

# Neurobiologija nocicepcije i antinocicepcije

---

Kovačević, Tihana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:638480>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Tihana Kovačević**

# **Neurobiologija nocicepcije i antinocicepcije**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Damira Petravića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./ 2021.

## **POPIS KRATICA**

**5-HT** - engl. 5-hydroxytryptamine receptor

**AMPA** - engl.  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

**ASIC** - engl. acid sensing ion channels

**ATP** - engl. adenosine triphosphate

**CB** - engl. cannabinoid receptor

**CGRP** - engl. calcitonin-gene related peptide

**CLC** - engl. chloride channel

**COX** - engl. cyclooxygenase

**EHIS 2** - engl. European Health Interview Survey, Wave 2

**EPSP** - engl. excitatory postsynaptic potential

**EU** - engl. European Union

**GABA** - engl. gamma-aminobutyric acid

**GDNF** - engl. glial-derived neurotrophic factor

**GlyR** - engl. glycine receptor

**IASP** - engl. International association for the study of pain

**KCC2** - engl. potassium-chloride transporter member 5

**NGF** - engl. nerve growth factor

**NK** - engl. neurokinin receptor

**NMDA** - engl. N-methyl-D-aspartate receptor

**NO** - engl. nitric oxide

**NRM** - engl. nucleus raphe magnus

**NS** - engl. nociceptive signal

**NSAIDs** - engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs

**P2X3** - engl. purinergic receptor P2X, ligand gated ion channel, 3

**PAG** - engl. periaqueductal gray

**RP** - engl. receptor potential

**RVM** - engl. rostral ventromedial medulla

**SNRIs** - engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

**STT** - engl. spinothalamic tract

**TENS** - engl. transcutaneous electrical nerve stimulation

**TNF** - engl. tumor necrosis factor

**TRAAK** - engl. TWIK related arachidonic acid activated K<sup>+</sup> channel

**TREK** - engl. TWIK related K<sup>+</sup> channels

**TrkA** - engl. tropomyosin receptor kinase A

**TRP** - engl. transient receptor potential channels

**TRPA** - engl. transient receptor potential channels, of the ankyrin subtype

**TRPM** - engl. transient receptor potential channels, of the melastatin subtype

**TRPV** - engl. transient receptor potential channels, of the vanilloid subtype

**VPL** - engl. ventral posterolateral nucleus

**VPM** - engl. ventral posteromedial nucleus

**WDR** - engl. wide dynamic range neurons

## Sadržaj

Sažetak.....	
Summary.....	
1. Uvod.....	1
2. Nocicepcija.....	4
2.1 Transdukcija.....	4
2.1.1 Nociceptori.....	4
2.1.2 Neurokemija transdukcije štetnih podražaja.....	9
2.1.2.1 Transdukcija intenzivne topline.....	10
2.1.2.2 Transdukcija intenzivne hladnoće.....	13
2.1.2.3 Transdukcija intenzivnih mehaničkih podražaja.....	14
2.1.2.4 Kemosenzitivni nociceptori.....	15
2.2 Transmisija.....	21
2.2.1 Neurokemija transmisije nociceptivnog signala.....	21
2.2.2 Neuron prvog reda osjetnog puta boli.....	23
2.2.3 Neuron drugog reda osjetnog puta boli.....	25
2.2.4 Neurokemija transmisije prve sinapse puta boli.....	28
2.2.5 Projekcije neurona trećeg reda - teorija neuromatrice boli.....	33
3. Antinocicepcija.....	35
3.1 Segmentalna inhibicija - teorija nadziranog ulaza.....	35
3.2 Descendentni modulacijski putevi.....	36
3.3 Neurokemija modulacije.....	38
3.3.1 Descendentni monoaminergički i kolinergički sustav.....	38
3.3.2 Descendentni endogeni opioidni sustav.....	39
3.3.3 Descendentni endokanabinoidni sustav.....	42
4. Zaključak.....	44
5. Zahvale.....	46
6. Literatura.....	47
7. Životopis.....	55

## **Sažetak**

**Naslov rada:** Neurobiologija nocicepcije i antinocicepcije

**Autor:** Tihana Kovačević

Bol je neugodno senzorno i emocionalno iskustvo vezano sa postojećom ili mogućom ozljedom tkiva. Bol je uvijek individualno iskustvo na koje u datom trenutku u različitoj mjeri utječu biološki, psihološki i socijalni čimbenici. S obzirom na kompleksnost i subjektivnost pojma, teško je procijeniti epidemiološku sliku u svijetu. Istraživanja u pojedinim zemljama ukazuju da i do 25% opće populacije pati od kroničnih bolova, a akutna bol je najčešći simptom zbog kojeg pojedinci traže medicinsku pomoć. Za razliku od nocicepcije koja označava proces enkodiranja štetnih podražaja, bol kao subjektivno iskustvo ne mora proizlaziti isključivo iz aktivnosti senzornih neurona niti korelirati s intenzitetom ozljede. Živčani sustav procesom nocicepcije detektira i interpretira široki spektar štetnih toplinskih, mehaničkih i kemijskih podražaja. Nocicepcija uključuje procese transdukcije, transmisije, percepcije i modulacije nociceptivnog signala. Glavnu ulogu u nocicepciji imaju nociceptori, periferni receptori za bol koji procesom transdukcije prevode štetni podražaj u akcijski potencijal. Transmisija podrazumijeva provođenje tako nastalih nociceptivnih signala u središnji živčani sustav gdje se oni integriraju i percipiraju kao bol. Modulacija je proces inhibicije ili facilitacije transmisije nociceptivnog signala. Poznavanje molekularne osnove transdukcije i transmisije, kao i modulacije nociceptivnog signala temelj je postojeće terapije boli, ali otvara i vrata novim farmakološkim i nefarmakološkim pristupima liječenju. Za primjereno liječenje boli od presudne je važnosti razumijevanje mehanizama generiranja boli, stoga je cilj ovog rada prikaz fizioloških mehanizama, neurobiološke podloge uključenih procesa te neuroanatomskih puteva nocicepcije.

**Ključne riječi:** Nocicepcija, nociceptori, transdukcija, transmisija, modulacija



## **Summary**

**Title:** Neurobiology of nociception and antinociception

**Author:** Tihana Kovačević

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage. Pain is always a personal experience that is in any given moment influenced to varying degrees by biological, psychological, and social factors. Considering the complexity and subjectivity of the term, it is difficult to estimate the epidemiological situation in the world. Studies in individual countries indicate chronic pain prevalence close to 25%, whereas acute pain is the most common complaint which prompts patients to seek medical aid. In contrast to nociception which implies the neural process of encoding noxious stimuli, pain is a subjective experience and it doesn't necessarily stem from activity of sensory neurons nor does it correlate with severity of injury. Through the process of nociception, the nervous system detects and interprets a variety of thermal, mechanical, and chemical noxious stimuli. Nociception entails the processes of transduction, transmission, perception, and modulation of nociceptive signal. Nociceptors, sensory receptors of the peripheral nervous system, play a major role in nociception because of their capability of transducing noxious stimuli to action potential. Transmission refers to the passage of resulting nociceptive signal to the central nervous system where it is integrated and perceived as pain. Modulation pertains to processes of inhibition or facilitation of nociceptive transmission. Molecular basis of genesis, conduction and modulation of the nociceptive signal is the foundation of existing pain treatment. Furthermore, it opens doors to new treatments and pharmacological agents. Since it is essential to understand the mechanisms of pain generation in order to treat it successfully, the aim of this thesis is to describe the underlying biological components of both physiological pain processing and modulation of the pain response and involved neuroanatomical pathways.

**Key words:** nociception, nociceptors, transduction, transmission, modulation

## 1. Uvod

Prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli, bol je neugodno senzorno i emocionalno iskustvo vezano sa postojećom ili mogućom ozljedom tkiva (engl. International association for the study of pain - IASP, 2020). Zbog kompleksnosti pojma definicija je proširena pa je u nastavku naznačeno da je bol uvijek individualno iskustvo na koje u različitoj mjeri utječu biološki, psihološki i socijalni čimbenici. Nocicepcija i bol su različiti pojmovi. Nocicepcija uključuje procese transdukcije, transmisije, percepcije i modulacije. Transdukcija označava prevođenje štetnih podražaja u akcijski potencijal po stimulaciji slobodnih živčanih završetaka. Transmisija podrazumijeva provođenje nociceptivnih signala (engl. nociceptive signal - NS) u središnji živčani sustav gdje se integriraju i percipiraju kao bol. Modulacija se odnosi na procese inhibicije ili facilitacije transmisije NS. Dok je nocicepcija proces neuralnog kodiranja štetnih podražaja, bol je subjektivno iskustvo i ne mora proizlaziti isključivo iz aktivnosti senzornih neurona niti korelirati s intenzitetom ozljede. Za razliku od nociceptivne boli koja je rezultat aktivacije nociceptora, neuropatska bol uzrokovana je oštećenjem ili bolešću samih nociceptivnih neurona. Iako bol ima primarno zaštitnu funkciju, kronična bol može imati izrazito nepovoljan učinak na fizičko, psihičko i socijalno blagostanje pojedinca. Kronična bol označava bol koja perzistira duže od 3 mjeseca (Raja et al, 2020; Bentley et al, 2018).

S obzirom na kompleksnost i subjektivnost pojma, teško je procijeniti epidemiološku sliku boli u svijetu, ali procijenjeno je da 10% opće populacije u svijetu pati od nekog oblika kronične boli. Istraživanja u pojedinim zemaljama ukazuju na to da i do 25% stanovništva pati od kroničnih bolova (Goldberg & McGee, 2011). U drugom ciklusu Europske zdravstvene ankete (eng. European Health Interview Survey, Wave 2; EHIS 2) provedene od 2013. do 2015. godine u zemljama članicama EU (engl. European Union - EU), samoprocjenom zdravstvenog stanja, ispitanici stariji od 15 godina su se izjašnjavali o prosječnom intenzitetu bolova koje su iskusili u prethodna četiri tjedna. Ukupno 53.3% ispitanika u Europskoj Uniji izjasnilo se da su imali bolove različitih intenziteta, od blagih do vrlo teških. Analiza po spolu

ukazala je da osobe ženskog spola imaju više tjelesnih bolova od muškaraca. Distribucija pojavnosti tjelesne boli po dobnim skupinama pokazala je jasan porast učestalosti bolova s dobi – višestruko veći broj starijih ispitanika je imao umjerene do vrlo teške bolove u odnosu na mlađu populaciju. 11.7% ispitanika u dobnoj skupini od 15 do 24 godine imalo je umjerene do vrlo teške bolove, u usporedbi s 46.2% ispitanika starijih od 75 godina. Prema podacima iz Hrvatske, ukupno 46.5% ispitanika izjasnilo se da su imali bolove različitih intenziteta, od blagih do vrlo teških. Samo 4.6% ispitanika u dobnoj skupini od 15 do 24 godine imalo je umjerene do vrlo teške bolove, za razliku od 49.8% u dobnoj skupini starijih od 75 (Tablica 1).

**Tablica 1.** Prevalencija umjerene do vrlo teške boli u općoj populaciji te prema spolu i dobi u Europskoj Uniji i Hrvatskoj. Prema European Health Interview Survey (EHIS) 2014

	Ukupno (%)	Spol		Dobne skupine						
		M	Ž	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+
<b>EU</b>	24.9	19.9	29.5	11.7	15.2	18.8	25.2	30.3	33.9	46.2
<b>Hrvatska</b>	23.1	17.3	26.6	4.6	9.4	18.1	23.2	28.9	35.3	49.8

Pojavnost kronične boli u pozitivnoj je korelaciji s brojem komorbiditeta i uznapređovalom životnom dobi no nije ograničena samo na starije dobne skupine. Naime, do 30% populacije u dobi od 18 do 39 godina pati od kronične boli (Mills et al, 2019). Nadalje, bol je najčešći simptom zbog kojeg pojedinci traže medicinsku pomoć - od 2000. do 2010. godine u SAD-u je bol bila vodeći simptom kod 45.4% dolazaka u hitni bolnički prijem (Chang et al, 2014). U postojećem kurikulumu medicinskog fakulteta ne postoji predmet koji bi objedinio pristup boli kod bolesnika s afekcijom različitih organskih sustava, kao i dijagnostici i liječenju akutne i kronične boli, odnosno nociceptivne i neuropatske boli. Nadalje, postojeći analgetici koji se koriste u kliničkoj praksi često daju nezadovoljavajuće rezultate zbog nedostatnog učinka, sistemskih nuspojava zbog neselektivnosti i interakcija s drugim lijekovima uključenim u liječenje (Morone & Weiner 2013; Besson 1999). Upravo zbog toga, od iznimne je važnosti

razumijevanje mehanizama uključenih u generiranje boli te edukacija o njima kako bi se bol mogla primjereno liječiti medikamentozno, ali i nemedikamentozno.

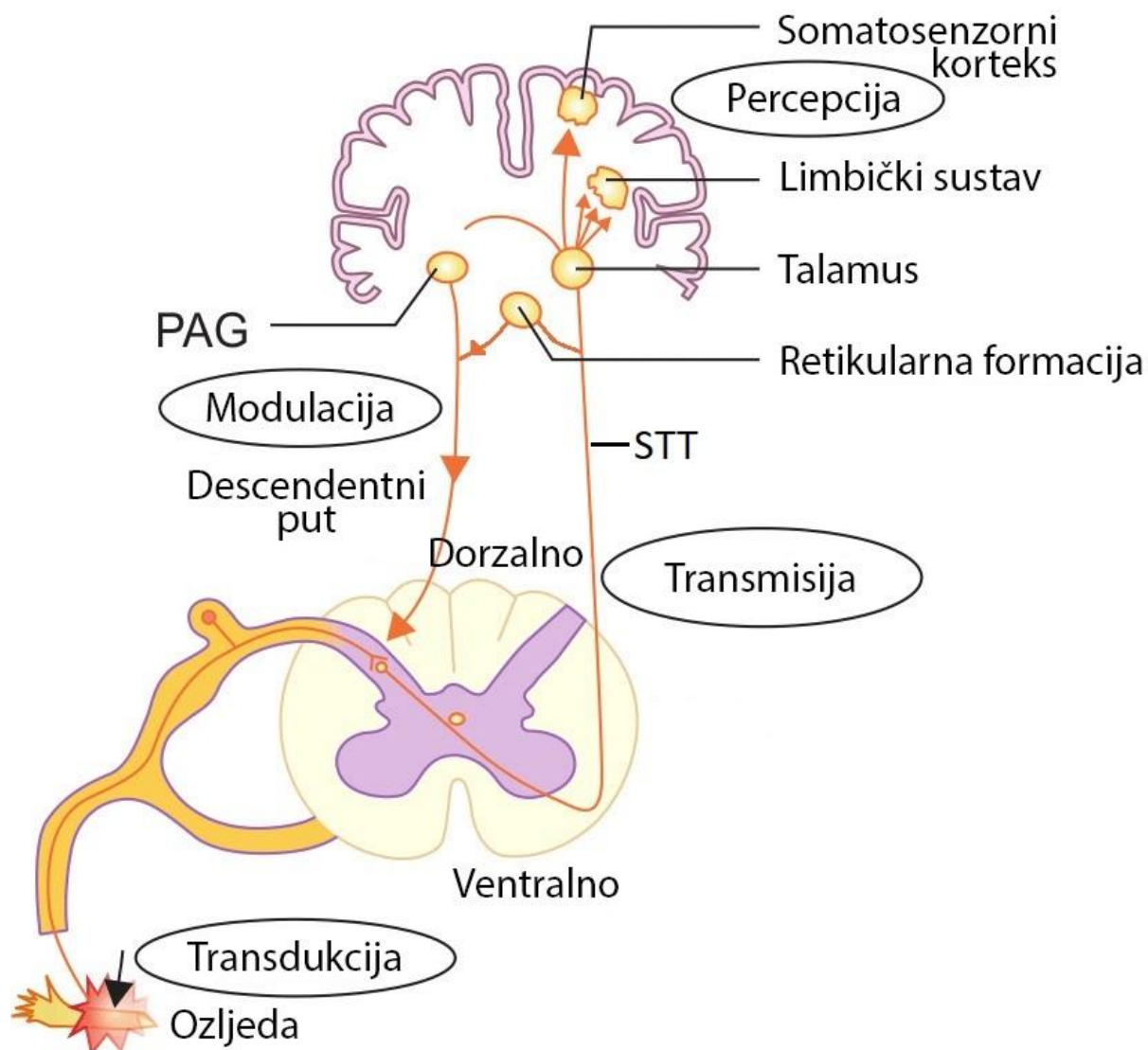
## **2. Nocicepcija**

Nocicepcija je fiziološki proces koji se sastoji od četiri osnovne komponente - transdukcije, transmisije, percepcije i modulacije. Nocicepcija započinje transdukcijom bolnog podražaja u receptorski potencijal (engl. receptor potential - RP) perifernim nociceptorima na mjestu postojeće ili moguće ozljede tkiva. Zatim slijedi transmisija - nociceptivna informacija kodirana akcijskim potencijalom prenosi se primarnim aferentnim nociceptivnim vlaknima do dorzalnog roga kralježnične moždine gdje neuron prvog reda tvori sinapsu sa drugim neuronom osjetnog puta boli. Aksoni drugog neurona puta boli tvore ascendentne puteve do talamusa. U talamusu se nalaze tijela neurona trećeg reda čiji aksoni sežu do subkortikalnih centara i somatosenzornog korteksa gdje se odvija percepcija, odnosno dekodiranje i interpretacija NS. Nadalje, moguća je i modulacija NS sustavom endogene analgezije iz viših moždanih centara, što utječe na percepciju boli (Bell 2018; Aguggia 2003; Ellison 2017). Put boli je prikazan na Slici 1.

### **2.1 Transdukcija**

#### **2.1.1 Nociceptori**

Nociceptore je prvi opisao Charles Sherrington davne 1903. godine kad je istraživanjem došao do spoznaje da je koža inervirana živčanim završecima čija je osnovna funkcija prepoznavanje štetnih podražaja. Time je redefinirao dio neurona somatosenzornog živčanog sustava u nociceptivne koji imaju sposobnost kodiranja NS (Woolf & Ma, 2007). Histološki, nociceptori su slobodni periferni završeci osjetnih neurona čija tijela se nalaze u trigeminalnim i spinalnim ganglijima (Middleton et al. 2021). Periferni završeci su razgranati u tkivu, a na njihovim aksonima se nalaze periodično raspoređeni varikoziteti. Pretpostavlja se da varikoziteti nose receptore sposobne reagirati na štetne podražaje, odnosno o naponu ili ligandu ovisne ionske kanale stanične membrane. Njihova stimulacija uzrokuje lokalnu depolarizaciju aksonske membrane (RP), te u slučaju dostizanja kritičnog praga generiranje



**Slika 1.** Prikaz puta boli i procesa uključenih u neurobiologiju nocicepcije od periferije do moždanih centara. Modificirano prema: Sharma & Das, 2018

**PAG** - engl. periaqueductal gray

**STT** - engl. spinothalamic tract

akcijskog potencijala koji se duž aksona perifernog živca širi prema kralježničnoj moždini. Za razliku od ostalih osjetnih receptora, odlikuje ih bitno viši prag podražljivosti i aktiviraju se tek pri intenzivnim podražajima koji mogu ili su uzrokovali oštećenje tkiva (Basbaum et al, 2009; Messlinger 1997). To svojstvo nociceptora omogućuje da se fiziološke aktivnosti odvijaju bezbolno, a samo intenzivni podražaji izazovu osjećaj boli (Gascon & Moqrich, 2010). Štetni podražaji uključuju ekstremne temperature - više od 40°C ili niže od 15°C, intenzivan mehanički pritisak poput gnječenja tkiva te kemijske signale poput kiselina ili lužina i upalnih medijatora koji se oslobađaju kod ozljede tkiva (Dubin & Patapoutian, 2010).

Kod nasljedne senzornoautonomne polineuropatije tip IV, zbog mutacije receptora za faktor rasta živaca (engl. nerve growth factor; NGF) dolazi do gubitka nociceptora tijekom embrionalnog razvoja, što dovodi do kongenitalne neosjetljivosti na bol. Bolesnici s ovom rijetkom nasljednom bolesti nehotice se samoozljeđuju od rane životne dobi jer nemaju sposobnost detekcije bolnih podražaja kao prvu liniju obrane od štetnih vanjskih utjecaja (Woolf & Ma, 2007).

Brzina provođenja akcijskog potencijala izravno ovisi o promjeru živčanih vlakana i prisustvu mijelinske ovojnice. Prema tipu živčanih vlakana, nociceptori su predominantno slobodni završeci primarnih aferentnih A $\delta$  i C vlakana. A $\delta$  vlakna su tanko mijelinizirana, promjera do 15  $\mu$ m i podražaj provode brzinom od 2,2 do 8 m/s. C vlakna su nemijelinizirana, promjera do 8  $\mu$ m, a podražaj provode puno sporije - brzina provođenja je manja od 2 m/s. Za razliku od nociceptivnih vlakana, podražaji niskog intenziteta poput laganog dodira i vibracija aktiviraju A $\beta$  vlakna s nižim pragom podražljivosti koja su mijelinizirana i većeg promjera pa akcijski potencijal provode puno većom brzinom (Chan et al. 2018) (Tablica 2).

Prema osjetljivosti i pragu podražljivosti za različite podražaje, nociceptori se mogu podijeliti na više podtipova (Tablica 2). A $\delta$  vlakna su predominantno osjetljiva na toplinske i mehaničke podražaje - A $\delta$  vlakna tip I su mehanosenzitivni nociceptori visokog praga podražaja te reagiraju na mehaničke podražaje, a A $\delta$  vlakna tip II služe kao termosenzitivni

nociceptori - prepoznaju temperature više od 42 °C i odgovorni su za transdukciju štetnih toplinskih podražaja (Rajneesh & Bolash, 2018). Većina C vlakana je polimodalna - reagiraju na toplinske, mehaničke i kemijske podražaje. Time odstupaju od mehano-termalne prirode A $\delta$  vlakana (Sneddon, 2017). Među C nociceptorima se nalazi i populacija takozvanih "tihih" nociceptora. U fiziološkim okolnostima oni su inaktivni, a odlikuje ih veća osjetljivost na kemijske podražaje. Kod ozljede tkiva senzitiviraju ih upalni medijatori pa postaju osjetljivi na intenzivne mehaničke i toplinske podražaje. Mali dio C vlakana pokazuje i osjetljivost na nadražajne tvari koje uzrokuju pruritus (Basbaum et al, 2009).

Tijekom embrionalnog razvoja, nociceptivna vlakna se diferenciraju u peptidergički i nepeptidergički tip (Tablica 2). Peptidergički nociceptori eksprimiraju dva vazoaktivna neuropeptida koji djeluju kao neurotransmiteri i neuromodulatori - peptid povezan s genom za calcitonin (engl. calcitonin-gene related peptide; CGRP) i tvar P. CGRP se nalazi u perifernim i centralnim završecima oko 50% C vlakana i 35% A $\delta$  vlakana. Peptidergički nociceptori također izražavaju TrkA receptor (engl. tropomyosin receptor kinase A - TrkA) za NGF. Nepeptidergički nociceptori ne eksprimiraju peptide, ali izražavaju receptore za neurotrofni faktor rasta glija stanica (engl. glial-derived neurotrophic factor; GDNF) i/ili purinergički receptor tip 3 (engl. purinergic receptor P2X, ligand gated ion channel, 3; P2X3) specifičan za ATP (engl. adenosine triphosphate; ATP) (Chan et al. 2018; Basbaum et al. 2009). Studija provedena na miševima pokazala je da nepeptidergička nociceptivna vlakna koja vežu izolektin B4, glikoprotein koji se koristi kao imunohistokemijski biljeg, u normalnim okolnostima ne sudjeluju kao mehanosenzitivni receptori. Međutim, nakon oštećenja tkiva postaju senzitivirana medijatorima upale i igraju presudnu ulogu u pojavi bolne preosjetljivosti (Pinto et al. 2019).

Razlike u fiziologiji A $\delta$  i C vlakana sugeriraju da nociceptori imaju različite uloge u prijenosu NS - A $\delta$  vlakna bogatije inerviraju tkivo i podražaj prenose puno većom brzinom, pa njihova aktivacija rezultira brzim, ostrim i dobro lokaliziranim osjećajem boli, takozvanom "prvom" boli. C vlakna su većih receptivnih polja i sporije prenose podražaj, pa njihova stimulacija



uzrokuje dugotrajnu, tupu bol koja je slabije lokalizirana - takozvanu "drugu" bol (Tablica 2) (Bentley et al. 2018; Lumb 2006).

**Tablica 2.** Karakteristike primarnih osjetnih neurona prema tipu živčanog vlakna. Prema: Chan et al. 2018; Nouri et al. 2018; Basbaum et al. 2009

Tip vlakna	A $\beta$	A $\delta$	C
Mijelinska ovojnica	Mijelinizirano	Slabo mijelinizirano	Nemijelinizirano
Promjer vlakna	20–45 $\mu$ m	~15 $\mu$ m	~8 $\mu$ m
Brzina provođenja (m/s)	14–30	2.2–8	0.4–2
Osjetljivost na podražaje	Lagani dodir, pokret, vibracija	Kratak, intenzivan bolni podražaj, mehanotermalni	Vrlo intenzivan, dugotrajn bolni podražaj, mehanotermalnokemijski (polimodalni)
Prag podražljivosti	Nizak	Visok	Visok
Lokalizacija	Zglobovi, koža	Koža, duboka tkiva	Koža, duboka tkiva
Tip boli	/	"Prva", epikritička bol	"Druga", protopatska bol
Neurotransmiteri	/	Peptidergička vlakna (35%) - CGRP, tvar P, glutamat	Peptidergička vlakna (50%) - CGRP, tvar P, glutamat
		Nepeptidergička vlakna (65%) - glutamat	Nepeptidergička vlakna (50%) - glutamat
Receptori za neurotransmitere	/	AMPA, kainatni, NMDA, NK, CGRP receptor	AMPA, kainatni, NMDA, NK, CGRP receptor
		AMPA, kainatni, NMDA, NK	AMPA, kainatni, NMDA, NK

Nociceptori u različitim tkivima pokazuju različita svojstva. I A $\delta$  i C vlakna su široko rasprostranjena u površinskim slojevima kože i u dubokim tkivima poput periosta, stijenci arterija i zglobnih površina. Njihov podražaj rezultira somatskim tipom nociceptivne boli koja je ograničena na mjesto djelovanja podražaja i dobro lokalizirana. Većina utrobnih organa je oskudno opskrbljena nociceptorima, ali patološki procesi, opsežno oštećenje tkiva ili distenzija tkiva mogu ih podražiti i uzrokovati visceralni tip nociceptivne boli koja se ističe po tome što nema "prvu", brzu i "drugu", sporu komponentu. Naprotiv, po prirodi je visceralna bol najčešće tupa, difuzna i slabo lokalizirana. Izgledno je da je ishemijska bol uzrokovana podražajem specifičnog podtipa nociceptivnih vlakana osjetljivih na niski pH. Za razliku od većine ostalih tjelesnih tkiva, i blagi taktilni podražaj površine rožnice može uzrokovati bol (Julius & Basbaum, 2001).

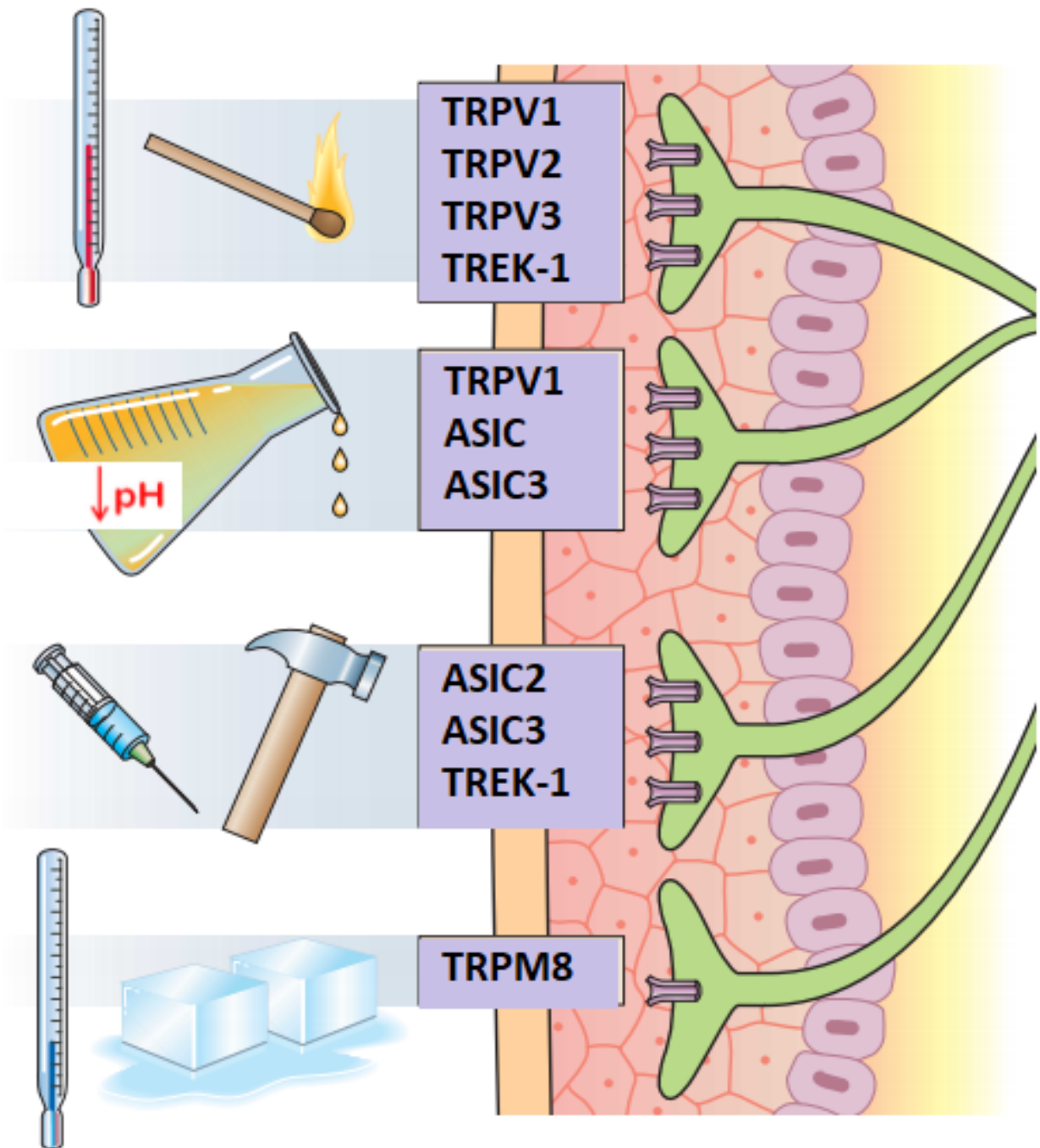
### **2.1.2 Neurokemija transdukcije štetnih podražaja**

Prvi korak procesa nocicepcije je transdukcija, odnosno prevođenje štetnog podražaja u receptorski potencijal. Nociceptori se razlikuju po ekspresiji ionskih kanala uključenih u transdukciju, kao i receptora spregnutih s ionskim kanalima ili sustavima drugog glasnika za koje se vežu upalni medijatori i druge signalne molekule (Schaible, 2007). Otkako je 1997. godine otkriveno da vaniloidni receptor (TRPV1) iz obitelji kanalnih receptora prolaznog potencijala (engl. transient potential channels - TRP) ima ulogu u detektiranju temperatura viših od 43°C, pokazano je da cijeli niz ionskih kanala iz TRP obitelji sudjeluje u nocicepciji (Mickle et al. 2015). Podtipovi natrijskih kanala osjetljivih na kiselinu (engl. acid sensing ion channels - ASIC), kao i kalijevih (posebice propusni kalijevski kanali) i kalcijevih kanala također vjerojatno sudjeluju u transdukciji. Kalcijevski kanali ovisni o naponu utječu na generaciju NS, kao i otpuštanje neurotransmitera iz nociceptora uslijed upale, a najzastupljeniji je podtip CaV3.2. Pokazalo se i da blokatori kalcijevih kanala ovisnih o naponu poput nifedipina i verapamila mogu ublažiti bol uzrokovanu visokim temperaturama i intenzivnim mehaničkim podražajima. Široki spektar natrijskih kanala ovisnih o naponu ključan je za transdukciju i transmisiju nociceptivnih informacija - različiti podtipovi klasificirani su kao tetrodotoksin

osjetljivi i tetrodotoksin rezistentni (NaV1.1-1.9). Aktivnost tetrodotoksin rezistentnih podtipova NaV1.8 i NaV1.9 potiču upalni medijatori poput prostaglandina, što rezultira povećanom osjetljivošću uslijed ozljede ili drugog patološkog procesa. Iako su molekularni mehanizmi prepoznavanja noxe još uvijek predmetom istraživanja, vjerojatno je da svaki nociceptor ima određeni skup ionskih kanala i receptora (tzv. molekularni potpis) pomoću kojih može reagirati u specifičnim uvjetima (Gascon & Moqrich, 2010; Woolf & Ma, 2007; Basbaum et al. 2009; Schaible, 2007; Park & Luo, 2010). Budući da je većina nociceptora polimodalna, u raspoznavanju raznovrsnih štetnih podražaja zasigurno ulogu ima i procesiranje nociceptivnih informacija na razini središnjeg živčanog sustava (Julius & Basbaum, 2001). Neki od ionotropnih receptora koji sudjeluju u transdukciji prikazani su na Slici 2. Mehanizmi djelovanja nociceptora prikazani su u Tablici 3.

#### **2.1.2.1 Transdukcija intenzivne topline**

Percepcija ekstremno visokih temperatura jasno je razgraničena od percepcije fizioloških temperaturnih oscilacija. C vlakna i A $\delta$  vlakna tip II uobičajeno se aktiviraju pri temperaturama višim od 43°C. Manji dio vlakana pokazuje još viši prag podražaja (50°C i više). Saznanja o molekularnoj osnovi transdukcije intenzivnih toplinskih podražaja počivaju na otkriću vaniloidnog receptora tipa 1 (TRPV1) iz obitelji TRP ionskih kanala. Kapsaicin, alkaloid izoliran iz ljutih papričica, uzrokuje žareću bol vežući se za TRPV1 receptor. Većina nociceptora osjetljivih na ekstremne temperature eksprimira TRPV1 receptor, a aktivnost receptora se dodatno pojačava djelovanjem upalnih medijatora. Animalne studije pokazuju da su miševi kojima nedostaje ovaj ionski kanal potpuno neosjetljivi na kapsaicin te lošije raspoznaju i reagiraju na ekstremno visoke temperature (Basbaum et al. 2009). TRPV1 receptor pokazao se ključnim u razvoju bolne preosjetljivosti na toplinu nakon ozljede tkiva. Dva su mehanizma odgovorna za to - senzitivizacija i *up*-regulacija. Senzitivizacija se odnosi na snižavanje praga podražaja postojećih receptora djelovanjem upalnih medijatora poput bradikinina, histamina i prostaglandina, kao i NGF-a koji se otpušta u ozlijeđenom tkivu.



**Slika 2.** Primjeri ionotropnih receptora koji sudjeluju u transdukciji štetnih podražaja.

Modificirano prema: Scholz & Woolf, 2002

Up-regulacijom posredovanom NGF-om i drugim upalnim medijatorima povećava se broj receptora na nociceptorima (Gascon & Moqrich, 2010). Aktivacija TRPV1 receptora dovodi i do otpuštanja neuropeptida poput CGRP-a i tvari P koji uzrokuju lokalnu vazodilataciju i lučenje upalnih medijatora, što mehanizmom pozitivne povratne sprege potiče dodatnu aktivaciju vaniloidnih receptora i jačanje nociceptivnog odgovora (Mickle et al. 2015). Prema tome, osim transdukcije štetnih toplinskih podražaja, TRPV1 receptor neupitno igra ulogu u razvoju bolne preosjetljivosti.

Djelovanje kapsaicina vezanjem na TRPV1 receptor ipak ne izaziva samo bol. Visoke ili ponavljane doze u početku izazivaju bol nakon koje uslijedi analgezija. To je objašnjeno desenzitizacijom TRPV1 receptora i inhibicijom njegove funkcije. Osim toga, visoke doze kapsaicina uzrokuju degeneraciju nociceptivnih vlakana, najvjerojatnije izazivajući apoptozu posredovanu aktivacijom kaspaza, proteaza ključnih u programiranoj smrti stanica. Navedena svojstva kapsaicina koriste se u liječenju neuropatske boli. Topikalna primjena je posebno učinkovita u kombinaciji s lokalnim anestetikom koji poništava inicijalnu žareću bol prilikom aplikacije. Također, čini se da je intranazalna primjena učinkovita u prevenciji *cluster* glavobolja (Fattori et al. 2015). Uz to, kapsaicin stimulira otpuštanje CGRP-a, dok ponavljana primjena iscrpljuje njegove zalihe u peptidergičkim vlaknima (Edvinsson et al. 2018).

Osim tipa 1 vaniloidnog receptora, u detekciji toplinskih podražaja različitih intenziteta vjerojatno sudjeluju i TRPV2, TRPV3 i TRPV4 receptori. TRPV2 receptor se aktivira pri temperaturama višim od 52°C, a eksprimiran je na dijelu A $\delta$  vlakana. TRPV3 i TRPV4 receptori imaju niži prag podražaja i aktiviraju se pri temperaturama između 25 i 35°C (Basbaum et al. 2009). TRPV3 i TRPV4 receptori eksprimirani su i na keratinocitima i epitelnim stanicama. Keratinociti i epitelne stanice aktivirani toplinom otpuštaju signalne molekule poput ATP-a koje direktno stimuliraju nociceptore, što sugerira mogućnost sinergističkog djelovanja nociceptora i okolnog tkiva u detekciji štetnih podražaja (Dubin & Patapoutian, 2010). Mehanizmi djelovanja navedenih receptora prikazani su u Tablici 3.

### 2.1.2.2 Transdukcija intenzivne hladnoće

Percepcija izrazito niskih temperatura također je jasno razgraničena od fizioloških temperaturnih oscilacija, ali i vrlo visokih temperatura - većina nociceptora koji detektiraju škodljivu hladnoću nije osjetljiva na visoke temperature. Prag podražaja nociceptora osjetljivih na intenzivnu hladnoću nije u potpunosti razjašnjen. Ispitivanja na glodavcima su pokazala da na istom receptivnom polju stimulacija pržećom toplinom (47°C) aktivira i do 50% C vlakana, dok podražaj niskom temperaturom (4°C) aktivira samo 10-15% C vlakana. Pri temperaturi ispod 0°C se aktivira značajno veći broj A $\delta$  i C vlakana (Julius & Basbaum, 2001). Mehanizam transdukcije intenzivne hladnoće je manje poznat od molekularne osnove transdukcije visokih temperatura. Vaskularne promjene i oštećenje tkiva kod smrzavajućih temperatura vjerojatno indirektno utječu na nociceptivni odgovor (Dubin & Patapoutian, 2010). TRPM8, melastatinski receptor tip 8 iz TRP obitelji ionskih kanala, pokazao se kao uvjerljiv kandidat. Imunohistokemijska analiza dokazala je prisutnost TRPM8 receptora na A $\delta$  i C vlaknima. Osjetljiv je na prirodne hladeće tvari poput mentola i icilina, a aktivira se pri rasponu temperatura od 30°C sve do ispod 10°C. Istraživanja na miševima pokazala su djelomičan gubitak osjetljivosti na mentol i narušeno raspoznavanje niskih temperatura pri nedostatku TRPM8 receptora, dok je odgovor na visoke temperature bio fiziološki. Također, TRPV1 i TRPM8 receptori eksprimirani su na različitim populacijama nociceptivnih vlakana, što potvrđuje teoriju da njihove različite populacije detektiraju visoke ili niske temperature (Mickle et al. 2015; Dubin & Patapoutian, 2010; Basbaum et al. 2009). Na depolarizaciju nociceptora uzrokovanu škodljivom hladnoćom utječu i natrijski i kalijski kanali ovisni o naponu, kao i propusni kalijski kanali. Dva tipa propusnih kalijskih kanala, TREK-1 (engl. TWIK related K<sup>+</sup> channel, type 1 - TREK-1) i TRAAK (engl. TWIK related arachidonic acid activated K<sup>+</sup> channel - TRAAK) eksprimirani su na dijelu C vlakana i osjetljivi su na pritisak i temperaturene oscilacije, iako je nejasno kako doista pridonose transdukciji mehaničkih, odnosno toplinskih podražaja (Basbaum et al. 2009). Moguće je da ankirinski receptor tip 1 iz TRP obitelji ionskih kanala (TRPA1) također sudjeluje u detekciji niskih temperatura - osjetljiv

je na hladeće tvari poput mentola i icilina te se pokazalo da ima prag podražaja ispod 15°C, no potrebna su dodatna istraživanja kako bi se potvrdila njegova uloga (Dubin & Patapoutian, 2010). Kao i TRPV1 receptor, TRPA1 receptor je osjetljiv na cijeli niz nadražajnih tvari poput formaldehida i upalnih medijatora poput prostaglandina i bradikinina, pa je neosporna njegova uloga u razvoju bolne preosjetljivosti kod ozljeda (Gascon & Moqrich, 2010). TRPA1 receptor je prisutan na A $\delta$  i C vlaknima, a u 10% kožnih nociceptivnih vlakana prisutni su i TRPA1 i TRPV1 receptori (Mickle et al. 2015). Za transmisiju bolnih podražaja uzrokovanih intenzivnom hladnoćom ključan je NaV1.8, podtip natrijskih kanala ovisnih o naponu čije je jedinstveno svojstvo da se ne inaktivira pri niskim temperaturama (Basbaum et al. 2009). Mehanizmi djelovanja navedenih receptora prikazani su u Tablici 3.

### **2.1.2.3 Transdukcija intenzivnih mehaničkih podražaja**

Nociceptori osjetljivi na intenzivne mehaničke podražaje (A $\delta$  vlakna tip I i C vlakna) mogu biti podraženi izravnim pritiskom ili istezanjem tkiva (distenzija organa, oticanje tkiva kod promjene osmolarnosti) koje uzrokuje deformaciju membrane neurona. Mogući mehanizmi transdukcije su receptori koji se aktiviraju izravnim pritiskom ili deformacijom te stanična signalizacija drugim glasnikom koji se otpušta iz samog nociceptora ili okolnog tkiva. Primjerice, ispitivanja na životinjama pokazala su da mehanička stimulacija može potaknuti otpuštanje ATP-a koji se zatim veže na P2X3 receptore i uzrokuje aktivaciju nociceptora (Julius & Basbaum, 2001). TRPV4 receptor je jedan od prvih ionskih kanala za koji je dokazana osjetljivost na mehaničko naprezanje i promjene osmolarnosti, a prisutan je na nociceptivnim vlaknima i epitelnim stanicama (Mickle et al. 2015). Pokazalo se i da ASIC3, podtip natrijskih kanala osjetljivih na kiselinu, izravno sudjeluje u mehanotransdukciji kod nociceptora glodavaca (Lewin et al. 2004).

Za transdukciju mehaničke nokse vjerojatno je potrebna interakcija nociceptora i izvanstaničnog matriksa, kao i više različitih vrsta receptora, no molekularna osnova još uvijek je nejasna. Receptori kandidati za mehanotransdukciju uključuju TRP obitelj ionskih

kanala, natrijske kanale osjetljive na kiselinu (ASIC) i kanale propusne za kalij (posebice TREK-1 i TRAAK). (Lewin et al. 2004; Basbaum et al. 2009). Mehanizmi djelovanja navedenih receptora prikazani su u Tablici 3.

#### **2.1.2.4 Kemosenzitivni nociceptori**

Osim toplinskih i mehaničkih podražaja, nociceptori su osjetljivi i na cijeli niz okolišnih kemijskih iritansa, kao i endogenih signalnih molekula. I ovdje se ističu receptori iz obitelji TRP ionskih kanala - TRPV1 receptor odgovara na kapsaicin, TRPM8 receptor reagira na mentol i icilin, a TRPA1 receptor se između ostalog aktivira vezanjem formaldehida i izotiocijanata poput alicina (aktivne supstance izolirane iz češnjaka). Primjer toga su hlapljivi iritansi poput hipoklorita koji u kontaktu sa sluznicom očiju i respiratornog trakta aktivacijom nociceptora uzrokuju iritaciju, bol i posljedičnu upalnu reakciju (Basbaum et al. 2009).

Uz egzogene kemijske iritanse, nociceptori eksprimiraju čitav spektar ionotropnih i metabotropnih receptora za endogene signalne molekule koje se otpuštaju u tkivu kao odgovor na ozljedu i posljedičnu upalnu reakciju. "Upalnu juhu", odnosno mikrookoliš u oštećenom tkivu sinergistički stvaraju nociceptori i okolne tkivne stanice. Peptidergički nociceptori aktivirani između ostalog i aksonsko-aksonskim refleksom oslobađaju neuropeptide poput tvari P i CGRP-a, a mastociti (aktivirani CGRP-om), fibroblasti i upalne stanice koje infiltriraju tkivo otpuštaju kemijske posrednike poput bradikinina, histamina, serotonina i prostaglandina. Pritom dio medijatora izravno djeluje na nociceptore vežući se za receptore spregnute s ionskim kanalima i mijenjajući propusnost stanične membrane za katione ili anione, a dio se veže za metabotropne receptore i sustavom drugih glasnika ostvaruje svoj učinak. Aktivacijom navedenih receptora dolazi i do periferne senzitivacije - povećava se ekscitabilnost i snižava prag podražaja nociceptora. Nociceptivni odgovor se pojačava i širi na okolno tkivo potičući refleksno izbjegavanje podraživanja mjesta ozljede što djeluje kao fiziološki zaštitni mehanizam (Gascon & Moqrich, 2010; Julius & Basbaum, 2001; Lewin et al. 2004). Kao posljedica periferne senzitivacije, javljaju se hiperalgezija i alodinija. Prema IASP, hiperalgezija označava pojačani odgovor na bolne podražaje, dok alodinija



označava bolni odgovor na podražaje koji u fiziološkim okolnostima ne uzrokuju bol - primjerice, na koži zahvaćenoj opeklinama i blagi dodir će uzrokovati bol (IASP, 2020).

Bradikinin je potentan vazoaktivni peptid koji se izravno veže na dva tipa receptora spregnutih s G proteinom - B2 receptor je konstitutivno eksprimiran na nociceptorima, a broj B1 receptora se povećava uslijed upalnog procesa (*up-regulacija*). Bradikinin putem B2 i B1 receptora aktivira nociceptore i izaziva akutnu bol. Uz to sudjeluje u senzitivaciji i razvoju hiperalgezije modulirajući aktivnost TRPV1 receptora. Nadalje, potiče i produkciju eikozanoida (prostaglandini, tromboksani i leukotrieni) i dušikovog oksida u ozlijeđenom tkivu (Nouri et al. 2018).

Osim što direktno aktiviraju nociceptore, eikozanoidi utječu i na senzitivaciju. Prostaglandini snižavaju prag podražaja tetrodotoksin rezistentnih naponskih natrijskih kanala i povećavaju ekscitabilnost nociceptora. Analgetski učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova (engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs - NSAIDs) i selektivnih inhibitora COX-2 (engl. cyclooxygenase - COX) temelji se na inhibiciji aktivnosti ciklooksigenaze tip 1 i 2, odnosno tipa 2, enzima odgovornih za sintezu prostaglandina (Nouri et al. 2018; Besson, 1999). Leukotrieni izravni učinak na nociceptore ostvaruju putem receptora spregnutih s G proteinom, a posredno kemotaksijom privlače upalne stanice na mjesto ozljede (Nouri et al. 2018).

Od posebnog su interesa receptori iz obitelji ASIC ionskih kanala zbog osjetljivosti na niski pH - acidoza je neizbježna pojava u ozlijeđenom tkivu, a intenzitet boli je proporcionalan stupnju acidoze (Julius & Basbaum 2001). ASIC3 receptor je više zastupljen u nociceptivnim vlaknima koja inerviraju skeletne mišiće. Laktična kiselina i acidoza kao produkt anaerobnog metabolizma u mišićima aktiviraju nociceptore i uzrokuju bol mišića (Basbaum et al. 2009). ASIC3/2b podtip eksprimiran je na malom dijelu nociceptivnih vlakana koja inerviraju srčani mišić. ASIC3/2b podtip se pokazao osjetljivim i na male promjene pH vrijednosti te je stoga ishemija miokarda koja uzrokuje pad pH vrijednosti tek ispod 7 dovoljna da ga aktivira (Julius & Basbaum, 2001).

Aktivacija peptidergičkih C vlakana u oštećenom tkivu stimulira otpuštanje neuropeptida (CGRP i tvar P), što uzrokuje lokalnu neurogenu upalu. Pritom CGRP, tvar P i neurokinin A djeluju izravno vazodilatativno, a uzrokuju i degranulaciju mastocita i oslobađanje histamina, s posljedičnom vazodilatacijom i ekstravazacijom proteina plazme. Posljedično se otpuštaju i drugi kemijski posrednici poput bradikinina i serotonina i aktiviraju okolne upalne stanice, što dodatno pojačava upalnu reakciju i nociceptivni odgovor. CGRP i tvar P induciraju sintezu dušikovog oksida (engl. nitric oxide - NO), što dovodi do pojačane sinteze NO u endotelnim stanicama krvnih žila koji također djeluje vazodilatativno (Besson, 1999; Schmidt & Willis, 2007). U posredovanju neurogene upale istaknutu ulogu imaju tihi nociceptori koji su u fiziološkim okolnostima inaktivni, ali senzitivizirani upalnim medijatorima aktiviraju se mehaničkim i toplinskim podražajima (Schaible 2007). Pokazalo se da NGF specifično uzrokuje senzitivizaciju tihih peptidergičkih C vlakana u upalom zahvaćenom tkivu (Prato et al. 2017). Citokini u upalnom procesu potenciraju otpuštanje NGF-a, koji dodatno stimulira mastocite na otpuštanje histamina i serotonina (Nouri et al. 2018).

Serotonin otpušten iz trombocita izravno stimulira nociceptore putem 5-hidroksitriptaminskog receptora tipa 3 (engl. 5-hydroxytryptamine receptor - 5-HT) i potencira djelovanje bradikinina. Histamin oslobođen degranulacijom mastocita ima sličan učinak. Histaminski receptori tip 3 i 4 vjerojatno sudjeluju u transdukciji bolnih podražaja, za razliku od histaminskog receptora tip 1 čija aktivacija uzrokuje pruritus. Adenozin (zajedno sa svojim esterima - AMP, ADP i ATP) pojačano se luči na mjestu ozljede i također direktno aktivira nociceptore. ATP svoj učinak vjerojatno ostvaruje preko P2X3 receptora (Nouri et al. 2018).

Citokini poput interleukina i TNF-a (engl. tumor necrosis factor - TNF) osim regulacije upalnog odgovora sudjeluju i u modulaciji bolnog podražaja. Interleukin 1 $\beta$  i TNF $\alpha$  aktiviraju nociceptore i senzitiviziraju ih za termalne i mehaničke podražaje. Schwannove stanice također eksprimiraju receptore za TNF, interleukin 1 i interleukin 6, a njihovom aktivacijom se povećava ekspresija receptora za NGF i potiče sinteza citokina. Time dolazi do autokrine aktivacije okolnih Schwannovih stanica i egzacerbacije te održavanja nociceptivnog odgovora pozitivnom povratnom spregom. Proteolitički enzimi iz neutrofila oslobođeni u tkivo

poput proteaza i matriks metaloproteinaza također sudjeluju u razvoju upalne kaskade i potenciranju nociceptivnog odgovora (Nouri et al. 2018).

Osim brojnih signalnih molekula koje aktiviraju i senzitiviraju nociceptore, "upalna juha" sadrži i medijatore koji suprimiraju nociceptivni odgovor, odnosno djeluju kao endogeni analgetici, poput endogenih opioida. Nociceptivna vlakna eksprimiraju opioidne receptore, a njihov broj se dodatno povećava uslijed upalnog procesa (*up*-regulacija). Citokini oslobođeni iz upalnih stanica, kao i endotelin (potentan vazoaktivni peptid otpušten iz endotela krvnih žila) potiču otpuštanje beta-endorfina iz perifernih živčanih vlakana. Beta-endorfin putem  $\mu$  i  $\kappa$  opioidnih receptora suprimira nociceptivni odgovor. Acetilholin ima dvojak učinak putem nikotinskih i muskarinskih receptora - selektivni agonisti nikotinskih receptora djeluju analgetski, dok muskarinski agonisti desenzitiviraju C vlakna za mehaničke i toplinske podražaje. GABA (engl. gamma-aminobutyric acid - GABA) djelovanjem na GABA receptore tip A (GABAA) na nemijeliniziranim primarnim aferentnim vlaknima u malim dozama djeluje analgetski, a u velikim dozama potencira bolni odgovor. Somatostatin i angiotenzin II također vjerojatno imaju periferni antinociceptivni učinak (Nouri et al. 2018).

Niz signalnih molekula koje izravno i neizravno djeluju na nociceptore nameću se kao potencijalne mete farmakološke terapije u kontroli boli. Primjerice, liječenje biološkom terapijom monoklonalnim protutijelima koja djeluju kao TNF inhibitor u bolesnika s reumatoidnim artritismom ublažava simptome bolesti i smanjuje bolnost u zahvaćenim zglobovima. Tanezumab, eksperimentalno monoklono protutijelo koje veže NGF, se u kliničkim ispitivanjima pokazalo učinkovitim u liječenju kronične križobolje i ublažavanju simptoma osteoartritisa. Međutim, kompleksnost nociceptora i njihove interakcije s izvanstaničnim matriksom vjerojatno zahtijeva terapijski pristup s višestrukim djelovanjem na široki spektar receptora i kemijskih posrednika koji sudjeluju u izazivanju i/ili održavanju nociceptivnog odgovora (Besson, 1999; Nouri et al. 2018; Patel et al. 2018). Mehanizmi djelovanja nekih od navedenih receptora prikazani su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Ionotropni i metabotropni receptori prvog neurona puta boli uključeni u transdukciju štetnih podražaja. Prema: Park & Luo 2010; Boscardin et al. 2016; Dubin & Patapoutian 2010; Mickle et al. 2015; Nouri et al. 2018; Schaible 2007; Petho & Reeh 2012

Ligand/aktivator	Ionotropni receptor	Mehanizam djelovanja	Rezultat
H <sup>+</sup> , moguće mehanički podražaj	<b>ASIC2</b>	Aktivacija uzrokuje influks natrija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal
	<b>ASIC3</b>		
Depolarizacija stanične membrane	<b>CaV3.2</b>	Aktivacija uzrokuje influks kalcija kroz staničnu membranu	Povećana ekscitabilnost, neurogena inflamacija
ATP	<b>P2X3</b>	Aktivacija uzrokuje influks natrija, kalcija i kalija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal
Toplina, hladnoća, H <sup>+</sup> , moguće mehanički podražaj	<b>TRAAK</b>	Inhibicija blokira efluks kalija kroz staničnu membranu što sprječava repolarizaciju	Povećana ekscitabilnost
	<b>TREK-1</b>		
Mentol, icilin, formaldehid, kalcij, temperature ispod 15°C, upalni medijatori (bradikinin, prostaglandin)	<b>TRPA1</b>	Aktivacija uzrokuje influks natrija i kalcija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal
Mentol, icilin, temperature ispod 30°C pa sve do ispod 10°C	<b>TRPM8</b>	Aktivacija uzrokuje influks natrija i kalcija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal
Kapsaicin, formaldehid, temperature više od 43°C, H <sup>+</sup> , upalni medijatori (bradikinin, histamin, prostaglandin, NGF)	<b>TRPV1</b>	Aktivacija uzrokuje influks natrija i kalcija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal, neurogena inflamacija
Temperature više od 52°C, sintetski kanabinoidi	<b>TRPV2</b>		
Temperature između 25 i 35°C	<b>TRPV3</b>		
Temperature između 25 i 35°C, osmotske promjene, mehanički podražaj	<b>TRPV4</b>		

**Tablica 3 (nastavak).** Ionotropni i metabotropni receptori prvog neurona puta boli uključeni u transdukciju štetnih podražaja. Prema: Park & Luo 2010; Boscardin et al. 2016; Dubin & Patapoutian 2010; Mickle et al. 2015; Nouri et al. 2018; Schaible 2007; Petho & Reeh 2012

Ligand/aktivator	Metabotropni receptor	Mehanizam djelovanja	Rezultat
Serotonin	<b>5-HT3 receptor</b>	Aktivacija uzrokuje influks kalcija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal
Bradikinin	<b>B1 i B2 receptor</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina uzrokuje influks kalcija kroz staničnu membranu i otpuštanje ATP-a	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal, senzitivizacija receptora
Eikozanoidi (prostaglandin)	<b>Eikozanoidni receptor</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina aktivira adenilat ciklazu, aktivira naponske kalcijske i natrijske kanale što uzrokuje influks natrija i kalcija i inhibira kalijске kanale ovisne o naponu što sprječava efluks kalija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal, senzitivizacija receptora, otpuštanje neuropeptida
Histamin	<b>H3 i H4 receptor</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina djeluje na adenilat ciklazu i uzrokuje influks kalcija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - RP, sumacijom RP generira se akcijski potencijal, senzitivizacija receptora
NGF	<b>TrkA receptor</b>	Signalizacija putem tirozin kinaze	Promjene fenotipa nociceptora, senzitivizacija receptora

## **2.2 Transmisija**

Drugi korak procesa nocicepcije je transmisija, odnosno provođenje enkodirane informacije o štetnom podražaju s periferije u središnji živčani sustav. Put boli čine tri transmisijska neurona, počevši od neurona prvog reda čiji slobodni živčani završeci čine nociceptore i odgovorni su za transdukciju (Ringkamp et al. 2018).

### **2.2.1 Neurokemija transmisije nociceptivnog signala**

Za širenje akcijskog potencijala duž primarnih aferentnih vlakana ključni su natrijski ionski kanali ovisni o naponu. Lokalni anestetici poput lidokaina i bupivakaina svoje djelovanje ostvaruju blokiranjem ovih kanala (Nouri et al. 2018). Od niza izoformi (NaV1.1-1.9), tetrodotoksin osjetljivi podtip NaV1.7 i tetrodotoksin rezistentni podtipovi NaV1.8 i NaV1.9 presudni su za nocicepciju i prijenos NS, ali imaju različite uloge u generiranju akcijskog potencijala. Mutacija gena koja uzrokuje gubitak funkcije za NaV1.7 kod nositelja dovodi do anosmije, kongenitalne neosjetljivosti na bol i posljedičnog samoozljeđivanja. Za razliku od toga, mutacija sa pojačanom ekspresijom NaV1.7 i posljedičnom većom aktivnosti kod nositelja gena može dovesti do spontanih bolnih epizoda, primjerice do paroksizmalnog ekstremnog bolnog poremećaja ili eritromelalgije. Tetrodotoksin rezistentni podtipovi NaV1.8 i NaV1.9 selektivno su eksprimirani na nociceptivnim vlaknima. Paradoksalno, mutacija s pojačanom ekspresijom NaV1.9 podtipa dovodi do kongenitalne neosjetljivosti na bol (Bell 2018; Ringkamp et al. 2018).

Ektopična izbijanja neuronskih aksona zbog pojačane aktivnosti natrijskih ionskih kanala ovisnih o naponu uslijed ozljede živčanog vlakna ili senzitivacije upalnim medijatorima jedan su od mehanizama nastanka neuropatske boli (Pan et al. 1999). Karbamazepin, osim svoje uloge u liječenju epilepsije, čini i prvu liniju u liječenju trigeminalne neuralgije upravo zbog djelovanja na natrijske kanale ovisne o naponu. Vezanjem na alfa podjedinicu NaV kanala stabilizira membranski potencijal hiperekscitabilnih neurona koji ektopično izbijaju i tako inhibira generiranje i transmisiju NS (Gambeta et al. 2020).

Kalijevi kanali su također uključeni u nociceptivnu transmisiju ulogom u repolarizaciji neurona i održavanju membranskog potencijala mirovanja i mogli bi biti meta analgetika nove generacije, posebice TREK-1 i TRAAK podtipovi. Primjerice, retigabin, lijek koji djeluje kao blokator kalijevih kanala, na životinjskom modelu pokazao se vrlo učinkovitim u ublažavanju neuropatske boli. Kloridni kanali također imaju ulogu u propagaciji nociceptivnih informacija, posebice kloridni kanali vezani uz receptore za GABA i glicin, kao i kloridni kanali ovisni o naponu. Obje vrste su prisutne u dorzalnog rogu kralježnične moždine na sinapsama nociceptivnih neurona. Aktivacija GABAA receptora na centralnim završecima nociceptivnih vlakana uzrokuje efluks kloridnih iona, što rezultira depolarizacijom primarnih aferentnih vlakana i propagacijom akcijskog potencijala. Nasuprot tome, aktivacija postsinaptičkih GABAA receptora uzrokuje influks kloridnih iona i posljedičnu hiperpolarizaciju koja djeluje inhibicijski na transmisiju NS (Nouri et al. 2018).

Kalcijevi kanali nemaju izravan učinak na propagaciju akcijskog potencijala, ali su esencijalni za otpuštanje neurotransmitera u prvoj sinapsi nociceptivnog puta. CaV2.2, podtip kalcijevog kanala ovisnog o naponu, uslijed depolarizacije uzrokuje egzocitozu neurotransmitera u sinaptičku pukotinu (Chan et al. 2018). Zikonotid, sintetska verzija omega-konotoksina izoliranog iz morskog puža čarobnjaka (*Conus magnus*), je moćan analgetik odobren za intratekalnu primjenu kod pacijenata s jakom kroničnom boli. Intratekalna primjena je nužna jer se radi o peptidu koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Mehanizam djelovanja se zasniva na selektivnoj blokadi CaV2.2, pri čemu izrazito brzo i učinkovito prekida sinaptičku transmisiju i tako prigušuje provođenje NS u prvoj sinapsi puta boli (McGivern, 2007). Nadalje, gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin) svoj analgetski učinak dijelom ostvaruju vezanjem na  $\alpha 2$ - $\delta$ -1 podjedinicu CaV2.2 i posljedičnom inhibicijom utoka kalcija u stanicu, a time i inhibicijom egzocitoze glutamata. Kroničnom primjenom suprimiraju distribuciju  $\alpha 2$ - $\delta$ -1 podjedinice iz tijela neurona prvog reda do presinaptičkog završetka u dorzalnog rogu, čime smanjuju gustoću kalcijevih kanala i posljedično inhibiraju egzocitozu neurotransmitera i sinaptičku transmisiju (Chinckolkar, 2018). Mehanizmi djelovanja ionskih kanala uključenih u transmisiju prikazani su u Tablici 4.

**Tablica 4.** Ionski kanali uključeni u transmisiju nociceptivnog signala. Prema: Nouri et al. 2018; Li & Toyoda, 2015; Bell 2018; Ringkamp et al. 2018; Gambeta et al. 2020; Chan et al. 2018; McGivern 2007; Chinckolkar 2018

Aktivator / ligand		Ionski kanal	Mehanizam djelovanja	Rezultat
Aktivator/agonist	Antagonist			
Depolarizacija	Zikonotid, gabapentin, pregabalin	<b>CaV2.2</b>	Brzi influks kalcija kroz staničnu membranu	Egzocitoza neurotransmitera u sinaptičku pukotinu
GABA, barbiturati, benzodiazepini, alkohol	Gabazin	<b>GABAA</b>	Efluks kloridnih iona kroz staničnu membranu koji dovodi do depolarizacije	Depolarizacija stanične membrane - EPSP, sumacijom EPSP se generira akcijski potencijal
Depolarizacija	Lidokain, bupivakain, karbamazepin	<b>NaV1.7</b>	Brzi influks natrija kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane, generiranje i propagacija akcijskog potencijala
		<b>NaV1.8</b>		
		<b>NaV1.9</b>		
Konstitutivno aktivni	Retigabin	<b>TRAAK</b>	Brzi efluks kalija kroz staničnu membranu	Hiperpolarizacija stanične membrane - otežano generiranje i propagacija akcijskog potencijala
		<b>TREK-1</b>		

### 2.2.2 Neuron prvog reda osjetnog puta boli

Neuroni prvog reda su pseudounipolarni neuroni čija se tijela nalaze u trigeminalnim i spinalnim ganglijima. U tijelu neurona sintetiziraju se molekule potrebne za funkcioniranje - receptori, ionski kanali, neuropeptidi i neurotransmiteri, te se distribuiraju do centralnog i perifernog aksonskog završetka. Biokemijska ekvivalentnost centralnog i perifernog završetka pseudounipolarnog neurona podrazumijeva jednaku osjetljivost na niz signalnih molekula, što otvara vrata farmakološkoj terapiji za kontrolu boli koja će potencijalno djelovati na oba mjesta (Basbaum et al. 2009; Bourne et al. 2014).



Periferna osjetna vlakna koja inerviraju kožu lica te sluznicu oka i paranazalnih sinusa polaze od trigeminalnog ganglija (*ganglion semilunare Gasseri*) V. moždanog živca (*nervus trigeminus*) i završavaju u kaudalnom dijelu jezgre spinalnog korijena (*nucleus tractus spinalis nervi trigemini*). U istoj jezgri završavaju i A $\delta$  i C vlakna VII., IX. i X. kranijalnog živca koja inerviraju kožu oko uha i sluznicu usne šupljine. Periferna osjetna vlakna spinalnih živaca koja inerviraju trup i udove polaze od spinalnih ganglija. Njihovi centralni nastavci ulaze kroz lateralni dio stražnjeg korijena spinalnog živca u dorzalni rog kralježnične moždine i potom se dijele u posterolateralnoj bijeloj tvari kao dio Lissauerovog trakta i uzlaze ili silaze nekoliko segmenata (Kahle & Frotscher 2011). Siva tvar u dorzalnom rogu je prema Rexedu podijeljena u 10 citoarhitektonskih slojeva sastavljenih od mreže živčanih stanica i sinapsi koje djeluju kao prva linija za procesiranje i integraciju enkodiranih osjetnih informacija. (Westlund, 2014). Kolaterale centralnih nastavaka ulaze u sivu tvar i sinaptički završavaju u različitim Rexedovim slojevima, ovisno o tipu vlakana i vrsti informacija koju prenose, kao što je i prikazano na Slici 3 (Bourne et al. 2014). Nocicepcijska primarna aferentna vlakna izravno ili neizravno djeluju na tri glavne vrste neurona dorzalnog roga - projekcijske sekundarne osjetne neurone (neuron drugog reda osjetnog puta boli), ekscitacijske interneurone koji prenose NS na projekcijske neurone i inhibicijske interneurone koji nadziru tijek nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol (Judaš & Kostović, 1997).

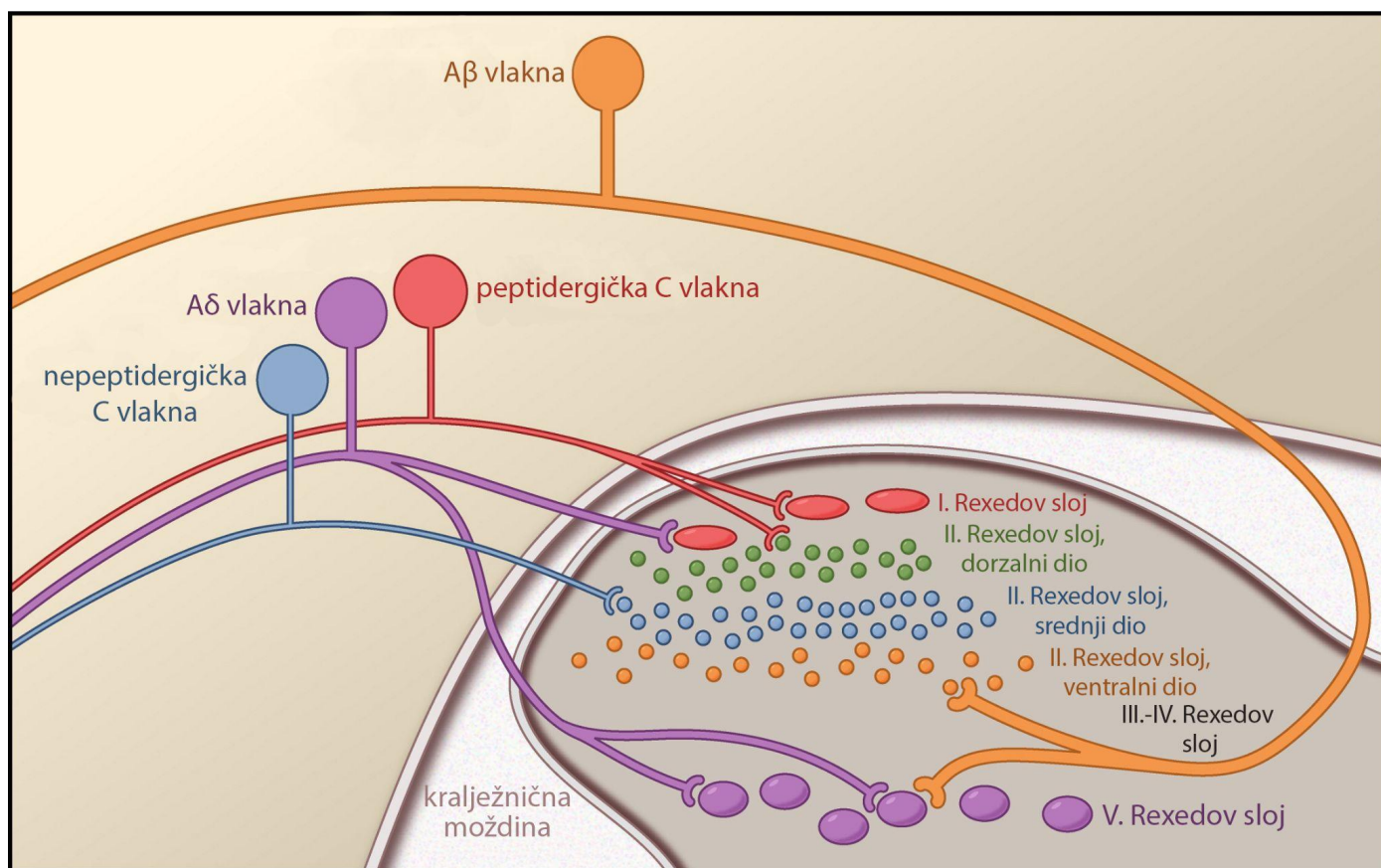
A $\delta$  vlakna završavaju ipsilateralno u I. Rexedovom sloju (*zona spongiosa*) i dubljem, V. Rexedovom sloju, a moguće je da stvaraju sinapse i u X. sloju, kao i u kontralateralnom dorzalnom rogu. C vlakna predominantno završavaju ipsilateralno u I. i II. Rexedovom sloju (*substantia gelatinosa*). Pritom peptidergička C vlakna većinom stvaraju sinapse u I. sloju i dorzalnom dijelu II. sloja, dok nepeptidergička C vlakna završavaju u srednjem dijelu II. sloja. Ventralni dio II. sloja obilježen je mijeliniziranim aferentnim vlaknima koja ne prenose nociceptivne informacije i stvaraju sinapse s ekscitacijskim interneuronima (Slika 3). Visceralna nociceptivna C vlakna široko su distribuirana u I., II., V. i X. sloju ipsilateralno i V. i

X. sloju kontralateralno. Mehanoreceptivna A $\beta$  vlakna koja prenose osjet laganog dodira završavaju u III., IV. i V. Rexedovom sloju (Basbaum et al. 2009; Westlund 2014).

Neuroni dorzalnog roga u I. Rexedovom sloju većinom stvaraju sinapse s nociceptivnim vlaknima, pa su to specifično nocicepcijski projekcijski neuroni (engl. - nociceptive specific neurons). Odgovaraju samo na štetne podražaje, a nalaze se još u V. i VI. Rexedovom sloju. Imaju somatotopičnu organizaciju (posebice u I. sloju) i važni su za raspoznavanje vrste i lokalizacije stimulusa. Na drugim neuronima I. sloja sinaptički završavaju još i mehanoreceptorna vlakna, pa su to multireceptivni neuroni širokog dinamičkog raspona, WDR neuroni (engl. wide dynamic range neurons - WDR). Druga značajna populacija WDR neurona smještena je u dubljim Rexedovim slojevima, posebice od III. do VI. (Almeida et al. 2004; Judaš & Kostović 1997). WDR neuroni odgovaraju i na fiziološke i na štetne podražaje i bitni su za kodiranje intenziteta stimulusa - štetni podražaji izazivaju i do dvostruko jači odgovor. (Ringkamp et al. 2018). II. Rexedov sloj (*substantia gelatinosa*) bogat je inhibicijskim interneuronima koji se lokalno granaju u I., II., III. i IV. Rexedov sloj, a djeluje kao prijenosni sustav u kojem se NS blokira ili propagira prema višim centrima (Bourne et al. 2014; Kahle & Frotscher 2011).

### **2.2.3 Neuron drugog reda osjetnog puta boli**

Aksoni projekcijskih neurona (neuroni drugog reda) iz dorzalnog roga kralježnične moždine sačinjavaju brojne ascendentne puteve koji NS provode do viših centara. Praćenje neuronskih puteva metodom anterogradnog aksonskog prenošenja prikazuje ascendentne traktove koji polaze iz Rexedovih slojeva, križaju stranu kroz tanki ventralni snop bijele tvari (*commissura alba centralis*) i završavaju bilateralno na različitim razinama moždanog debla. Opisani su medijalni i lateralni put koji zasebno putuju kralježničnom moždinom. Lateralni spinothalamički trakt je filogenetski mlađi pa se naziva još i neospinothalamički, a organiziran je somatotopično (sakralna i lumbalna vlakna smještena su dorzolateralno, a torakalna i cervikalna vlakna prolaze ventromedijalno). Odgovoran je za osjet prve, brze komponente boli tijela i provodi informacije o lokalizaciji, kvaliteti i intenzitetu štetnog podražaja do



**Slika 3.** Neke od projekcija primarnih nociceptivnih i mehanoreceptivnih aferentnih somatosenzornih vlakana u dorzalnom rogu kralježnične moždine. Modificirano prema: Basbaum et al. 2009

Crveno - projekcijski sekundarni osjetni neuroni

Zeleno, plavo i žuto - interneuroni u II. Rexedovom sloju

Ljubičasto - WDR neuroni u V. Rexedovom sloju

ventroposterolateralne jezgre talamusa (engl. ventral posterolateral nucleus - VPL). U VPL jezgri nalazi se tijelo neurona trećeg reda nociceptivnog puta čiji se akson pruža do primarnog i sekundarnog somatosenzornog korteksa. Aksoni osjetnih neurona drugog reda iz kaudalnog dijela spinalne jezgre trigeminusa koji provode NS iz područja lica oblikuju lateralni trigeminalni trakt. Trakt križa stranu, pridružuje se neospinotalamičkom traktu i završava u ventroposteromedijalnoj jezgri talamusa (engl. ventral posteromedial nucleus - VPM), a dio aksona završava i u intralaminarnim jezgrama talamusa. Iz VPM jezgre se aksoni trećeg reda nociceptivnog puta pružaju do somatosenzornog korteksa. Filogenetski stariji, paleospinotalamički trakt koji prolazi medijalno od neospinotalamičkog prenosi osjet druge, spore komponente boli i odgovoran je za njen afektivni i motivacijski aspekt. Nociceptivne informacije provodi do medijalne skupine jezgara talamusa (intralaminarne jezgre i *nucleus centralis lateralis*) gdje se prekapča i šalje projekcije neurona trećeg reda u više moždanih regija. Dio kolateralna paleospinotalamičkog trakta oblikuje spinoretikularni i spinomezencefalički trakt koji se prekapčaju u retikularnoj formaciji i središnjoj sivoj tvari mezencefalona, te u dubokim slojevima gornjih kolikula (Westlund, 2014; Kahle & Frotscher 2011; Judaš & Kostović 1997). Pritom je afektivni i motivacijski aspekt boli poput patnje, tjeskobe, straha i motoričkog odgovora na podražaj rezultat projekcija u limbički sustav (posebice amigdalnu i prednji cingularni korteks) i prefrontalni korteks. Projekcije u hipotalamus zaslužne su za reakciju endokrinog i autonomnog živčanog sustava na bol - poput rasta broja otkucaja srca i krvnog tlaka. Retikularna formacija koja je sastavni dio uzlaznog aktivirajućeg sustava, podražena kolateralama paleospinotalamičkog trakta dovodi tijelo u stanje povećane budnosti (Westlund, 2014; Kahle & Frotscher 2011; Judaš & Kostović 1997). Kolaterale u retikularnoj formaciji i posebice u periakveduktalnoj sivoj tvari imaju poseban značaj za descendentnu modulaciju NS na razini dorzalnog roga kralježnične moždine (Basbaum et al. 2009).

Dio nociceptivnih vlakana koja provode informacije o visceralnim štetnim podražajima (iz III., IV. i X. Rexedovog sloja) čini postsinaptički put dorzalnih kolumni - bez križanja strane se pridružuje ipsilateralnom sustavu dorzalnih kolumni, stvara sinapse u jezgrama produžene

moždine (*nucleus gracilis* i *nucleus cuneatus*) i također se prekapča u VPL jezgri prije projekcija u više moždane centre, a vjerojatno ima ulogu u percepciji difuzne, tupe, slabo lokalizirane visceralne boli popraćene emocionalnim stresom (Westlund, 2014).

#### 2.2.4 Neurokemija transmisije prve sinapse puta boli

Centralni završeci primarnih neurona u različitim Rexedovim slojevima u dorzalnom rogu sadrže vezikule s neurotransmiterima nužnim za transmisiju nociceptivnih informacija. Neurotransmiteri prve sinapse puta boli prikazani su u Tablici 5, a njihovi receptori i mehanizmi djelovanja prikazani su u Tablici 6. Nazupčani živčani završeci nociceptivnih vlakana tvore sinapse s brojnim dendritima spinalnih neurona, lokalnih interneurona i aksona descendntnih neurona koji sudjeluju u modulaciji NS. Pritom ekscitatornim i inhibitornim mehanizmima dolazi do propagacije NS do viših moždanih centara ili njihovog blokiranja na spinalnoj razini. Uz to na transmisiju utječu i neke komponente "upalne juhe" u smislu pojačanog izlučivanja neurotransmitera i kemijskih posrednika upale (citokini, prostaglandini) uzrokujući sniženje praga podražaja i pojačanu ekscitabilnost nociceptivnih neurona drugog reda, što se naziva centralnom senzitivacijom (Westlund, 2014).

**Tablica 5.** Neurotransmiteri prve sinapse puta boli. Prema: Nouri et al. 2018

	Centralni završeci primarnih aferentnih neurona	Lokalni interneuroni	Završeci descendntnih modulacijskih neurona
<b>Neurotransmiteri</b>	Glutamat, aspartat	Glutamat, aspartat, glicin, GABA, acetilkolin	Glutamat, acetilkolin, serotonin, noradrenalin, dopamin
<b>Modulatori</b>	Tvar P, CGRP, neuropeptid Y, VIP	Somatostatin, tvar P, enkefalini, endokanabinoidi, neuropeptid Y; VIP	Somatostatin, tvar P, endorfini, endokanabinoidi

Glavni ekscitatorni neurotransmiteri prve sinapse puta boli su glutamat i aspartat, aminokiseline koje svoje djelovanje ostvaruju vezanjem za tri tipa ionotropnih receptora - AMPA receptor (engl.  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor -

AMPA), kainatni receptor i NMDA receptor (engl. N-methyl-D-aspartate receptor - NMDA). AMPA i kainatni receptori posreduju ekscitaciju za sve vrste i intenzitete podražaja. Aktivacija je brza i uzrokuje prolaznu depolarizaciju postsinaptičke membrane. Sumacijom više ekscitacijskih postsinaptičkih potencijala (engl. excitatory postsynaptic potential - EPSP) u slučaju postizanja kritičnog praga dolazi do generiranja akcijskog potencijala. NMDA receptor se aktivira sporije i ovisan je o naponu. Tek vrlo intenzivni i visokofrekventni podražaji koji uzrokuju kontinuirano otpuštanje glutamata u prvoj sinapsi, izazivajući dugotrajnu i parcijalnu postsinaptičku depolarizaciju, dovoljni su da istisnu magnezijev ion koji fiziološki blokira ionski kanal NMDA receptora. Aktivacija NMDA receptora dovodi do senzitivacije neurona dorzalnog roga, snižavanja praga podražaja i trajne depolarizacije. Utjecaj na aktivaciju NMDA receptora imaju i signalne molekule otpuštene iz okolnih stanica - primjerice, bradikinin uzrokuje oslobađanje glutamata iz neurona i astrocita, a i aktivirane glijalne stanice mogu otpustiti glutamat, što također uzrokuje centralnu senzitivaciju (Nouri et al. 2018; Blanke & VanDongen, 2009).

Antagonisti NMDA receptora koji se trenutno koriste u analgosedaciji, poput ketamina i amantadina, u dozama dostatnim za analgetski učinak većinom su praćeni značajnim nuspojavama poput vrtoglavice i mučnine. Metadon i ketobemidon, sintetski opioidi, također djeluju i kao antagonisti NMDA receptora, dok u kombinaciji s opioidnim analgeticima poništavaju razvoj tolerancije na opioide i sinergistički djeluju u kontroli kroničnih bolnih stanja (Hewitt, 2000). Farmakologija AMPA i kainatnih receptora je manje istražena u odnosu na NMDA receptor. Čini se da blokada AMPA i kainatnih receptora sprječava centralnu senzitivaciju u više bolnih sindroma poput postoperativne boli i kronične neuropatske boli. Tezampanel, eksperimentalni selektivni antagonist AMPA i kainatnih receptora, pokazao se vrlo učinkovitim analgetikom (Wallace et al. 2012).

Osim tri navedena tipa ionotropnih receptora, glutamat se veže i za metabotropne receptore (engl. metabotropic glutamate receptors - mGluRs) koji su spregnuti s G proteinima. Njihova aktivacija uzrokuje dugoročne stanične promjene poput modulacije različitih kinaza, receptora, ionskih kanala i transkripcijskih faktora. Podijeljeni su u tri podgrupe - grupa I.

mGluRs receptora sinergistički djeluje s NMDA receptorima i uzrokuje ekscitaciju, dok grupe II. i III. mGluRs receptora predominantno imaju inhibicijski učinak na transmisiju NS (Nouri et al. 2018).

ATP također ima ulogu u modulaciji glutaminičke transmisije - vezanjem za purinergičke receptore prisutne na neuronima dorzalnog roga (posebice u II. i V. Rexedovom sloju) pojačava otpuštanje glutamata. Osim toga, ATP putem purinergičkih receptora koji su prisutni na okolnim mikroglialnim stanicama, specifično P2X3 receptora, potiče njihovu aktivaciju i lučenje kemijskih posrednika upale poput citokina i NGF-a čime održava upalno stanje i posljedično pojačava transmisiju NS. Intratekalna primjena mikroglialnih stanica stimuliranih ATP-om na animalnom modelu inducirala je alodiniju unatoč odsutnosti ozljede (Nouri et al. 2018; Lewin et al. 2004)

Za razliku od glutamata koji brzo djeluje i brzo se razgrađuje, neuropeptidi se otpuštaju postepeno i imaju produženo djelovanje. Tvar P i neurokinin A služe kao ekscitatorne tvari u putu boli. Djeluju preko neurokininskih receptora tip 1 i 2 (engl. neurokinin receptor - NK) i vezanjem za njih uzrokuju brz porast razine unutarstaničnog kalcija, kao i facilitaciju djelovanja glutamata i aktivaciju NMDA receptora. Aktivacija neurokininskih receptora vjerojatno je ključna za indukciju senzitivacije i posljedičnu hiperalgeziju na mjestu ozljede. Posebno su prisutni u primarnim aferentnim nociceptivnim vlaknima, a oslobađaju se uslijed štetnih podražaja koji kontinuirano stimuliraju C vlakna. Osim izravnog djelovanja u prvoj sinapsi puta boli, neuropeptidi mogu difundirati kroz dorzalni rog te vjerojatno djelovati i na udaljene sinapse. CGRP je također prisutan predominantno u C vlaknima. Sintezu i oslobađanje CGRP-a i tvari P potencira neuropeptid Y, koji također izravno i neizravno djeluje ekscitacijski. CGRP pobuđuje WDR neurone u dorzalnog rogu (Besson 1999; Nouri et al. 2018).

CGRP ima centralnu ulogu u patofiziologiji migrene. Tijekom napadaja migrene su u bolesnika izmjerene povišene koncentracije CGRP-a u plazmi, dok intravenska primjena CGRP-a u bolesnika s migrenom precipitira napad. U trigeminalnom gangliju C vlakna eksprimiraju CGRP, dok A $\delta$  vlakna eksprimiraju receptor za CGRP. Otpuštanje CGRP-a

**Tablica 6.** Receptori prve sinapse puta boli uključeni u sinaptičku transmisiju. Prema: Nouri et al. 2018; Blanke & VanDongen 2009; Hewitt 2000; Lewin et al. 2004; Wallace et al. 2012; Besson 1999.

Ligandi		Receptor	Mehanizam djelovanja	Rezultat
Agonisti	Antagonisti			
Glutamat, aspartat	Tezampanel	<b>AMPA</b>	Aktivacija uzrokuje influks kationa kroz staničnu membranu	Depolarizacija stanične membrane - EPSP, sumacijom EPSP se generira akcijski potencijal
GABA, barbiturati, benzodiazepini, alkohol	Gabazin	<b>GABAA</b>	Aktivacija uzrokuje influks kloridnih iona	Hiperpolarizacija stanične membrane - inhibicijski postsinaptički potencijal, inhibicija transmisije NS
GABA, baklofen	Faklofen	<b>GABAB</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina inhibira adenilat ciklazu, aktivira postsinaptičke kalijске kanale (efluks kalija) i inhibira presinaptičke naponske kalcijске kanale	Presinaptička inhibicija otpuštanja neurotransmitera, hiperpolarizacija stanične membrane - inhibicijski postsinaptički potencijal, inhibicija transmisije NS
Glicin	Strihnin	<b>GlyR</b>	Aktivacija uzrokuje influks kloridnih iona	Hiperpolarizacija stanične membrane - inhibicijski postsinaptički potencijal, inhibicija transmisije NS
Glutamat, aspartat	Tezampanel	<b>Kainatni receptor</b>	Aktivacija uzrokuje influks kationa	Depolarizacija stanične membrane - EPSP, sumacijom EPSP se generira akcijski potencijal
Tvar P, neurokinin A, neuropeptid Y	/	<b>NK1 i NK2</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina oslobađa inozitol fosfat, podiže unutarstanične razine kalcija i aktivira protein kinazu C ili aktivira adenilat ciklazu	Depolarizacija stanične membrane - EPSP, sumacijom EPSP se generira akcijski potencijal, facilitacija djelovanja glutamata, senzitivacija receptora, promjena fenotipa receptora postsinaptičke membrane
Glutamat, aspartat	Glicin, ketamin, amantadin, metadon, ketobemidon	<b>NMDA</b>	Parcijalna i dugotrajna postsinaptička depolarizacija uzrokuje istiskanje magnezijevog iona iz ionskog kanala i influks kalcija	Trajna depolarizacija stanične membrane, senzitivacija receptora, promjena fenotipa receptora postsinaptičke membrane
ATP	/	<b>P2X3</b>	Indukcija otpuštanja glutamata i upalnih medijatora	Pojačavanje transmisije NS



presinaptički je regulirano podtipovima serotoninskih receptora (5-HT1B i 5-HT1D). Triptani, skupina lijekova koja se koristi kao abortivna terapija migrene, putem 5-HT1B i 5-HT1D receptora inhibiraju otpuštanje CGRP-a. U razvoju su gepanti, male molekule koje djeluju kao antagonisti CGRP receptora, a kroz klinička istraživanja su se pokazali vrlo učinkovitim kao abortivna terapija migrene. Nadalje, monoklonalna protutijela koja djeluju na CGRP, odnosno CGRP receptore koriste se u kliničkoj praksi kao profilaktička terapija migrene (Edvinsson et al. 2018).

Kolecistokinin, peptid poznat po svojoj ulozi u probavnom sustavu, također je doveden u vezu s nocicepcijom. Svoj učinak vjerojatno ostvaruje modulacijom preko silaznih puteva koji polaze iz rostralne ventromedijalne medule (engl. rostral ventromedial medulla - RVM) bilo to facilitacijom ili inhibicijom endogene opioidne analgezije. Pokazalo se da primjena antagonista kolecistokinina sinergistički djeluje s opioidnim analgeticima te čak poništava toleranciju na opioide, no mehanizam djelovanja još nije u potpunosti razjašnjen (Nouri et al. 2018).

Nasuprot tome, aminokiseline GABA i glicin imaju ulogu glavnih inhibicijskih neurotransmitera. Glicin svoj učinak postiže vezanjem za strihnin osjetljive kloridne kanale (engl. glycine receptor - GlyR) ili za regulatorno mjesto na NMDA receptorima koje je neosjetljivo na strihnin. Povećano otpuštanje glicina, unatoč fiziološkom inhibicijskom učinku, može potencirati centralnu senzitivaciju vežući se za NMDA receptore. Farmakološka blokada otpuštanja glicina mogla bi smanjiti aktivaciju NMDA receptora s manje nuspojava od NMDA antagonista. GABA je predominantno prisutna u interneuronima u Rexedovim slojevima I, II i III. GABA receptor tip A također je vezan s kloridnim kanalom, a na njega djeluju barbiturati, benzodiazepini i alkohol. GABA receptor tip B ima i ionotropno i metabotropno djelovanje, a mjesto je djelovanja baklofena, spazmolitika koji se može koristiti i u liječenju kroničnih bolnih stanja, primjerice kao *add on* terapija trigeminalne neuralgije. Selektivni gubitak inhibitornih GABAergičkih interneurona jedan je od mogućih mehanizama razvoja neuropatske boli. Pokazalo se i da u postsinaptičkim neuronima I. Rexedovog sloja nakon periferne ozljede živca dolazi do promjene u anionskom gradijentu stanične

membrane. Ionski kanali koji služe kao kotransporter kalija i klorida (KCC2, engl. potassium-chloride transporter member 5) postaju manje eksprimirani (*down-regulacija*), što uzrokuje porast unutarstanične koncentracije klorida. Posljedično se gubi inhibitorni utjecaj glicina i GABA-e otpuštenih iz interneurona i oni vezanjem za receptore na neuronima drugog reda djeluju facilitacijski. Sličan učinak može se pojaviti i u kortikalnim neuronima, što dovodi do epileptiformne aktivnosti. Kao takav, KCC2 receptor atraktivna je meta za farmakološku terapiju neuropatske boli i epilepsije (Nouri et al. 2018, Lewin et al. 2004).

Adenozin djeluje kao inhibicijski neurotransmiter na razini kralježnične moždine. Adenozinski receptori A1 i A2 spregnuti su s G proteinima. A1 receptor sudjeluje u transmisiji NS svojim djelovanjem na kalijске kanale uzrokujući hiperpolarizaciju i posljedičnu postsinaptičku inhibiciju nociceptivnog neurona. Miševi kojima nedostaje ovaj receptor imaju pojačan nociceptivni odgovor na različite štetne podražaje (Nouri et al. 2018)

### **2.2.5 Projekcije neurona trećeg reda - teorija neuromatrice boli**

Jedan od izazova u neurobiologiji boli jest činjenica da ne postoji jedinstveni centar koji je odgovoran za sve aspekte boli, već se informacija o štetnom podražaju simultano širi do više subkortikalnih i kortikalnih regija koje sudjeluju u daljnjoj obradi (Fenton et al. 2015). Pritom talamus kao ishodište neurona trećeg reda osjetnog puta boli služi kao glavni predajnik za integraciju i prijenos nociceptivnih informacija s periferije do viših centara. Primarni i sekundarni somatosenzorni korteks dekodiraju osjetne informacije o lokalizaciji, intenzitetu i kvaliteti noke. Projekcije u prefrontalni korteks vjerojatno su zadužene za kognitivni aspekt akutne i kronične boli i donošenje odluka o suočavanju s bolnim podražajem. Prednji cingularni korteks i amigdala su povezani s emocionalnom obojenošću iskustva i motivacijskim aspektom, odnosno prilagodbom ponašanja i aktivacijom motoričkog odgovora na bol. U dekodiranju lokalizacije štetnog podražaja sudjeluju cerebellum i subkortikalne strukture motoričkog sustava poput putamena, što ukazuje na to da se NS obrađuju u bazalnim ganglijima kako bi bili na raspolaganju za prikladan motorički odgovor. Inzula naposljetku objedinjuje senzornu, afektivnu i kognitivnu dimenziju i vjerojatno ima vodeću

ulogu u aktiviranju neuralne mreže odgovorne za procesiranje izuzetno subjektivnog i kompleksnog iskustva boli (Dillworth et al. 2011; May 2007). Primjerice, uslijed lezije inzule dolazi do pojave bolne asimbolije, stanja u kojem bolesnici percipiraju bol, ali izostaje afektivna dimenzija pa ne pate od nje i ne poimaju prijeteću opasnost (Danzinger, 2006).

Navedene strukture čine dio takozvane neuromatrice boli (engl. *pain matrix*) - ako se ne aktiviraju, sama periferna nocicepcija i spinalni mehanizmi nisu dovoljni za percepciju boli. Jednako tako centralnim mehanizmima objašnjava se prisutnost boli u odsustvu nocicepcije, primjerice kod fantomske boli nakon amputacije uda (Dillworth et al. 2011).

### **3. Antinocicepcija**

Modulacija NS je endogeni proces koji se smatra evolucijskim mehanizmom nužnim za preživljavanje. Primjer toga je studija Henryja Beechera, anesteziologa koji je tijekom Drugog svjetskog rata u nedostatku morfija vojnicima davao fiziološku otopinu kao placebo tijekom operacija teških ozljeda. Prikazao je vojnike koji su unatoč opsežnim ozljedama osjećali blage do nikakve bolove po primjeni fiziološke otopine, što je ukazivalo na to da tijelo posjeduje fiziološki mehanizam za prilagodbu NS. Bol primarno ima zaštitnu funkciju, stoga ne čudi da postoje mehanizmi koji će usmjeriti ili odvratiti pozornost od ozljede i boli, pogotovo u trenucima vitalne ugroženosti organizma (Puljak & Sapunar 2014; Lee & Neumeister, 2020).

Mehanizmi odgovorni za modulaciju NS, odnosno antinocicepciju uključuju segmentalnu inhibiciju (tzv. teorija nadziranog ulaza) te descendente inhibicijske puteve. Nadalje, ne smiju se zanemariti ni emocionalni i kognitivno bihevioralni mehanizmi suočavanja s boli (Lee & Neumeister, 2020).

#### **3.1 Segmentalna inhibicija - teorija nadziranog ulaza**

Segmentalna inhibicija poznatija je kao teorija nadziranog ulaza (engl. gate control theory) predložena od Melzacka i Walla 1965. godine. Prema njoj, transmisija NS se modulira na razini dorzalnog roga promjenom ravnoteže aktivnosti nociceptivnih i ostalih somatskih aferentnih vlakana. Inhibicijski interneuroni dorzalnog roga su spontano aktivni i svojom aktivnošću prigušuju neuron drugog reda osjetnog puta boli. A $\beta$  vlakna koja prenose osjet laganog dodira ekscitiraju inhibitorne interneurone i time inhibiraju neuron drugog reda, specifično WDR neuron koji prima mehanoreceptivne i NS. C vlakna (vjerojatno i dio A $\delta$  vlakana) inhibiraju interneurone i time facilitiraju neuron drugog reda i pojačavaju prijenos NS. Prema tome, kad su aktivirana mehanoreceptivna A $\beta$  vlakna, inhibicijski interneuroni su pobuđeni i smanjena je aktivnost neurona drugog reda osjetnog puta boli, a time i prigušena transmisija NS putem WDR vlakana koja kodiraju intenzitet boli. Inhibicijski interneuron stoga

djeluje poput svojevrstnih vrata koja nadziru ulaz nociceptivnih informacija. To objašnjava zašto trljanje mjesta ozljede ublažava osjet boli. Na tome se bazira i nefarmakološka terapija boli transkutanom električnom stimulacijom (TENS - engl. transcutaneous electrical nerve stimulation) - primjenom istosmjerne električne struje na kožu se stimuliraju A $\beta$  vlakna, što u dorzalnom rogu aktivira inhibicijske interneurone i prigušuje neuron drugog reda osjetnog puta boli (Lee & Neumeister, 2020; Judaš & Kostović, 1997).

### **3.2 Descendentni modulacijski putevi**

Supraspinalna kontrola nocicepcije potječe iz više moždanih regija i ima inhibicijski ili facilitacijski učinak na transmisiju NS. Odnos inhibicije i facilitacije je dinamičan i mijenja se u različitim okolnostima. Intenzivan stres i strah su asocirani s hipoalgezijom, odnosno smanjenim odgovorom na bolne podražaje kao posljedicom descendentne inhibicije. Upalni procesi, ozljede živaca, kronične bolesti i anksiozno-depresivni poremećaji povezani su s hiperalgezijom koja je dijelom rezultat descendentne facilitacije. Pretpostavlja se da descendentna facilitacija ima ključnu ulogu u uspostavljanju i održavanju kronične boli (Heinricher et al. 2009; Ringkamp et al. 2018).

Najproučavaniji descendentni modulacijski put je PAG-RVM sustav. PAG prima aksonske projekcije iz hipotalamusa. Nadalje, prima i descendentne projekcije iz somatosenzornog korteksa, prednjeg cingularnog korteksa i projekcije iz limbičkog sustava, posebice iz amigdale. Kolaterale ascendentnih puteva boli također završavaju u PAG-u, poglavito spinomezencefalički trakt (Westlund, 2014). PAG šalje projekcije do noradrenalinskih jezgri tegmentuma ponsa, zatim do talamusa i do više dopaminergičkih područja uključujući *substantia nigra pars compacta* i ventralno tegmentalno područje. Tek mali broj aksona PAG šalje izravno do dorzalnog roga, dok se većina projekcija prekapča u RVM odakle modulacijski put silazi do neurona u Rexedovim laminama (Ringkamp et al. 2018; Bourne et al. 2014). RVM se smatra glavnim predajnikom za prijenos modulacijskih informacija. Električna stimulacija ili mikroinjekcija opioda u ovo područje ima jak antinociceptivni učinak, dok primjena kolecistokinina uzrokuje hiperalgeziju. RVM je također centralno mjesto

djelovanja analgetika, uključujući opioide, COX inhibitore i kanabinoide. Nadalje, i kapsaicin ima centralno analgetsko djelovanje posredovano izazivanjem GABAergičke inhibicije transmisije u RVM. RVM je građena od rafe jezgara i ventralne retikularne formacije. Rafe-spinalni put i aksoni koji potječu iz *nucleus raphe magnus* (engl. nucleus raphe magnus - NRM) su većim dijelom serotoninergički i difuzno inerviraju površinske i duboke Rexedove slojeve u dorzalnog roga. Dio puta iz NRM silazi dorzalnim funikulom te je odgovoran za inhibiciju nociceptivne transmisije, dok je uloga ventrolateralnog descendnog puta vjerojatno facilitacija transmisije NS. (Heinricher et al. 2009; Westlund 2014; Fattori et al. 2015) Osim serotoninergičkih neurona, u RVM se nalaze još tri podtipa živčanih stanica koje su predominantno GABAergičke, granaju se lokalno u RVM i šalju projekcije do dorzalnog roga - "ON"-neuroni, "OFF"-neuroni i "NEUTRAL"-neuroni. "OFF"-neuroni su tonički aktivni osim tijekom transmisije NS, a aktiviraju ih analgetici poput morfija. Uloga im je u descendnoj inhibiciji. Za razliku od njih, "ON"-neuroni se aktiviraju tijekom transmisije NS, a inhibiraju ih opioidni analgetici. Rezultati više studija sugeriraju da "ON"-neuroni posreduju facilitaciju transmisije NS. Primjerice, izravna primjena kolekistokinina u RVM koja inducira hiperalgeziju većinski aktivira "ON"-neurone. Nadalje, u kroničnoj boli su "ON"-neuroni aktivirani, a "OFF"-neuroni suprimirani. Uloga "NEUTRAL"-neurona nije razjašnjena (Bourne et al. 2014; Ringkamp et al. 2018).

Nadalje, u modulaciji transmisije NS sudjeluju i veze između NRM i noradrenalinskih jezgara tegmentuma ponsa (*locus coeruleus, nucleus subcoeruleus, parabrachial nuclei*), kao i dvosmjerne projekcije između dorzalnog roga i dorzalne retikularne jezgre. Noradrenergičke skupine neurona u ventrolateralnom ponsu i meduli također šalju izravne aksonske projekcije koje utječu na transmisiju u dorzalnog roga. Transmisiju NS svojim projekcijama moduliraju i dopaminergički neuroni iz periventrikularnog hipotalamusa. Nadalje, kolinergički neuroni iz retikularne formacije i subkortikalnih regija svojim projekcijama također inhibiraju transmisiju NS, specifičnim djelovanjem na kolinergičke interneurone u III., IV. i V. Rexedovom sloju (Westlund, 2014; Bourne et al. 2014).

### 3.3 Neurokemija modulacije

Descendentni modulacijski putevi svoj učinak na transmisiju NS ostvaruju otpuštanjem neurotransmitera poput noradrenalina, serotonina i acetilkolina, kao i endogenih opioida i endokanabinoida. Mehanizmi djelovanja uključuju izravno presinaptičko djelovanje na neurone prvog reda puta boli, izravno postsinaptičko djelovanje na neurone drugog reda puta boli i posredni učinak putem ekscitacijskih i inhibicijskih interneurona u dorzalnom rogu kralježnične moždine. Tip neurotransmitera i tip receptora na koji se oni vežu diktirat će prirodu učinka - inhibiciju ili facilitaciju (Bourne et al. 2014; Lee & Neumeister, 2020).

#### 3.3.1 Descendentni monoaminergički i kolinergički sustav

Noradrenalin, serotonin i dopamin su monoaminski neurotransmiteri s istaknutom ulogom u descendentnoj modulaciji nocicepcije (Lee & Neumeister, 2020). Noradrenalin djeluje aktivirajući inhibicijske GABAergičke interneurone i suprimirajući ekscitatorne interneurone. Veže se na više podtipova  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergičkih receptora, od kojih je  $\alpha_2$  podtip najzastupljeniji u dorzalnom rogu (Nouri et al. 2018). Agonisti  $\alpha_2$  adrenergičkih receptora poput klonidina imaju znatan analgetski učinak. Klonidin se, osim u antihipertenzivnoj terapiji, učestalo koristi u perioperativnoj kontroli boli, a počinje se koristiti i u terapiji kronične boli. Njegova epiduralna i intratekalna primjena posebno su učinkovite (Kumar et al. 2014). Čini se da adenzin sinergistički djeluje s noradrenalinom i ima posebice jak analgetski učinak kod neuropatske boli (Nouri et al. 2018).

Serotonin, predominantno podrijetlom iz NRM, djeluje na više tipova serotoninских receptora - 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub>. Nejasno je koji specifični podtipovi receptora inhibiraju, a koji facilitiraju nociceptivnu transmisiju (Nouri et al. 2018). Pretpostavlja se da ondansetron, antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptora koji se koristi kao antiemetik, smanjuje učinak opioidnih analgetika u istodobnoj primjeni (Vale et al. 2011). Brojni antidepresivi čiji mehanizam djelovanja modulira monoaminske neurotransmitere imaju analgetski učinak, vjerojatno aktivacijom  $\alpha_1$  adrenergičkih i 5-HT<sub>2</sub> serotoninских receptora dovodeći do facilitacije

descendentne inhibicije. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors - SNRIs) poput duloksetina i venlafaksina kao i triciklički antidepresivi poput amitriptilina, osim u psihijatrijskom liječenju svoju primjenu imaju i u liječenju kronične somatske boli te kroničnih glavobolja. Nadalje, osim gabapentinoida (gabapentin i pregabalin), triciklički antidepresivi (amitriptilin) i SNRIs (duloksetin i venlafaksin) čine prvu liniju liječenja neuropatske boli (Nouri et al. 2018; Cavalli et al. 2019).

Modulacijsko djelovanje dopamina je manje razjašnjeno od učinka serotonina i noradrenalina. D1-slični dopaminski receptori (podtipovi D1 i D5) spregnuti su s G proteinom i aktiviraju adenilat-ciklazu, dok D2-slični (podtipovi D2, D3 i D4) inhibiraju adenilat-ciklazu i aktiviraju kalijске kanale. Svi dopaminski receptori prisutni su na nociceptivnim neuronima, uključujući i primarna aferentna vlakna. Dopamin antinociceptivni učinak vjerojatno ostvaruje putem D2-sličnih receptora, dok D1-slični receptori posreduju facilitaciju transmisije NS, što otvara vrata razvoju analgetske terapije koja će selektivno djelovati na podtipove dopaminskih receptora (Puopolo, 2019).

Acetilkinolin je još jedan modulacijski neurotransmiter. Stimulacija vagalnog živca rezultira inhibicijom transmisije NS, što je vjerojatno posredovano acetilkinolinom. Također, izgledno je da acetilkinolin pridonosi analgeziji postignutoj klonidinom, agonistom  $\alpha_2$  adrenergičkih receptora. Osim muskarinskih receptora, više podtipova nikotinskih receptora ima ulogu u transmisiji. Eksperimentalni agonisti nikotinskih receptora poput tebaniklina uspješno prekidaju transmisiju NS, no potrebna su daljnja klinička istraživanja (Nouri et al. 2018). Mehanizmi djelovanja i ligandi navedenih receptora prikazani su u Tablici 7.

### **3.3.2 Descendentni endogeni opioidni sustav**

Endogeni opioidni sustav prepoznat je otkrivanjem opioidnih receptora široko rasprostranjenih u živčanom sustavu, osobito u PAG-u, *locusu coeruleusu* i ventralnoj meduli, kao i na razini dorzalnog roga u I. i II. Rexedovom sloju (gdje se nalaze inhibicijski enkefalinski interneuroni). Ligandi opioidnih receptora su naknadno otkriveni - enkefalini



**Tablica 7.** Receptori uključeni u modulaciju transmisije nociceptivnog signala. Prema: Kumar et al. 2014; Nouri et al. 2018; Vale et al. 2011; Puopolo 2019; Cavalli et al. 2019; Giovannitti et al. 2015; Reggio 2010; Pathan & Williams 2012; Lee & Neumeister, 2020; Judaš & Kostović 1997; McDonald & Lambert, 2015; Guindon & Hohmann 2009

Ligand		Receptor	Mehanizam djelovanja	Rezultat
Agonist	Antagonist			
Serotonin	/	<b>5-HT receptori</b>	Signalizacija putem G proteina ili ionskih kanala ovisnih o ligandu	Facilitacija ili inhibicija transmisije NS
Noradrenalin, klonidin	/	<b>α2 adrenergički receptor</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina inhibira adenilat ciklazu i suprimira kalcijske i kalijske kanale	Presinaptička inhibicija otpuštanja tvari P, postsinaptička hiperpolarizacija i posljedična inhibicija transmisije NS
Endokanabinoidi (anandamid, 2-arahidonoilglicerol), tetrahidrokanabinol, sativeks	/	<b>CB1 receptor</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina inhibira adenilat ciklazu, inhibira naponske kalcijske kanale i uzrokuje efluks kalija kroz staničnu membranu	Presinaptička inhibicija otpuštanja neurotransmitera i postsinaptička hiperpolarizacija, što rezultira inhibicijom transmisije NS
Endokanabinoidi (anandamid, 2-arahidonoilglicerol), tetrahidrokanabinol, AM1710	/	<b>CB2 receptor</b>	Aktivacija signalizacijom putem G proteina inhibira adenilat ciklazu, uzrokuje influks kalcija kroz staničnu membranu i moduliranje protein kinaze	Inhibicija transmisije NS i protuupalno djelovanje
Dopamin	/	<b>D-1 slični dopaminski receptori</b>	Aktivacija putem G proteina aktivira adenilat ciklazu	Facilitacija transmisije NS
Dopamin	/	<b>D-2 slični dopaminski receptori</b>	Aktivacija putem G proteina inhibira adenilat ciklazu i aktivira kalijske kanale	Inhibicija transmisije NS
Endogeni opiodi (enkefalini, endorfini), Egzogeni opiodi (Morfij, oksikodon, metadon, buprenorfin)	Nalokson, naltrekson	<b>μ receptor</b>	Aktivacija putem G proteina aktivira adenilat ciklazu, inhibira naponske kalcijske kanale i uzrokuje efluks kalija kroz staničnu membranu	Presinaptička inhibicija otpuštanja neurotransmitera i postsinaptička hiperpolarizacija stanične membrane, što rezultira inhibicijom transmisije NS
Acetilholin, tebaniklin	/	<b>Nikotinski receptor</b>	Aktivacija uzrokuje influks natrija i kalija kroz staničnu membranu	Ekscitacija inhibicijskih kolinergičkih interneurona u dorzalnom rogu, inhibicija transmisije NS

(metionin-enkefalin i leucin-enkefalin), endorfini ( $\beta$  endorfin) i dinorfini (dinorfin A i B). Sve tri vrste endogenih opioidnih peptida imaju analgetski učinak koji ostvaruju vezanjem za  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  opioidne receptore. Opioidni receptori su spregnuti s G proteinom i aktivacijom uzrokuju inhibiciju adenilat-ciklaze, zatvaranje o naponu ovisnih kalcijevih kanala i istjecanje kalija iz stanice, rezultirajući hiperpolarizacijom i inhibicijom otpuštanja neurotransmitera. Time se transmisija NS suprimira. Opijatni alkaloidi poput morfija su jaki agonisti  $\mu$  receptora, enkefalini djeluju na  $\mu$  i  $\delta$  receptore, a dinorfin se veže za  $\kappa$  receptore. Enkefalini i  $\beta$  endorfin su jači analgetici od dinorfina (Lee & Neumeister, 2020; Judaš & Kostović 1997; McDonald & Lambert, 2015).

Opioidni peptidi neizravno potiču aktivnost serotoninergičkih i noradrenergičkih descendentnih puteva inhibicijom GABAergičkih interneurona putem  $\mu$  receptora u moždanom deblu. Nadalje,  $\mu$  receptori su smješteni presinaptički na neuronima prvog reda osjetnog puta boli, kao i postsinaptički, na sekundarnim projekcijskim neuronima. Prema tome, opioidi izravno procesom presinaptičke inhibicije koče aferentna nociceptivna vlakna i procesom postsinaptičke inhibicije prigušuju neurone drugog reda (Judaš & Kostović, 1997).

Opioidni analgetici koji se primjenjuju u kliničkoj praksi primarno djeluju agonistički na  $\mu$  receptore, uz moguće dodatno djelovanje na  $\delta$  i  $\kappa$  receptore. Zbog jake analgezije koriste se u anesteziologiji, a nuspojave poput promjena svijesti (euforija) čine ih sredstvima moguće zlouporabe. Morfij je alkaloid izoliran iz opijuma, najduže je u uporabi i čini temelj moderne opioidne farmakologije. Semisintetski opioidi poput oksikodona i buprenorfina koriste se i za liječenje kronične boli. Metadon je primjer sintetskog opioida s istaknutom ulogom u liječenju opioidne ovisnosti zbog manjeg učinka na svijest. Osim toga, pretpostavlja se i da djeluje antagonistički na NMDA receptore što bi moglo biti od koristi u liječenju neuropatske boli. Tramadol je sintetski analog kodeina, opioida biljnog podrijetla, koji uz vezanje na  $\mu$  receptore također inhibira ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina (Pathan & Williams, 2012). Endogeni i egzogeni agonisti opioidnih receptora prikazani su u Tablici 8.

Parcijalni antagonisti opioidnih receptora, nalokson i naltrekson, koriste se za poništavanje učinaka opioidnih analgetika (Pathan & Williams, 2012).

**Tablica 8.** Klasifikacija opioida prema porijeklu. Prema: Pathan & Williams, 2012

Endogeni opioidi	Egzogeni opioidi		
	Prirodni derivati	Semisintetski	Sintetski
Enkefalini (metionin-enkefalin i leucin-enkefalin) Endorfini ( $\beta$ endorfin) Dinorfini (dinorfin A i B)	Morfij Kodein Tebain Papaverin	Heroin Dihidromorfin Buprenorfin Oksikodon	Petidin Fentanil Metadon Alfentanil Remifentanil Tapentadol

1994. godine je otkriven četvrti receptor sličan opioidnim - nociceptinski receptor, nazvan prema endogenom ligandu - nociceptinu. Ovaj receptor je također spregnut s G proteinom i vrlo je sličan klasičnim opioidnim receptorima po mehanizmu djelovanja i molekularnoj strukturi, ali ne veže nalokson. Supraspinalna aktivacija u eksperimentalnim uvjetima uzrokuje inhibiciju analgezije i facilitaciju transmisije NS, a aktivacija nociceptinskih receptora na razini kralježnične moždine uzrokuje analgeziju uz male doze agonista i hiperalgeziju uz velike doze (McDonald & Lambert, 2015; Pathan & Williams, 2012). Mehanizmi djelovanja i ligandi navedenih receptora prikazani su u Tablici 7.

### 3.3.3 Descendentni endokanabinoidni sustav

Otkako su otkriveni kanabinoidni receptori i njihovi endogeni ligandi na svim razinama živčanog sustava, njihov terapijski potencijal je tema istraživanja. Kanabinoidi djeluju antinociceptivno aktivacijom kanabinoidnih receptora tip 1 (CB1) i tip 2 (CB2) (engl. cannabinoid receptor - CB) koji su spregnuti s G proteinom. Endokanabinoidi, anandamid i 2-arahidonoilglicerol, djeluju na isti receptor kao i tetrahidrokanabinol, psihoaktivna supstanca iz kanabisa. CB1 receptori su izrazito izraženi u spinalnim ganglijima, a njihova aktivacija smanjuje oslobađanje neurotransmitera u prvoj sinapsi puta boli i prigušuje perifernu hiperalgeziju. Agonist CB1 receptora, sativex, je vrlo učinkovit u liječenju neuropatske boli, ali ima izraženu sedaciju kao nuspojavu. CB2 receptor je atraktivna meta jer njegova aktivacija uzrokuje manje nuspojave. AM1710, eksperimentalni agonist CB2 receptora, pokazao se učinkovitim u liječenju alodinije kod miševa (Guindon & Hohmann

2009; Nouri et al. 2018). Mehanizmi djelovanja i ligandi navedenih receptora prikazani su u Tablici 7.

#### 4. Zaključak

Pojavnost boli u današnjem je svijetu dosegla epidemijske razine i povezana je sa brojnim društvenoekonomskim, psihosocijalnim i javnozdravstvenim posljedicama. Akutna bol je vodeći simptom zbog kojeg pojedinci traže medicinsku pomoć. Kronična bol, zbog pozitivne korelacije s brojem komorbiditeta i uznapređovalom životnom dobi, istaknut je problem naročito zbog dužeg životnog vijeka i starenja stanovništva diljem svijeta. Potrebno je naglasiti da sve vrste boli u različitoj mjeri zahvaćaju sve dobne skupine. Budući da bolesnike koji pate od bolova liječe liječnici svih grana medicine, prijeko je potrebna kvalitetna edukacija kao preduvjet pozitivnog ishoda liječenja, kako kroz studij medicine, specijalističko usavršavanje, tako i kroz doživotnu edukaciju. Postignut je napredak u podizanju svijesti, dijagnostici i liječenju boli, no potrebni su novi, selektivniji lijekovi za uspješno liječenje, a time i poboljšanje kvalitete života bolesnika (Kaye et al. 2018; Scholz & Woolf, 2002).

Bol primarno ima zaštitnu funkciju i smatra se evolucijskim mehanizmom ključnim za preživljavanje. Nocicepcija, proces enkodiranja štetnih podražaja u NS koji se mogu integrirati i interpretirati u središnjem živčanom sustavu, ima kompleksnu neurobiološku podlogu. U posljednjim su desetljećima učinjeni veliki koraci u razumijevanju molekularnih mehanizama transdukcije, transmisije i modulacije NS. Brojnost i raznolikost receptora, ionskih kanala i signalnih molekula koje sudjeluju u generiranju osjeta boli odražava sofisticiranost i složenost ovog vitalnog sustava (Lewin et al. 2004). Analgetici koji su se dosad koristili u liječenju boli većinom su otkriveni slučajno ili empirijskim opažanjem. Analgetsko djelovanje ekstrakta opijumskog maka iz kojeg je kasnije izoliran morfij poznato je već tisućljećima. Salicilna kiselina, prototip NSAID-a koja je prisutna u kori bijele vrbe, se u narodu već dugo koristi kao prirodni protuupalni i analgetski lijek. Analgetsko djelovanje tricikličkih antidepresiva otkriveno je opažanjem njihovog učinka bez saznanja o molekularnim mehanizmima djelovanja (Scholz & Woolf, 2002). Korisnost analgetika često je ograničena neprihvatljivim sistemskim nuspojavama zbog nespecifičnog djelovanja na receptore izvan puta boli. Budući da su mnogi od receptora opisanih u ovom radu jedinstveni

za nociceptivne neurone, vrlo su atraktivna meta za dizajn novih lijekova koji će djelovati selektivno na transdukciju, transmisiju i modulaciju NS (Julius & Basbaum, 2001). Zbog široke palete receptora i ionskih kanala, kao i zbog toga što se nalaze izvan krvno-moždane barijere, nociceptori imaju veliki potencijal kao mjesto djelovanja nove generacije analgetika. Primjerice, u razvoju su blokatori tetrodotoksin osjetljivog natrijskog kanala ovisnog o naponu, NaV1.7 koji je izražen samo na nociceptivnim vlaknima te se u kliničkim istraživanjima pokazao kao obećavajuća alternativa u liječenju trigeminalne neuralgije. Antagonisti TRP ionskih kanala, posebice TRPV1, TRPV4 i TRPA1 podtipova, također su predmetom istraživanja zbog mogućnosti selektivnog djelovanja na generiranje NS na periferiji. Ciljana biološka terapija poput anti-CGRP monoklonalnih protutijela u bolesnika s migrenom pokazala se vrlo uspješnom u profilaktičkoj terapiji uz odsutstvo sistemskih nuspojava (Kaye et al. 2018; Edvinsson 2018). Može se očekivati da će se u bliskoj budućnosti moći otkriti molekularni potpis svakog nociceptora, kao i njihovih individualnih varijacija među bolesnicima. Identifikacija molekularne i genetske podloge nocicepcije koja je u tijeku pruža mogućnost prilagođenog pristupa problemu, a osim specifičnog medikamentoznog pristupa, pruža i mogućnost genske terapije (Gascon & Moqrich, 2010). Svakako su potrebna daljnja istraživanja jer je neurobiološka podloga boli i danas dijelom nepoznanica, a svako novo otkriće sa sobom nosi nove mogućnosti liječenja.

## **5. Zahvale**

Od srca zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Damiru Petraviću na strpljenju, izdvojenom vremenu, materijalima i smjernicama pri izradi ovog rada. Njegovi savjeti i stručno vodstvo bili su mi od neizmjerne pomoći.

Mojim roditeljima i bratu, bez kojih sve ovo ne bi bilo moguće - riječi jednostavno nisu dovoljne da izrazim koliko sam zahvalna na bezuvjetnoj podršci i ljubavi svih ovih godina.

Mojim prijateljima i bližnjima, koji su bili najbolje društvo i najčvršća potpora.

## 6. Literatura

1. Aguggia M. Neurophysiology of pain. *Neurol Sci.* 2003.;24(2):s57–60.
2. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research.* 2004.;1000(1):40–56.
3. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell.* 2009.;139(2):267–84.
4. Bell A. The neurobiology of acute pain. *The Veterinary Journal.* 2018.;237:55–62.
5. Bentley N, Awad AJ, Patil PG. Chapter 43 - Physiology and Pathophysiology of Chronic Pain. U: Krames ES, Peckham PH, Rezai AR, urednici. *Neuromodulation (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2018 [citirano 13. srpanj 2021.]. str. 565–73. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128053539000437>
6. Besson JM. The neurobiology of pain. *The Lancet.* 1999.;353(9164):1610–5.
7. Blanke ML, VanDongen AMJ. Activation Mechanisms of the NMDA Receptor. U: Van Dongen AM, urednik. *Biology of the NMDA Receptor* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2009 [citirano 18. kolovoz 2021.]. (Frontiers in Neuroscience). Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5274/>
8. Boscardin E, Alijevic O, Hummler E, Frateschi S, Kellenberger S. The function and regulation of acid-sensing ion channels (ASICs) and the epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC): IUPHAR Review 19. *Br J Pharmacol.* 2016.;173(18):2671–701.
9. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. *Neurosurgery Clinics of North America.* 2014.;25(4):629–38.
10. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019.;33:2058738419838383.
11. Chan SF, Hayek SM, Veizi E. Mechanisms of Physiologic Pain. U: Cheng J, Rosenquist RW, urednici. *Fundamentals of Pain Medicine* [Internet]. Cham: Springer



International Publishing; 2018 [citirano 12. srpanj 2021.]. str. 13–20. Dostupno na:  
[https://doi.org/10.1007/978-3-319-64922-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64922-1_3)

12. Chang H-Y, Daubresse M, Kruszewski SP, Alexander GC. Prevalence and treatment of pain in EDs in the United States, 2000 to 2010. *Am J Emerg Med.* 2014.;32(5):421–31.
13. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia.* 2018.;120(6):1315–34.
14. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* 2002.;20(3):165–9.
15. Danziger N. Bases neurologiques de l'affect douloureux. *Revue Neurologique.* 2006.;162(3):395–9.
16. Dillworth T, Mendoza ME, Jensen MP. Neurophysiology of pain and hypnosis for chronic pain. *Behav Med Pract Policy Res.* 2012.;2(1):65–72.
17. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010.;120(11):3760–72.
18. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies — successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol.* 2018.;14(6):338–50.
19. Ellison DL. Physiology of Pain. *Critical Care Nursing Clinics of North America.* 2017.;29(4):397–406.
20. Fattori V, Hohmann MSN, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules.* 2016.;21(7):844.
21. Fenton BW, Shih E, Zolton J. The neurobiology of pain perception in normal and persistent pain. *Pain Manag.* 2015.;5(4):297–317.

22. Gambeta E, Chichorro JG, W. Zamponi G. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain*. 2020.;16:1744806920901890.
23. Gascon E, Moqrich A. Heterogeneity in primary nociceptive neurons: From molecules to pathology. *Arch Pharm Res*. 2010.;33(10):1489–507.
24. Gebhart GF, Schmidt RF, urednici. Primary and Secondary Hyperalgesia. U: *Encyclopedia of Pain* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013 [citirano 23. srpanj 2021.]. str. 3174–3174. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4\\_201764](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28753-4_201764)
25. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth Prog*. 2015.;62(1):31–8.
26. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011.;11(1):770.
27. Guindon J, Hohmann AG. The Endocannabinoid System and Pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009.;8(6):403–21.
28. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*. 2009.;60(1):214–25.
29. Hewitt DJ. The Use of NMDA-Receptor Antagonists in the Treatment of Chronic Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2000.;16(2):S73.
30. Judaš, M. i Kostović I. (1997). *Temelji neuroznanosti*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada.
31. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001.;413(6852):203–10.
32. Kahle W, Frotscher M. *Priručni anatomski atlas. Živčani sustav i osjetila, svezak 3*. urednik: Vinter, I. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb, 2011
33. Kaye AD, Cornett EM, Hart B, Patil S, Pham A, Spalitta M, i ostali. Novel Pharmacological Nonopioid Therapies in Chronic Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2018.;22(4):31.

34. Kumar A, Maitra S, Khanna P, Baidya DK. Clonidine for management of chronic pain: A brief review of the current evidences. *Saudi J Anaesth.* 2014.;8(1):92–6.
35. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. *Clinics in Plastic Surgery.* 2020.;47(2):173–80.
36. Lewin GR, Lu Y, Park TJ. A plethora of painful molecules. *Current Opinion in Neurobiology.* 2004.;14(4):443–9.
37. Li X-Y, Toyoda H. Role of leak potassium channels in pain signaling. *Brain Research Bulletin.* 2015.;119:73–9.
38. Lumb BM. Central processing of input signals arising from myelinated and nonmyelinated nociceptors: In vivo studies. *Neurophysiology.* 2006.;38(4):286–93.
39. May A. Neuroimaging: visualising the brain in pain. *Neurol Sci.* 2007.;28(2):S101–7.
40. McDonald J, Lambert D. Opioid receptors. *BJA Education.* 2015.;15(5):219–24.
41. McGivern JG. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007.;3(1):69–85.
42. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. *Science.* 1965.;150(3699):971–9.
43. Mense SS. Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Schmerz.* 2004.;18(3):225–37.
44. Messlinger K. [What is a nociceptor?]. *Anaesthesist.* 1997.;46(2):142–53.
45. Mickle AD, Shepherd AJ, Mohapatra DP. Chapter Four - Sensory TRP Channels: The Key Transducers of Nociception and Pain. U: Price TJ, Dussor G, urednici. *Progress in Molecular Biology and Translational Science [Internet]. Academic Press; 2015 [citirano 20. srpanj 2021.]. str. 73–118. (Molecular and Cell Biology of Pain; sv. 131). Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877117315000034>*
46. Middleton SJ, Barry AM, Comini M, Li Y, Ray PR, Shiers S, i ostali. Studying human nociceptors: from fundamentals to clinic. *Brain.* 2021.;144(5):1312–35.
47. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019.;123(2):e273–83.

48. Morone NE, Weiner DK. PAIN AS THE 5TH VITAL SIGN: EXPOSING THE VITAL NEED FOR PAIN EDUCATION. *Clin Ther.* 2013.;35(11):1728–32.
49. Nouri KH, Osuagwu U, Boyette-Davis J, Ringkamp M, Raja SN, Dougherty PM. Chapter 2 - Neurochemistry of Somatosensory and Pain Processing. U: Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fishman SM, Cohen SP, urednici. *Essentials of Pain Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [citirano 26. srpanj 2021.]. str. 11-20.e2. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401968000024>
50. Okuda-Ashitaka E, Minami T, Tachibana S, Yoshihara Y, Nishiuchi Y, Kimura T, i ostali. Nocistatin, a peptide that blocks nociceptin action in pain transmission. *Nature.* 1998.;392(6673):286–9.
51. Pan H-L, Eisenach JC, Chen S-R. Gabapentin Suppresses Ectopic Nerve Discharges and Reverses Allodynia in Neuropathic Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999.;288(3):1026–30.
52. Park JF, Luo ZD. Calcium channel functions in pain processing. *Channels (Austin).* 2010.;4(6):510–7.
53. Patel MK, Kaye AD, Urman RD. Tanezumab: Therapy targeting nerve growth factor in pain pathogenesis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2018.;34(1):111–6.
54. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* 2012.;6(1):11–6.
55. Pethő G, Reeh PW. Sensory and Signaling Mechanisms of Bradykinin, Eicosanoids, Platelet-Activating Factor, and Nitric Oxide in Peripheral Nociceptors. *Physiological Reviews.* 2012.;92(4):1699–775.
56. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends in Immunology.* 2017.;38(1):5–19.
57. Pinto LG, Souza GR, Kusuda R, Lopes AH, Sant’Anna MB, Cunha FQ, i ostali. Non-Peptidergic Nociceptive Neurons Are Essential for Mechanical Inflammatory Hypersensitivity in Mice. *Mol Neurobiol.* 2019.;56(8):5715–28.

58. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A, Tazir B, i ostali. Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive “Silent” Nociceptors. *Cell Reports*. 2017.;21(11):3102–15.
59. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus*. 2014.;23(1 Fenomen boli):7–13.
60. Puopolo M. The hypothalamic-spinal dopaminergic system: a target for pain modulation. *Neural Regen Res*. 2019.;14(6):925–30.
61. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, i ostali. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN*. 2020.;161(9):1976–82.
62. Rajneesh K, Bolash R. Pathways of Pain Perception and Modulation. U: Cheng J, Rosenquist RW, urednici. *Fundamentals of Pain Medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citirano 15. srpanj 2021.]. str. 7–11. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-64922-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-64922-1_2)
63. Reggio PH. Endocannabinoid Binding to the Cannabinoid Receptors: What Is Known and What Remains Unknown. *Curr Med Chem*. 2010.;17(14):1468–86.
64. Ringkamp M, Dougherty PM, Raja SN. Chapter 1 - Anatomy and Physiology of the Pain Signaling Process. U: Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fishman SM, Cohen SP, urednici. *Essentials of Pain Medicine (Fourth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [citirano 26. srpanj 2021.]. str. 3-10.e1. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401968000012>
65. Schaible H-G. Peripheral and Central Mechanisms of Pain Generation. U: Stein C, urednik. *Analgesia* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007 [citirano 16. srpanj 2021.]. str. 3–28. (Handbook of Experimental Pharmacology). Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-33823-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-540-33823-9_1)
66. Schmidt RF, Willis WD, urednici. Neurogenic Inflammation. U: *Encyclopedia of Pain* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2007 [citirano 23. srpanj 2021.]. str. 1275–6. Dostupno na: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-29805-2\\_2643](https://doi.org/10.1007/978-3-540-29805-2_2643)

67. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nat Neurosci.* 2002.;5(11):1062–7.
68. Sharma R, Das G. What is the Minimum Knowledge of Pain Medicine needed for Other Specialty? *Journal on Recent Advances in Pain.* 2018.;4:32–5.
69. Sneddon LU. Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology.* 2018.;33(1):63–73.
70. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surgery - Oxford International Edition.* 2016.;34(2):55–9.
71. Vale C, Oliveira F, Assunção J, Fontes-Ribeiro C, Pereira F. Co-Administration of Ondansetron Decreases the Analgesic Efficacy of Tramadol in Humans. *PHA.* 2011.;88(3–4):182–7.
72. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 2014.;4(3):197–209.
73. Wallace MS, Lam V, Schettler J. NGX426, an Oral AMPA-Kainate Antagonist, Is Effective in Human Capsaicin-Induced Pain and Hyperalgesia. *Pain Medicine.* 2012.;13(12):1601–10.
74. Westlund KN. 8 - Pain Pathways: Peripheral, Spinal, Ascending, and Descending Pathways. U: Benzon HT, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE, Hurley RW, urednici. *Practical Management of Pain (Fifth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Mosby; 2014 [citirano 28. srpanj 2021.]. str. 87-98.e5. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323083409000086>
75. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors—Noxious Stimulus Detectors. *Neuron.* 2007.;55(3):353–64.
76. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *International Journal of Molecular Sciences.* 2018.;19(8):2164.
77. IASP Terminology - IASP [Internet]. [citirano 12. srpanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>

78. Self-perceived health statistics [Internet]. [citirano 12. srpanj 2021.]. Dostupno na:  
[https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Self-perceived\\_health\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Self-perceived_health_statistics)

## **7. Životopis**

Rođena sam u Šipanskoj Luci 6.11.1993. godine. Pohađala sam Osnovnu školu Ivana Gundulića, područni odjel Šipan. Opću gimnaziju Dubrovnik upisala sam 2008. godine, te sam po završetku upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija pisala sam novinske članke koji su objavljeni u časopisu Medicinar. U akademskoj godini 2019./2020. postala sam urednica rubrike Tehnologija časopisa Medicinar, a u akademskoj godini 2020./2021. bila sam glavna i odgovorna urednica. Govorim talijanski i engleski jezik.