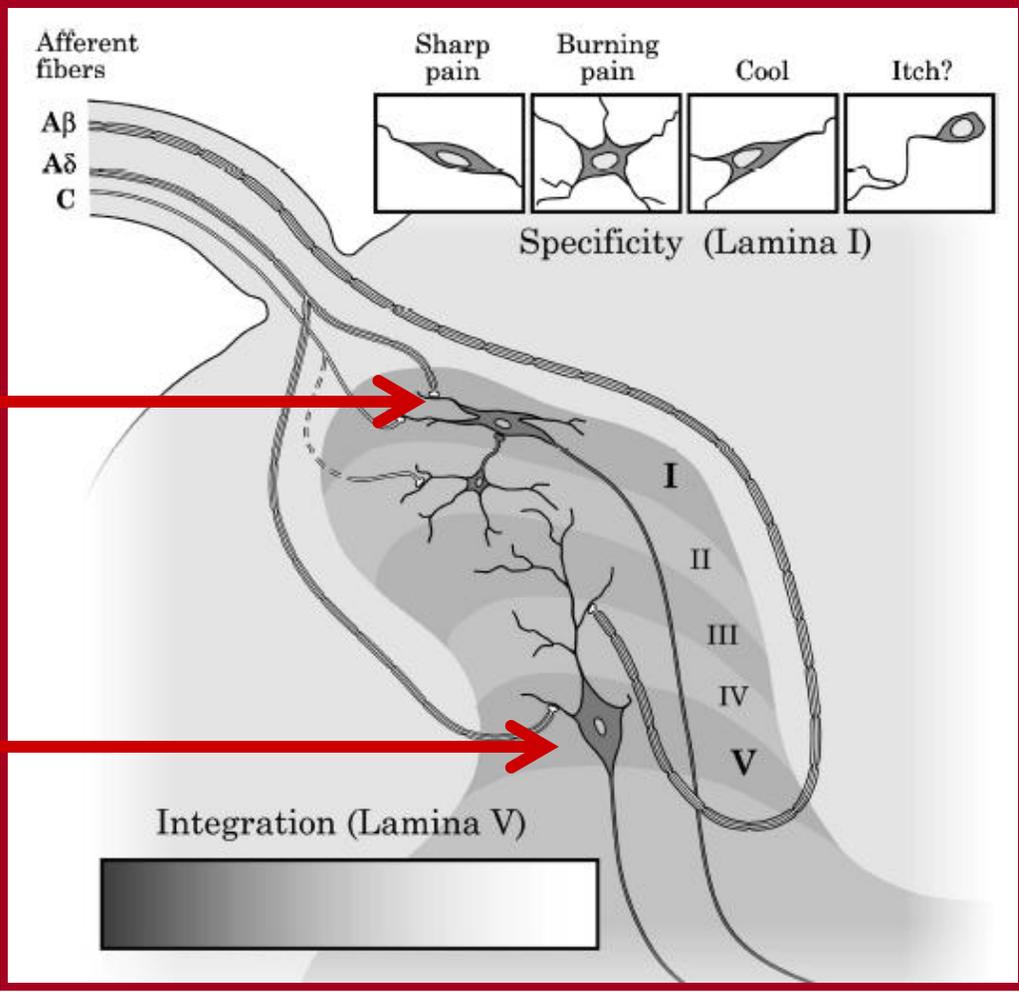
TRANSMISIJA



- **senzorni neuron I** reda se završava u zadnjim rogovima KM koji su podeljeni citoarhitektonski u slojeve ili lamine
- **A-delta vlakna** se završavaju u I i V lamini
- **C vlakna** u I i II lamini
- ćelije lamine II zadnjih rogova čine želatinoznu supstanciju **substantia gelatinosa – SG**



TRANSMISIJA, MODULACIJA



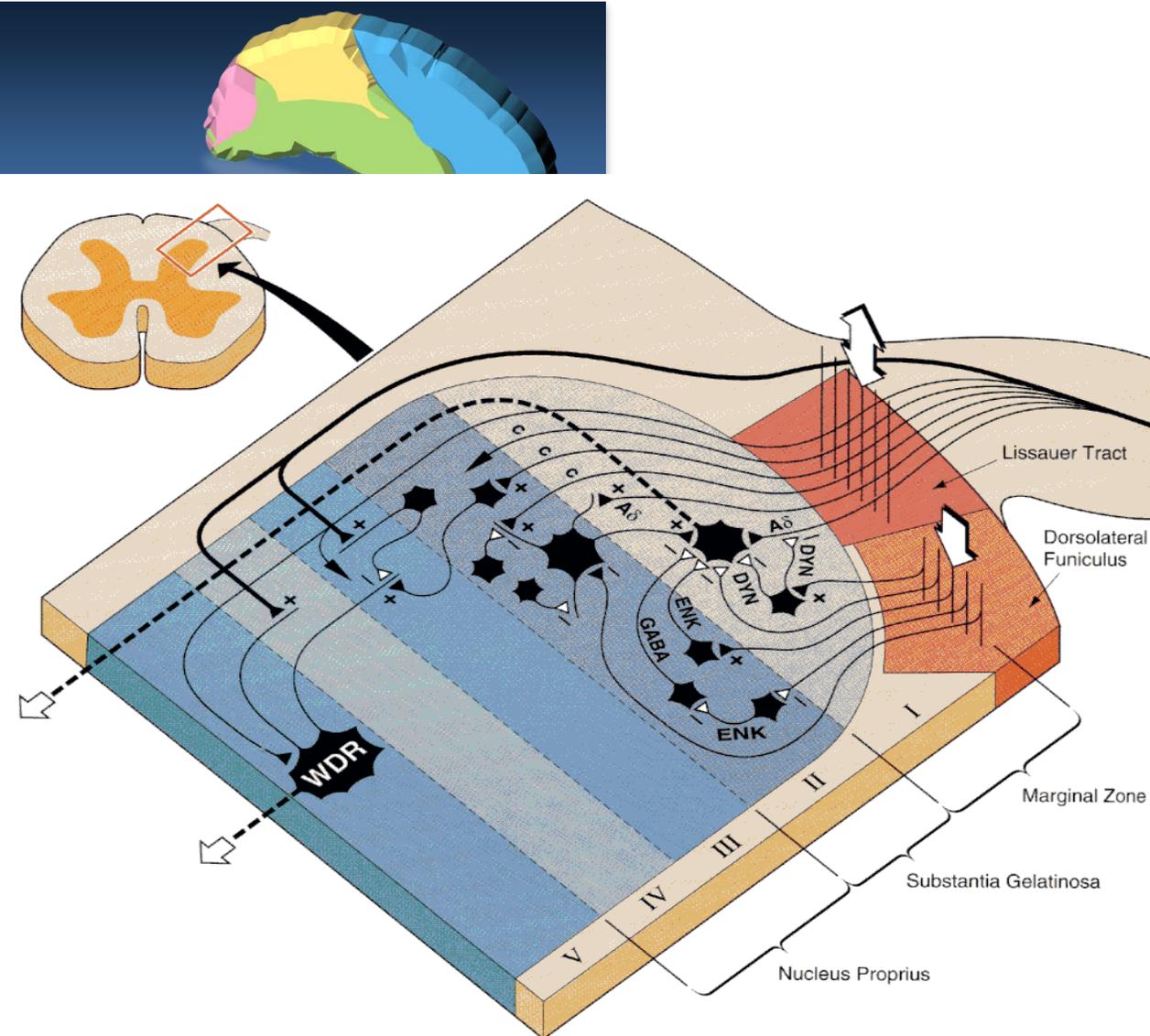
NS
(Nociceptivni
specifični neuroni)

WDR
("Wide dynamic range"
neuroni)

NOCICEPTIVNI BOL

SUBSTANTIA GELATINOSA I TEORIJA KONTROLE ULAZA

- ćelije lamine II zadnjih rogova čine **substanciju gelatinosnu**
- to su **kratki, inhibitorni interneuroni** koji se protežu u laminu I, III i IV
- koji **regulišu transmisiju na I sinapsi** nociceptivnog puta između primarnih aferentnih vlakana i transmisionih neurona spinotalamičnog trakta

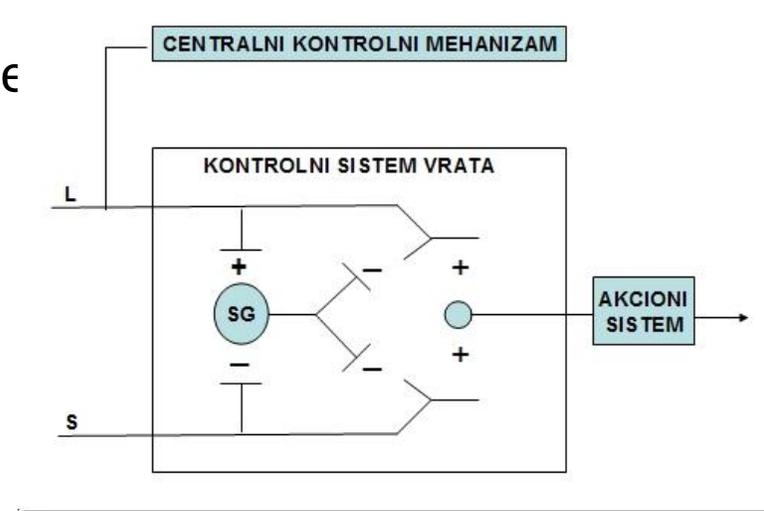


NOCICEPTIVNI BOL

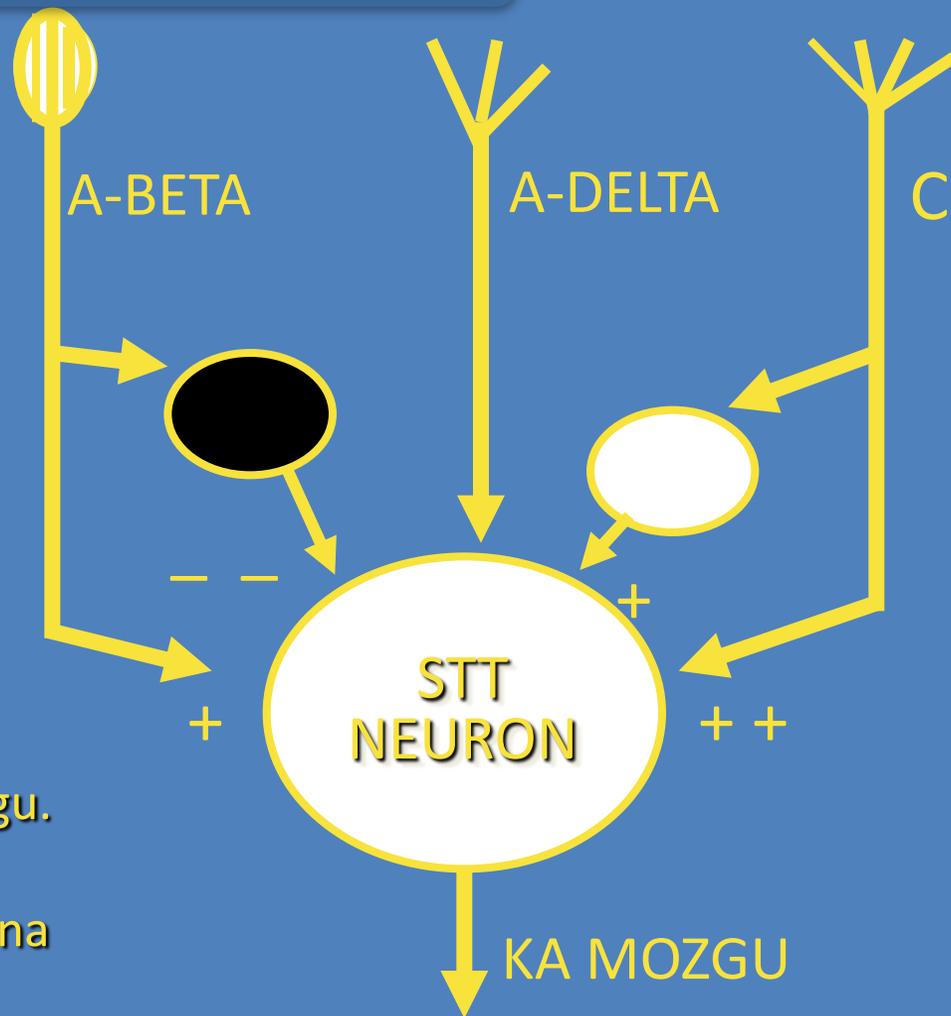
SUBSTANTIA GELATINOSA I TEORIJA KONTROLE ULAZA



- **teorija kontrole ulaza (vrata)** nastala je 1965.g. autori Wall i Melzack
- suština teorije je **modulacija impulsa za bol** na novou kičmene moždine
- što podrazumeva **ekscitaciju i inhibiciju bola**
- ulaz impulsa za bol nalazi se u zadnjim rogovima KM (sinapse senzornog neurona I i II reda)
- transmisija kroz sinapse zavisi od odnosa u kompeticiji – nadmetanju između **tankih mijelinskih A-delta i nemijelinskih C-vlakana** i **debelih mijelinskih A-beta vlakana**



Inhibitorni i Facilitatorni Mehanizam u Dorzalnom Rogu

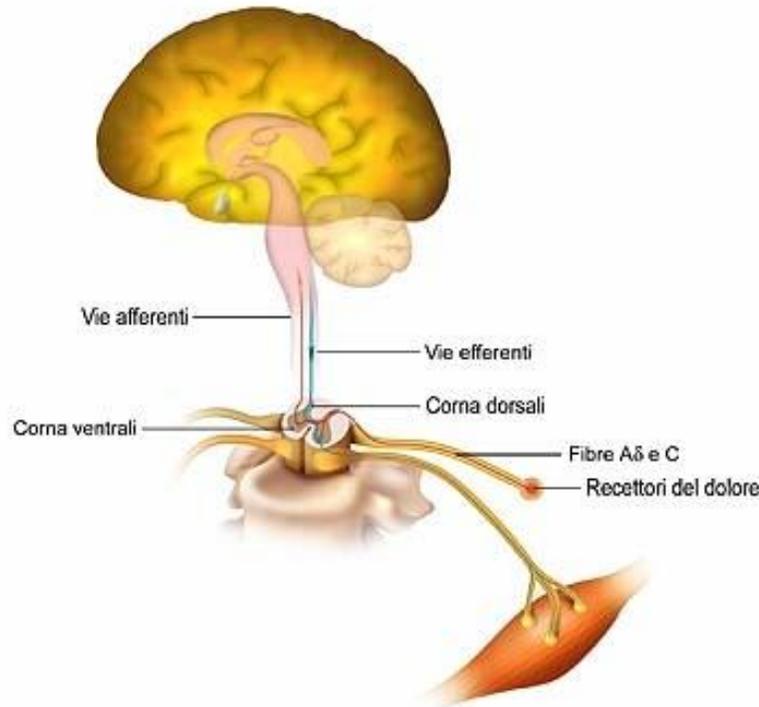


Neuronski krug u dorzalnom rogu. Sinapsa primarnog aferentnog aksona i spinotalamičkog neurona uz intermedijarni neuron

- **transmitterske T ćelije** se nalaze i u V lamini i na njih deluju obe vrste vlakana direktno i indirektno
- preko inhibitornih interneurona u SG, koji koče transmisiju bola
- **kada se nadraže debela A-beta** vlakna kolateralnim putem se ekscitiraju inhibitorni interneuroni i signal za bol se ne prenosi na transmitterske T ćelije - **ulaz se zatvara**
- **kada se nadraže A-delta i C-vlakna** - koče inhibitorne interneurone, signal za bol se prenese na transmitterske T ćelije, talamus i koru – **ulaz se otvara i nastaje osećaj bola**

NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA



- U kičmenoj moždini dolazi do transmisije na sekundarni neuron
- On nastavlja kontralateralnom stranom kičmene moždine i dolazi u mozak preko *spinotalamičnog* puta

NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA

- U kičmenoj moždini dolazi do transmisije na sekundarni neuron
- On nastavlja kontralateralnom stranom kičmene moždine i dolazi u mozak preko *spinothalamičnog* puta
- **senzorni neuron II** reda polazi iz zadnjih rogova KM kao **neospinothalamični** filogenetski mlađi - prenosi **akutni bol**
- **paleospinothalamični** trakt - prenosi **hronični bol**
- vlakna **neospinothalamičnog trakta** se završavaju manjim delom u RF moždanog stabla, većim delom u talamusu
- vlakna **paleospinothalamičnog trakta** većim delom se završavaju u RF moždanog stabla, krovu srednjeg mozga i periakveduktalnoj sivoj masi, a manjim delom u talamusu
- oba trakta čine deo **anteriornog i lateralnog spinothalamičnog** puta

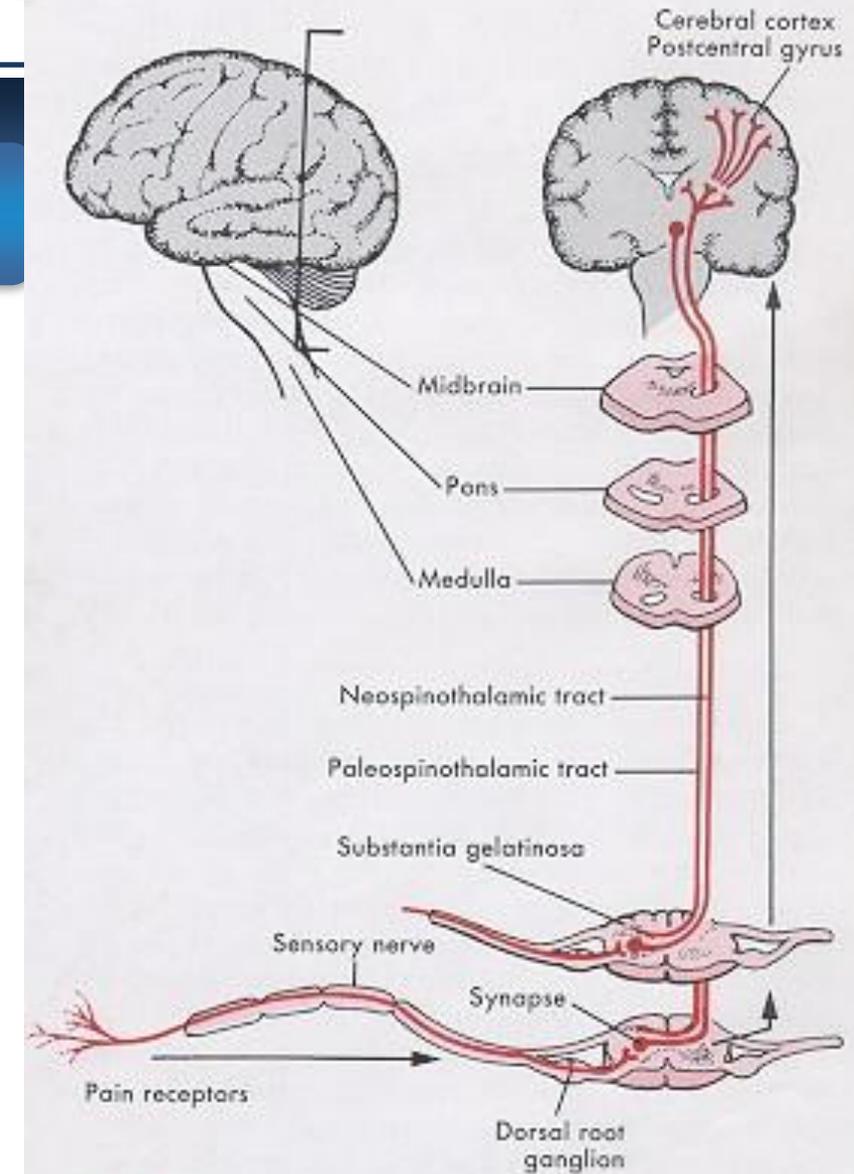
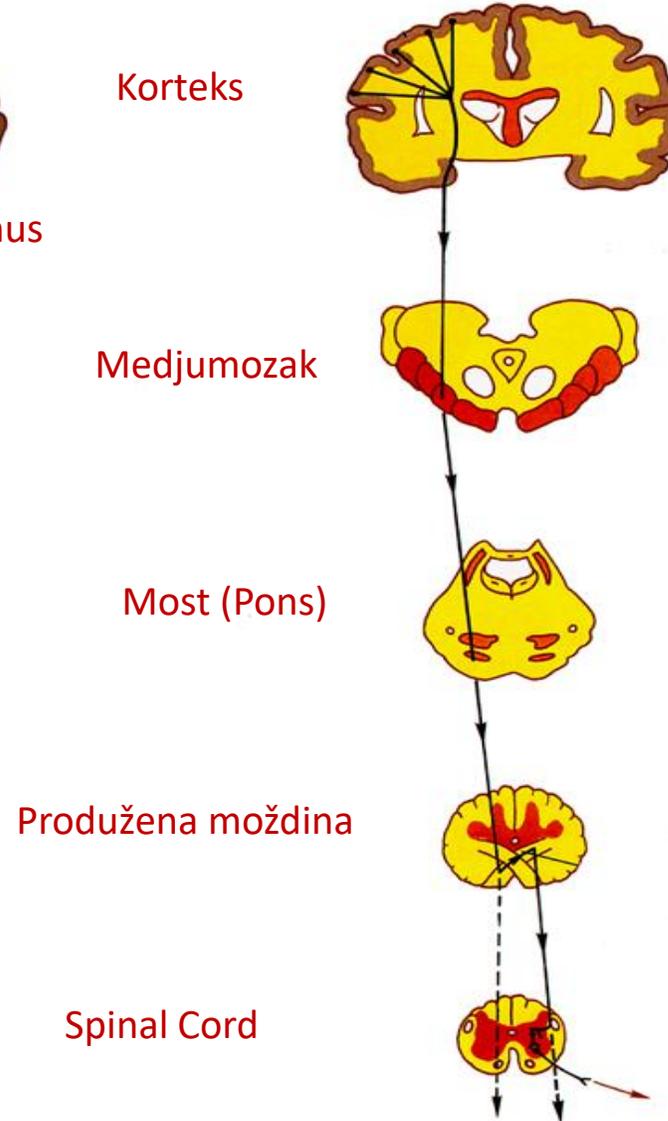


FIG. 13-3. Spinal cord and CNS pathway. Stimuli are transmitted from pain receptors through sensory nerves into the dorsal root ganglia. The impulse enters the spinal cord, forms a synapse, crosses the cord, and rises to the spinothalamic tract.

Ascedentni trakt

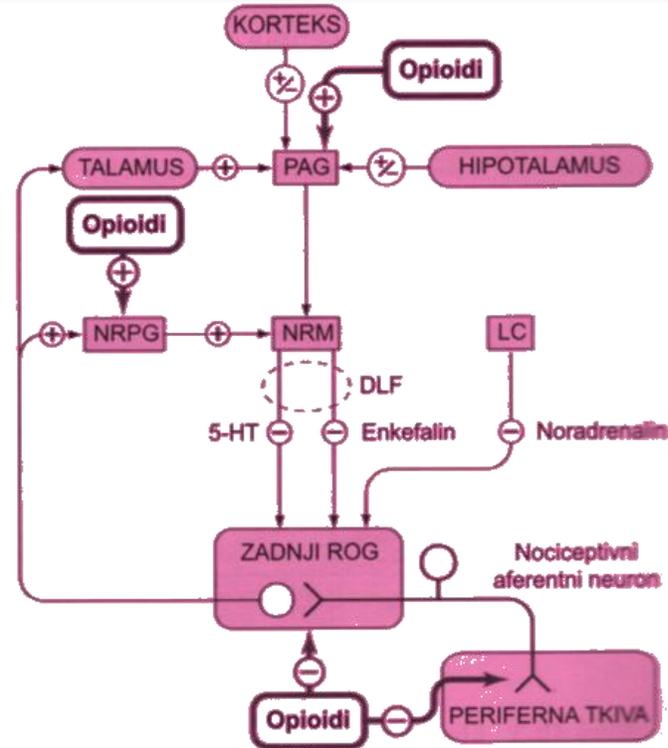


Descendentni trakt



NOCICEPTIVNI BOL

DESCENDENTNA INHIBITORNA KONTROLA BOLA



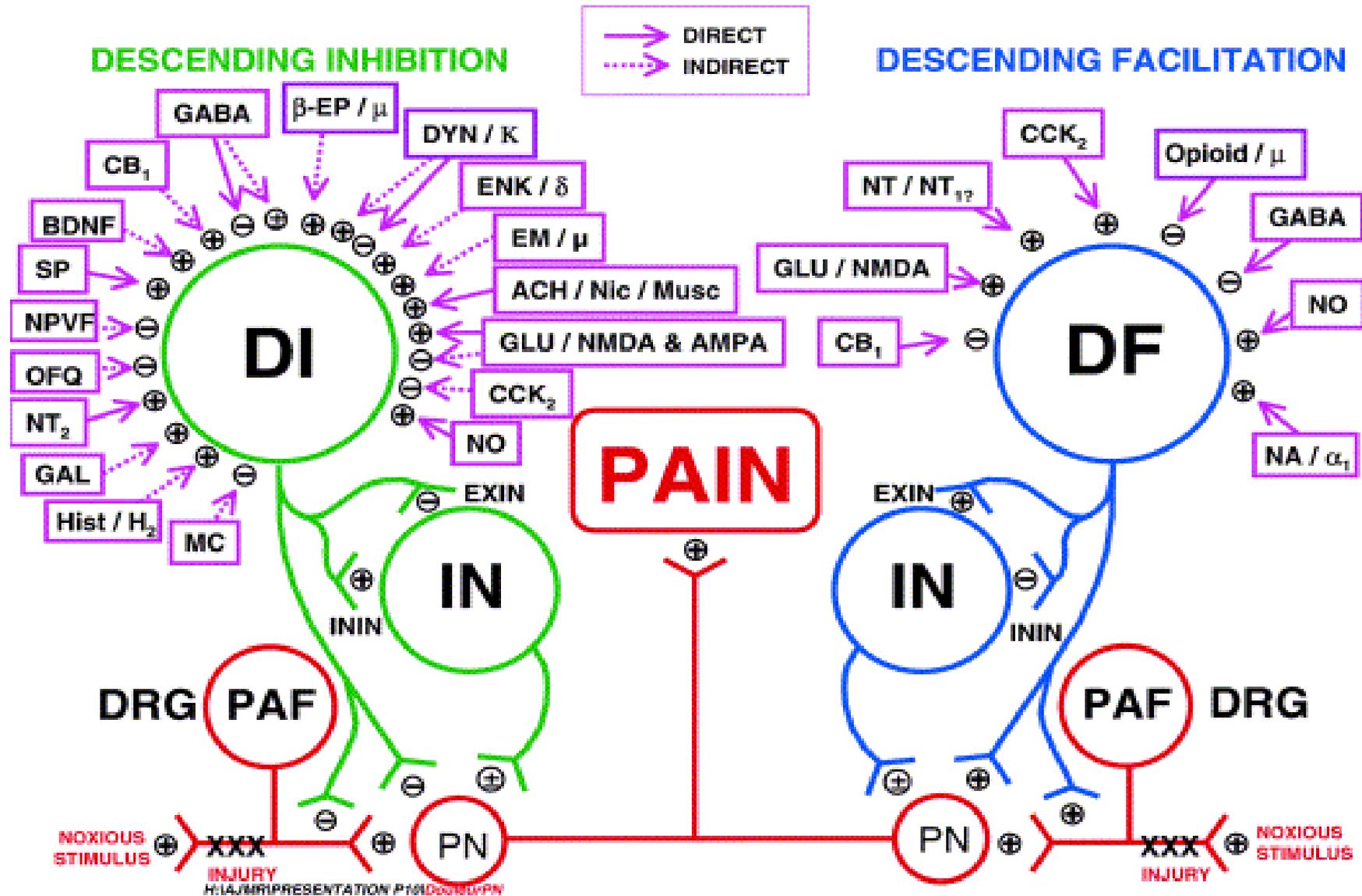
- descendentni kontrolni sistem sa prikazanim glavnim mestima delovanja opoida na transmisiju bola (Fields and Basbaum, 1994)

NOCICEPTIVNI BOL

DESCENDENTNA INHIBITORNA KONTROLA BOLA



- na kontrolu transmisije utiče **pažnja, emocije, memorija, iskustvo, raspoloženje, sugestija, hipnoza, kulturološki faktori, etnička pripadnost**
- smanjenjem centralnih impulsa – **otvara se ulaz vrata za bol**
- modulacija bola zavisi od odnosa perifernih (aferentnih) i centralnih eferentnih impulsa koji dolaze u **gate-kontrolni sistem**



Milan MJ, *Progress in Neurobiology* 66, 2002.

NOCICEPTIVNI BOL

MODULACIJA



- sastoji se u kontroli impulsa za bol na njihovom putu do somatosenzorne kore

- modulacija obuhvata:

- **Perifernu senzitivaciju**
- **Centralnu senzitivaciju**
- **Teoriju kontrole ulaza**
- **Endogene medijatore**

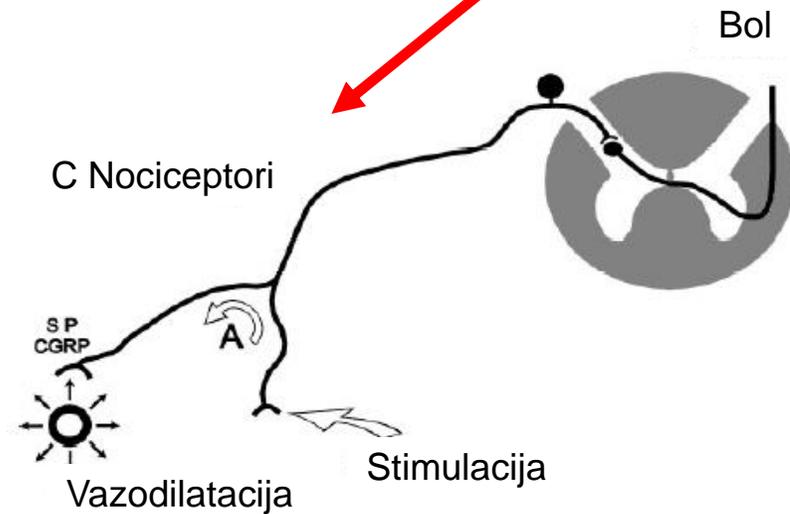
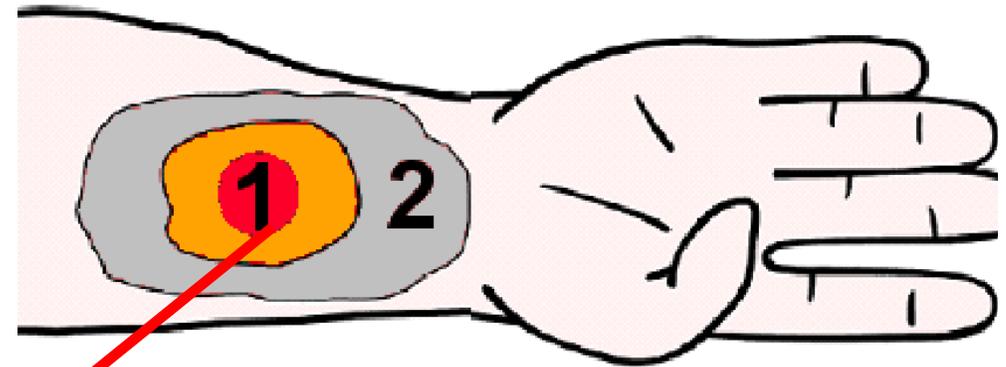


- **endorphins,**
- neurokinins,
- prostaglandins,
- biogenic amines,
- GABA,
- neurotensin,
- cannabinoids,
- purines,
- and many others.

Peripherna senzitivacija

MODULACIJA

Primarna hiperalgezija

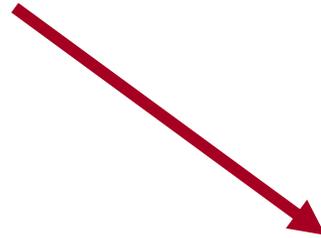


Periferna Senzitivizacija

Tkivno oštećenje

Inflamacija

Simpatički završetci



Senzitivacijska 'SUPA'

H joni

Histamin

Purini

Noradrenalin

K jon

Citokini

Bradikinin

Prostaglandini

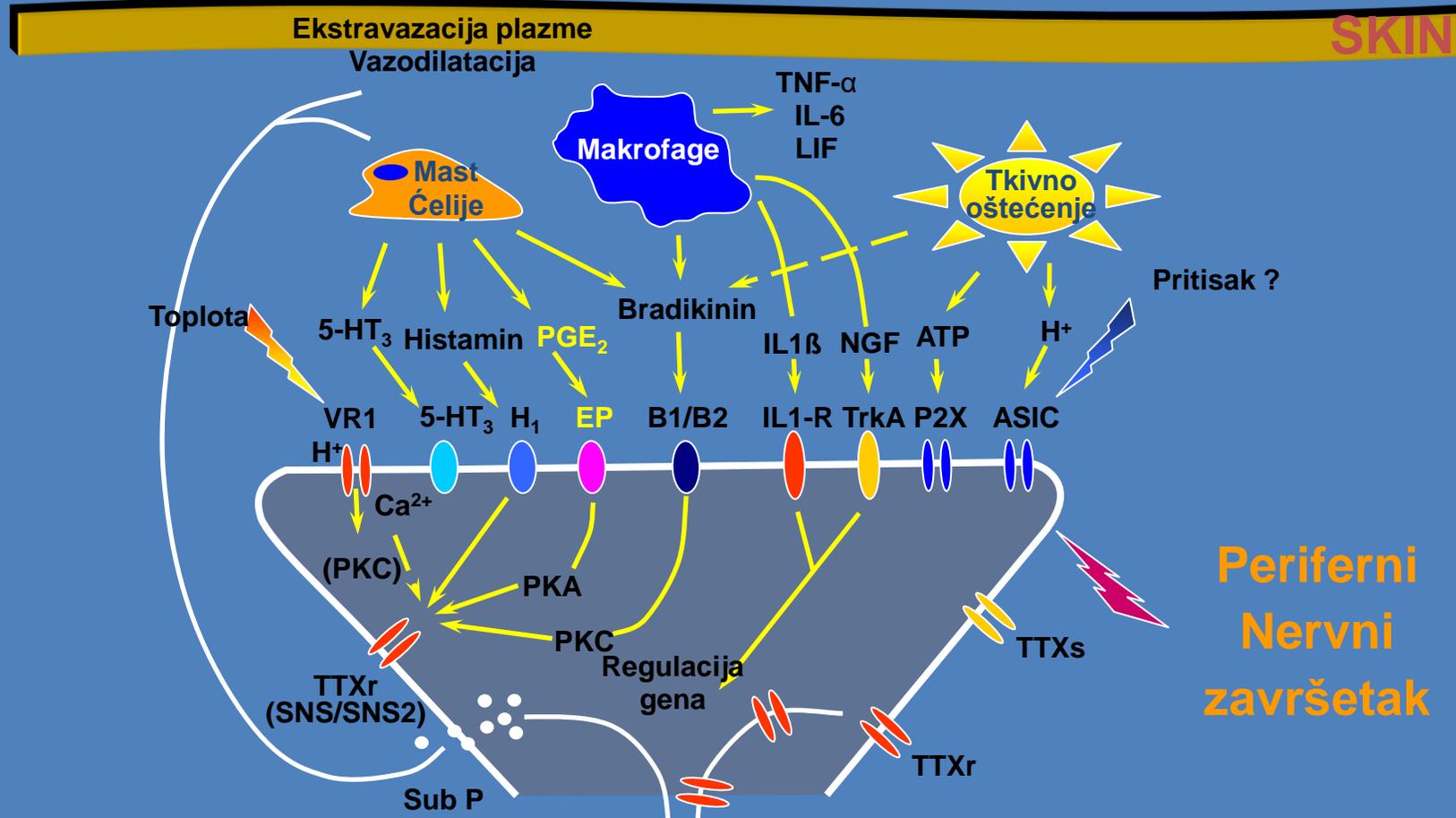
NGF

Leukotrieni

5-HT

Neuropeptidi

Periferna Senzitivizacija

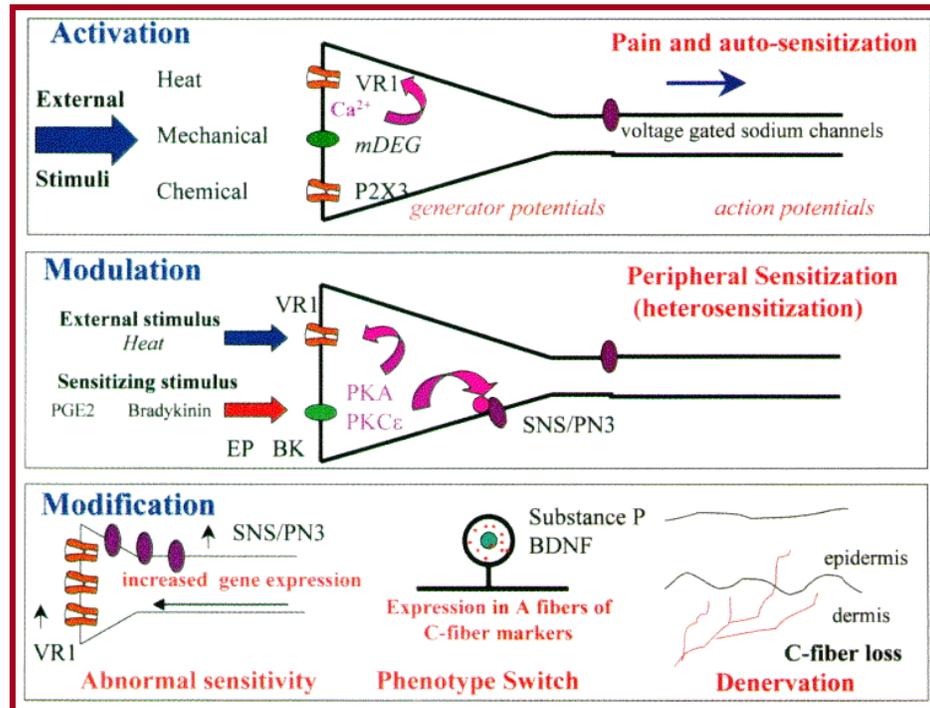
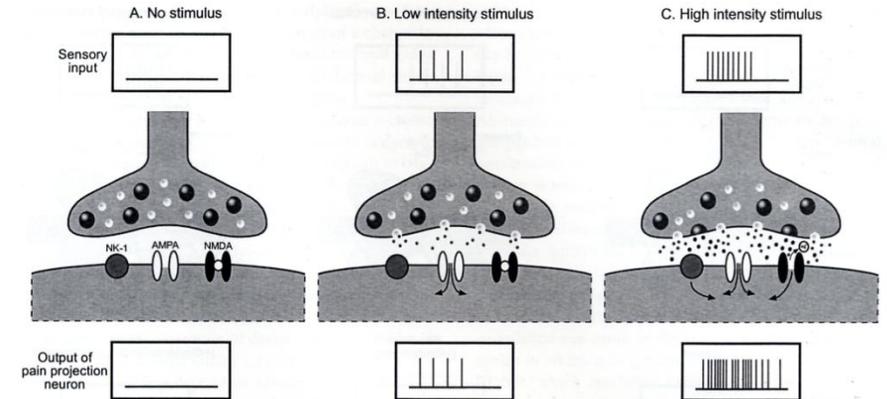


Adapted from Woolf CJ, et al. *Science*. 2000;288:1765-1768.

CENTRALNA SENZITIZACIJA

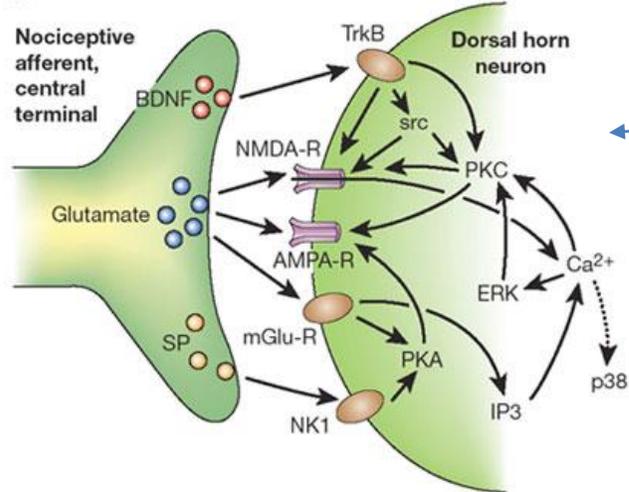
Centralna Senzitivizacija: "wind up"

1. "Wind-up" – progresivno povećanje broja akcionih potencijala (model senzitivizacije na CNS nivou)
2. Heterosinaptička facilitacija – progresivno povećanje neuronske ekscitabilnosti dovodi do povećanja odgovora na druge inpute, naročito A-beta vlakna.

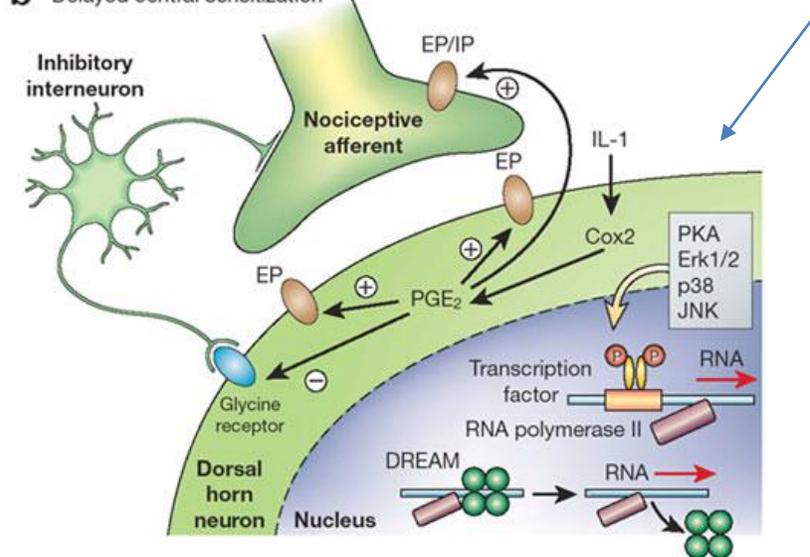


MEHANIZAM CENTRALNE SENZITIZACIJE

a Immediate central sensitization

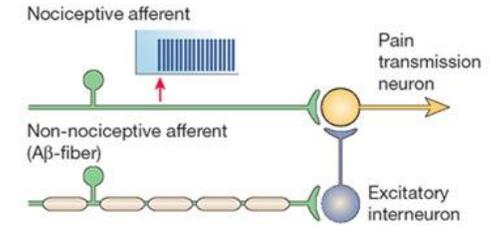


b Delayed central sensitization

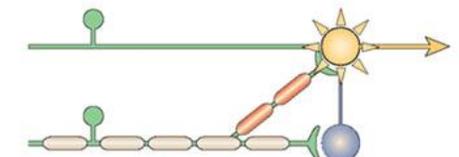


- **Aktivacija NMDA receptora i povećanje intracelularnog Ca** učestvuje u trigerovanju i održavanju neuronske senzitivacije u DR
- Značajna je **uloga ekscitatornih aminokiselina i tahikinina** u procesu senzitivacije u DK.
- Transkripcija gena i spori transport neurotrofina
- Tranzitorna, funkcionalna **redukcija GABA i Glicinske inhibitorne interneuronske aktivnosti** pojačava procese u DK I doprinosi Alodiniji i Hiperalgziji

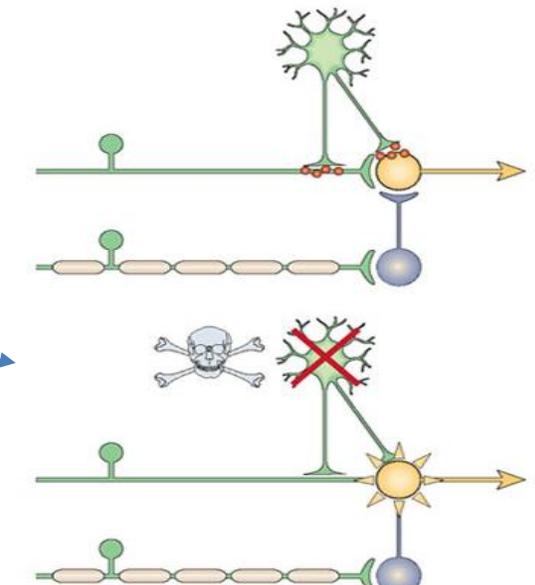
c Changes in synaptic connectivity



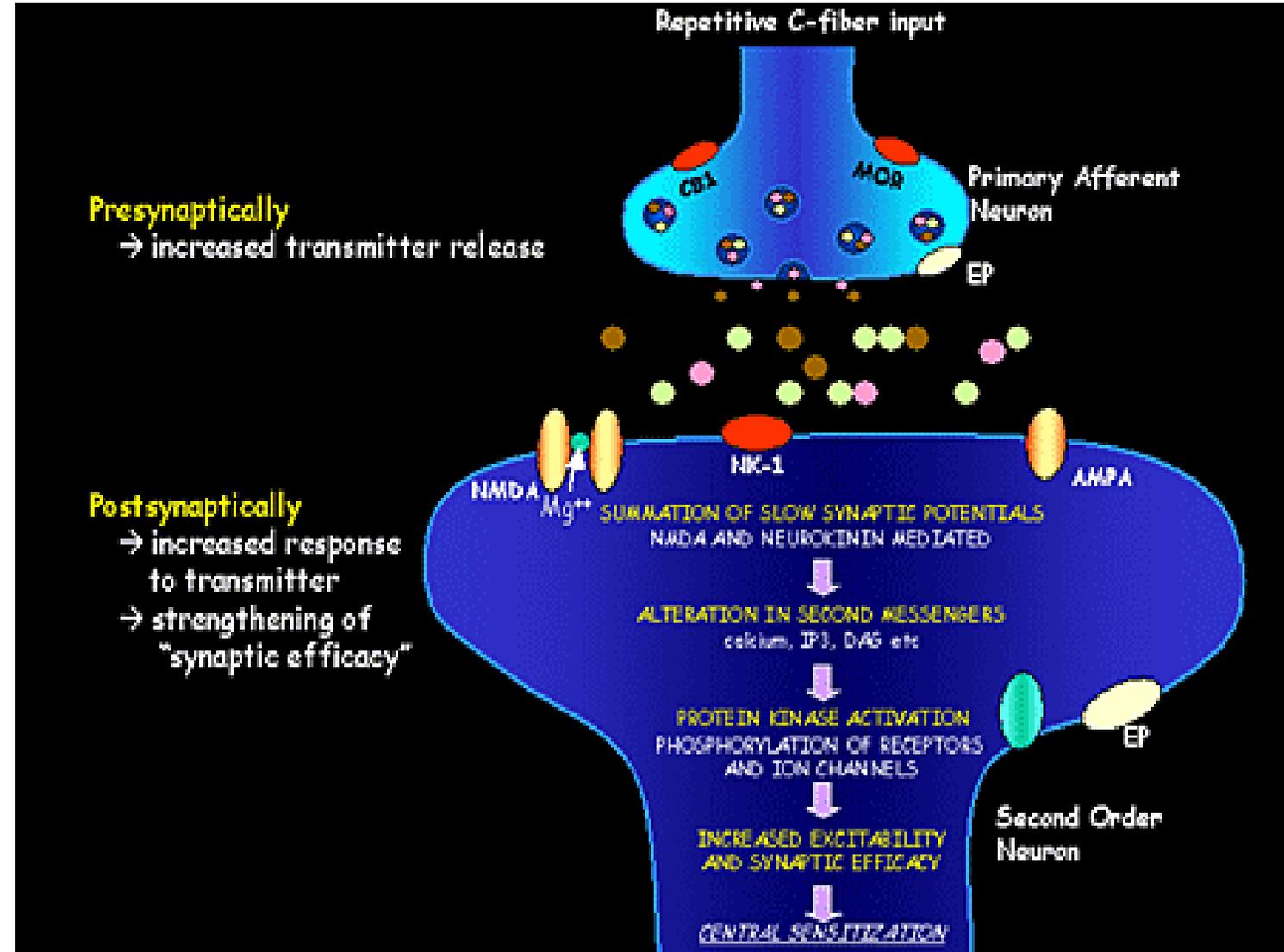
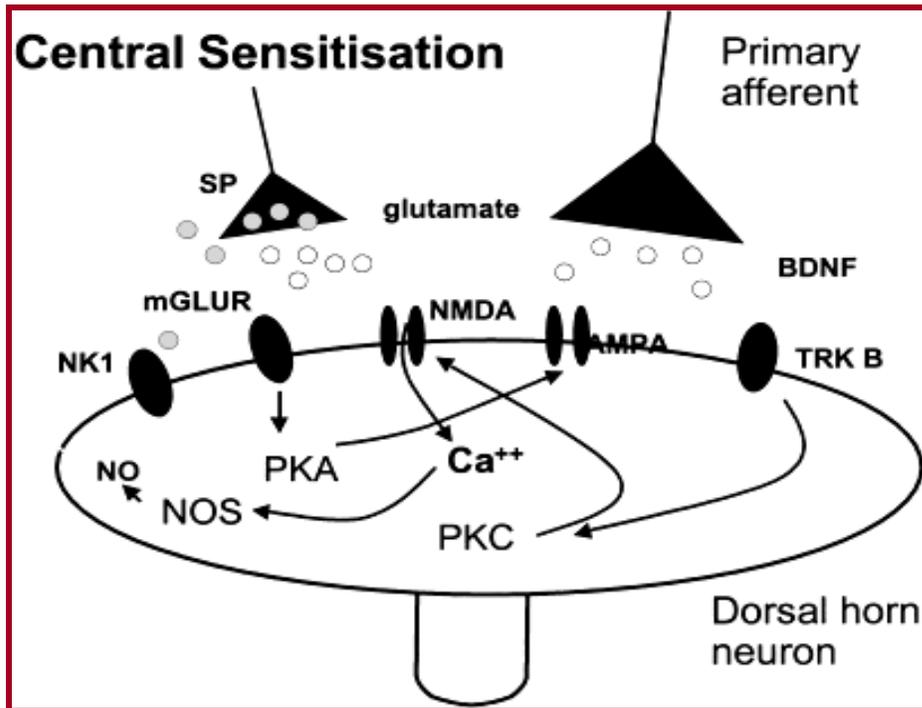
Sprouting after nerve injury



d Loss of inhibition

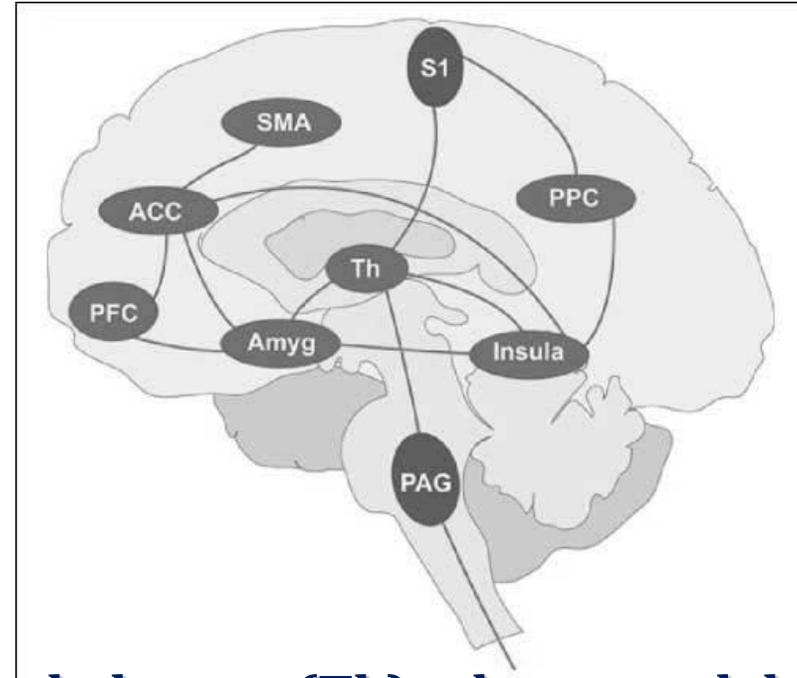


MEHANIZAM CENTRALNE SENZITIZACIJE



CENTRAL SENSITISATIZATION – PAIN MATRIX

- Increased responsiveness of the spinal cord after prolonged, intense nociceptive input.
- This includes the dorsal horn neurons, interneurons, and ventral horn neurons.
- The thalamus, cortex, and other brain areas also develop relevant changes.
- As a consequence of the central sensitization, low intensity or normal input of stimuli can produce an inappropriately greater response



The pain matrix mainly consists of the thalamus (Th), the amygdala (Amyg), the insula cortex (Insula), the supplementary motor area (SMA), the posterior parietal cortex (PPC), the prefrontal cortex (PFC), the cingulate cortex (ACC), the periaqueductal grey (PAG), the basal ganglia and cerebellar cortex and the primary (S1) and secondary (S2) sensory cortex.