

Bol, toplina i hladnoća: anterolateralni osjetni sustav

Kožni termoreceptori bilježe i postojanu temperaturu kože i njezine promjene

Termoreceptori su osjetni receptori što omogućuju svjesni osjet topline i hladnoće (periferni kožni termoreceptori), ali sudjeluju i u regulaciji tjelesne temperature i nekim funkcijama autonomnog živčanog sustava (centralni “termoreceptorni” neuroni hipotalamusa).

Promjene kožne temperature (hlađenje ili zagrijavanje kože) podražuju specifične kožne termoreceptore, što na te podražaje odgovaraju i statički i dinamički. Već male promjene temperature ($0,1^{\circ}\text{C}$) mogu biti dovoljne da se prijeđe prag podražaja. Svi kožni termoreceptori su slobodni živčani završeci A δ -vlakana ili C-vlakana. Završno razgranjenje svakog takvog vlakna prodire u dermis i oblikuje malo okruglo (“točkasto” – promjera 1 mm^2 ili manjeg) receptivno polje. Nadalje, dvije zasebne skupine kožnih termoreceptora bilježe promjene kožne temperature (sl. 23-1):

- Termoreceptori za hladno** (“hladna” termoreceptivna A δ -vlakna, brzine vođenja 5-15 m/sec) maksimalno su aktivirani pri kožnim temperaturama nižim od normalne površinske kožne temperature (35°C), tj. pri kožnim temperaturama od $25-27^{\circ}\text{C}$. Zagrijavanjem kože se aktivnost tih termoreceptora smanjuje.
- Termoreceptori za toplo** (“topla” termoreceptivna C-vlakna niskog praga i brzine vođenja manje od 2 m/sec) počinju se aktivirati kad kožna temperatura postaje viša od 30°C , a najjače su aktivirani kad se kožna temperatura poveća na $39-40^{\circ}\text{C}$ (temperature više od 45°C osjećamo kao bol, a ne toplinu, pa se na tim temperaturama topla A δ -vlakna inaktiviraju, a aktiviraju se polimodalna nociceptivna C-vlakna visokog praga). Hlađenjem kože dolazi do inaktivacije toplih vlakana.

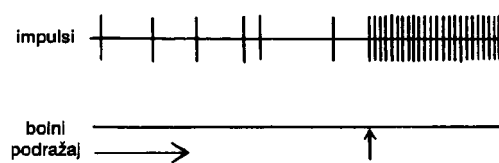
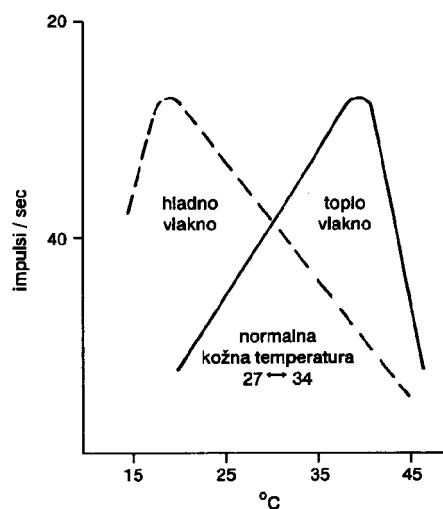
Pri temperaturama kože u rasponu $30-35^{\circ}\text{C}$ su podjednako (ali ne maksimalno!) aktivna i hladna i topla termoreceptivna vlakna.

Aktivnost termoreceptora ima *statičku* komponentu (kad pri konstantnoj kožnoj temperaturi dugoročno odašilju akcijske potencijale i time nam omogućuju opći osjet okolne temperature) ali i *dinamički* komponentu (kad signaliziraju bilo opće bilo lokalne promjene kožne temperature). Na promjene temperature, termoreceptori odgovaraju prolaznim povećanjem ili smanjenjem aktivnosti (aktivnost hladnih vlakana se poveća kad se koža hladi, a smanji kad se koža grije; obrnuto vrijedi za aktivnost toplih vlakana). Kinetika te dinamičke faze je jednostavna – toplinski osjet je stupnjevana funkcija i veličine (intenziteta) i brzine toplinskog podraživanja.

Tri glaven vrste boli su “brza” površinska, “spora” površinska i “duboka” utrobna bol

Ljudi bol opisuju raznolikim riječima, izričajima i usporedbama; no, većina se slaže da postoje bar tri glavne vrste boli:

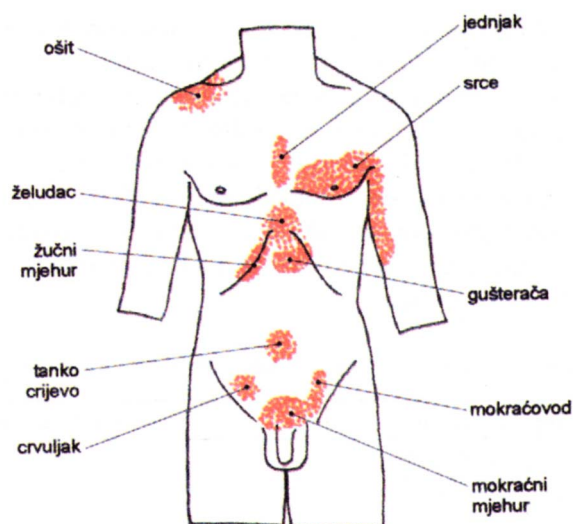
- Oštra, štipajuća ili ubodno-sijekuća bol* (engl. bright, pricking pain), što je točno lokalizirana i (ako podražaj nije prejak) brzo prolazi. Stoga tu vrstu boli obično nazivamo **prvom ili brzom boli**. Takav osjet boli prenose A δ -vlakna.
- Žareća, pekuća bol* (engl. burning pain), što u svijest prodire nešto sporije (u odnosu na početak podražaja) i slabije je lokalizirana, ali je mnogo dugotrajnija (može trajati kao “naknadna slika” sekundama ili minutama nakon prestanka podražaja). To je bol koju teško trpimo, a lako izaziva srčano-krvožilne i disajne reflekse (npr. ubrzanje bila, ubrzanje i produbljenje disanja). Tu vrstu boli obično nazivamo **drugom ili sporom boli**.



Slika 23-1. Termoreceptori za hladno i termoreceptori za toplo su dvije zasebne skupine termoreceptora s maksimalnim osjetljivostima na različite temperature (lijevo). **Desno:** Aktivnost polimodalnog nocicepcijskog C-vlakna neznatno se mijenja s rastućom jačinom bolnog podražaja (vodoravna strelica) sve dok se ne dosegne onaj intenzitet podražaja (okomita strelica) što počne oštećivati tkivo; tad C-vlakno odašilje niz akcijskih potencijala velikom učestalošću.

Takav osjet boli prenose C-vlakna.

- 3) **Duboka** probadajuće-žareće-sijevajuća, tupa i difuzna bol iz utrobnih organa i dubokih potkožnih tkiva, mišića i zglobova obično ukazuje na bolesti i poremećaje unutarnjih organa i vitalnih funkcija. Nju je najteže točno odrediti, već i zbog toga što je utrobnost (visceralna) bol često "odražena" na udaljeno mjesto telesne površine (sl. 23-2).



Slika 23-2. Područja kože u koja se tipično »odražava« bol uzrokovana patološkim procesima u različitim unutarnjim organima.

Mehanički (A δ -vlakna) i polimodalni (C-vlakna) nociceptori reagiraju na škodljive podražaje što oštećuju tkivo

Nociceptori su receptori što reagiraju na škodljive podražaje (lat. *noceo, nocere* = škoditi, oštećivati) što oštećuju tkivo (ili nagovještavaju oštećenje tkiva). U većini tkiva, nociceptori imaju bitno viši prag za sve obične podražaje i aktiviraju ih uglavnom tek podražaji koji uzrokuju jasno oštećenje tkiva. No, kad su jednom aktivirani, ti receptori sve snažnije odgovaraju na sve snažnije podražaje i njihova je adaptacija slaba ili nikakva – bol može trajati satima i danima. Ostali kožni receptori na odgovarajuće podražaje reagiraju već pri relativno niskim intenzitetima (imaju niski prag), a kad intenzitet podražaja postaje štetan, ti se receptori inaktiviraju (a nociceptori se aktiviraju). To je ujedno dokaz da bol nije posljedica presnažnog podraživanja običnih receptora, nego je posljedica podraživanja specifičnih nociceptora.

Najbolje poznamo kožne nociceptore, a u koži majmuna i čovjeka opisane su dvije glavne vrste nociceptora (tablica 23-1):

- Mehanički nociceptori** (= nocicepcijski mehanoreceptori visokog praga) su *slobodni završeci primarnih aferentnih A δ -vlakana* (brzina vođenja 4-40 m/sec) i njihova aktivacija dovodi do osjeta oštre štipajuće boli. Posebno učinkovit podražaj je štipanje i gnječenje kože.
- Polimodalni nociceptori** reagiraju na raznolike snažne mehaničke, kemijske ili termičke podražaje, a to su *slobodni završeci C-vlakana* (brzina vođenja 0,3-1,0 m/sec). Posebno učinkoviti podražaji su smrzavajuća

hladnoća (manje od 10°C), pržeća vrelina (više od 45°C), jake kiseline i lužine što razaraju tkivo, te lokalne upale kože i potkožnog tkiva.

I A δ i C-vlakana ima i u koži i u dubokim tkivima. Tanka mijelinizirana (A δ) i nemijelinizirana (C) vlakna slobodno se granaju u koži, sežu u epidermis, granaju se u vezivnom tkivu dermisa te oko krvnih žila. Mišićnu bol prenose tanka A δ i C vlakna za pritisak-bol i aferentna vlakna oko krvnih žila. Zglobnu bol prenose slobodni završeci aferentnih vlakana u vezivnom tkivu oko zgloba i oni vezani uz zglobne krvne žile.

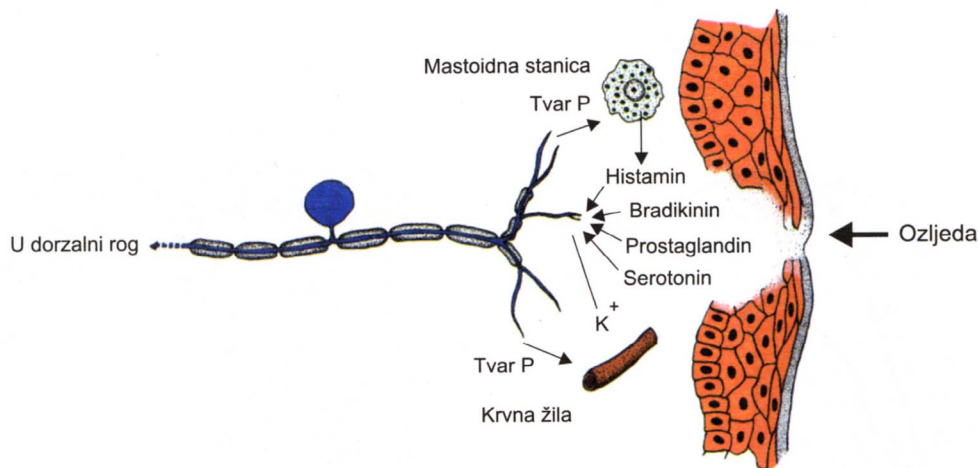
Nakon oštećenja tkiva, bolna preosjetljivost (hyperalgesia) javlja se zbog senzitivizacije nociceptora

Nakon oštećenja perifernih tkiva (ili lokalne tkivne upale), sljedeći podražaji uzrokuju **bolnu preosjetljivost (hyperalgesia)**. Ta se pojava javlja i na mjestu tkivnog oštećenja (**primarna hiperalgezija**) i u okolnom neoštećenom tkivu (**sekundarna hiperalgezija**). Do primarne hiperalgezije vjerojatno dolazi zbog povećanja senzitivnosti nociceptora. Primjerice, prag aktivacije C-vlakana i A δ -vlakana snizi se tijekom ponavljano pregrijavanja kože. Nasuprot tome, ponavljana primjena škodljivih mehaničkih podražaja ne snizuje prag aktivacije nociceptora, ali može sniziti prag aktivacije nociceptora u okolnom tkivu (što su prije oštećenja susjednog tkiva bili "slijepi i gluhi" za istovrsni podražaj jednakog intenziteta). Pored toga, polimodalni nociceptori sudjeluju u pojavi **aksonskog refleksa**, tj. širenju krvnih žila (vazodilataciji) u okolini lokalne tkivne ozljede, tj. lokalne upale. Naime, tijekom upale ili oštećenja tkiva, oslobađaju se različite signalne molekule, što snizuju prag nociceptora ili ih izravno aktiviraju (i uzrokuju hiperalgeziju). Tako primjerice djeluju histamin, bradikinin, prostaglandini, ioni kalija (sl. 23-3). Aspirin (acetilsalicilna kiselina) i drugi nesteroidni protuupalni lijekovi učinkovito ublažuju bol izazvanu upalom upravo zbog toga što priječe sintezu prostaglandina (i time senzitivizaciju nociceptora). Međutim, i sami živčani završeci nociceptora izlučuju neke neuropeptide (npr. tvar P) što pridonose vazodilataciji i oslobađanju histamina iz mastoidnih stanica (sl. 23-3).

Različite vrste kožnih osjeta gube se pravilnim slijedom nakon djelovanja lokalnih anestetika

Vođenje akcijskih potencijala kroz periferni živac možemo prekinuti injiciranjem lokalnog anestetika u okolinu živca na odabranom mjestu. Ako je koncentracija anestetika relativno mala, prekida se vođenje samo nekih vlakana, a ako je koncentracija veća, prekida se vođenje svih vlakana u živcu. To se odvija određenim slijedom, pa i različite vrste osjeta tijekom anestezije zamiru pravilnim slijedom (a tijekom oporavka od anestezije postupno zažive obrnutim slijedom). Prvo se, na početku anestezije, prekida vođenje tankih vlakana pa stoga prvo zamiru osjeti boli, temperature i funkcija γ -motoneurona. Potom (uz sve veću koncentraciju anestetika) zamiru osjeti dodira, pritiska i vibracije i funkcije α -motoneurona.

To ima zgodnu praktičnu posljedicu: pažljivo odmjerenom dozom lokalnog anestetika možemo prekinuti vođenje tankih vlakana (dokinuti osjet boli) bez ometanja funkcije debelih vlakana (uz očuvan osjet dodira i motoričke



Slika 23-3. Signalne molekule (medijatori lokalne upale) mogu senzitivirati ili izravno aktivirati nociceptore. Tijekom oštećenja tkiva dolazi do otpuštanja bradikina i prostaglandina, što aktiviraju i senzitiviraju nociceptorne osjetne završetke. Iz tih se završetaka potom oslobađa neuropeptid, tvar P, što potiče mastoidne stanice na lučenje histamina (taj izravno pobuđuje nociceptore), a također uzrokuje lokalnu vazodilataciju (širenje lokalnih krvnih žila). Tako nastaje edem, što uzrokuje daljnje oslobađanje bradikina. Nacrtno, uz izmjene, prema Kandel i sur. (1991).

funkcije). Nadalje, neki spojevi (npr. fenol, amonij-sulfat) razaraju samo tanka vlakna, pa se ponekad rabe zajedno s lokalnim anestheticima za dugotrajnije dokidanje osjeta boli.

Primarna aferentna nocicepcijska vlakna završavaju na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima smještenim u nekoliko Rexedovih slojeva

I A δ -vlakna i C-vlakna se nakon ulaska u kralježničnu moždinu granaju na uzlaznu i silaznu granu. Te grane uzlaze ili silaze kroz nekoliko segmenata kao dio Lissauerovog trakta, a pritom njihove kolaterale ulaze u sivu tvar i sinaptički završavaju na neuronima dorzalnog roga u Rexedovim slojevima I. (*zona spongiosa*) i II. (*substantia gelatinosa*) te u V. sloju. Pritom nocicepcijska primarna aferentna vlakna izravno ili neizravno djeluju na tri glavne vrste neurona dorzalnog roga: 1) projekcijske sekundarne osjetne neurone, 2) ekscitacijske interneurone (što prenose osjetne informacije na projekcijske neurone) i 3) inhibicijske interneurone (što nadziru tijek nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol).

U I. Rexedovom sloju ima mnogo sekundarnih projekcijskih osjetnih neurona (drugih neurona osjetnog puta). Na nekima od njih sinaptički završavaju samo nocicepcijska A δ i C-vlakna, pa su to **specifično nocicepcijski projekcijski neuroni**. Na drugima sinaptički završavaju još i mehanoreceptorna (A α i A β) vlakna, pa su to **neuroni širokog dinamičkog raspona, tj. WDR neuroni** (engl. wide dynamic range neurons). Druga značajna populacija WDR neurona smještena je u V. i VI. Rexedovom sloju. Ukratko, C-vlakna završavaju u I. i II. Rexedovom sloju, dok A δ -vlakna završavaju u I. i V. sloju (sl. 23-4B). Glavni neurotransmiter nocicepcijskih primarnih aferentnih vlakana je **glutamat**, no ta vlakna sadrže i brojne neuropeptide, od kojih je najvažnija **tvar P**. Sinaptička egzocitoza glutamata uzrokuje pojavu brzih EPSP u membrani postsinaptičkih sekundarnih osjetnih neurona, dok egzocitoza neuropeptida uzrokuje pojavu sekundarnih, sporih EPSP (do egzocitoze tvari P dolazi vjerojatno tek tijekom snažnog podraživanja primarnih nocicepcijskih vlakana).

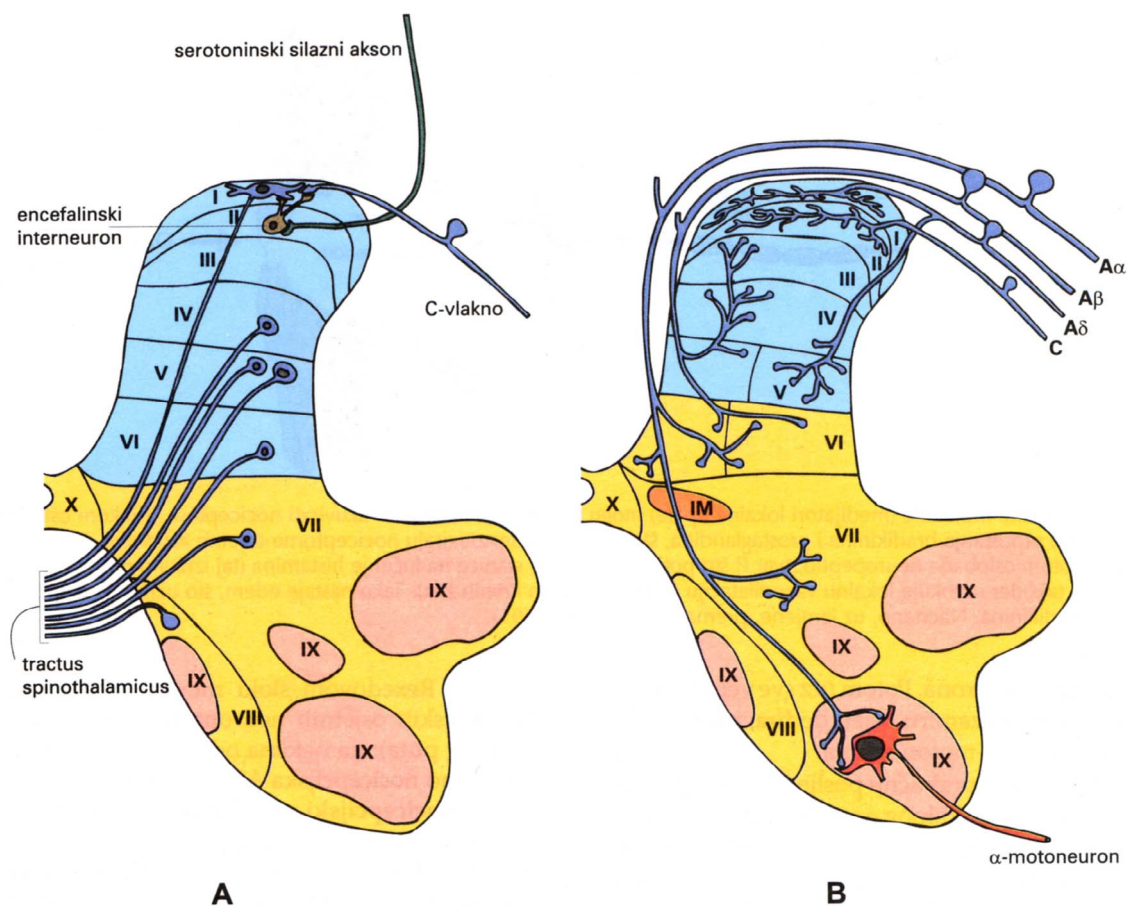
Aksoni sekundarnih osjetnih neurona oblikuju anterolateralni sustav za prijenos osjeta boli i temperature, sastavljen od 4 uzlazna puta

Nocicepcijske informacije prema mozgu majmuna i čovjeka putuju kroz 4 uzlazna puta, što ih oblikuju aksoni sekundarnih (projekcijskih) osjetnih neurona smještenih u različitim Rexedovim slojevima:

- 1) *Tractus spinothalamicus lateralis* – to je glavni put što polazi od sekundarnih osjetnih neurona u Rexedovim slojevima I. i IV-VIII., križa stranu još u moždini i završava u VPL jezgri talamusa (sl. 23-4A i 23-5). To je filogenetski najmlađi (neospinotalamički) sustav za prijenos osjeta boli i temperature. Slabo je razvijen u glodavaca i mesoždera, a vrlo dobro u čovjeka i majmuna. U ljudskom mozgu, neospinotalamički sustav sastoji se od oko 2.000 mijeliniziranih aksona (promjera 4-6 μ m) i samo taj sustav zadržava topografski raspored u talamusu i moždanoj kori (sad govorimo samo o sustavima za prijenos boli i temperature!).
- 2) *Tractus spinoreticularis* – polazi od neurona VII. i VIII. Rexedovog sloja i također uzlazi kroz anterolateralni funikul, ali je bilateralan (ima i ukrížena i istostrana vlakna) i završava u retikularnoj formaciji moždanog debla.
- 3) *Tractus spinomesencephalicus* (= *tractus spinotectalis* starijih autora) što polazi iz I. i V. Rexedovog sloja i završava u središnjoj sivoj tvari i retikularnoj formaciji mezencefalona te u dubokim slojevima gornjih kolikula.
- 4) *Tractus spinocervicalis* – neki neuroni III. i IV: Rexedovog sloja (što su inače primarno mehanoreceptivni slojevi) šalju aksone do nucleus cervicalis lateralis (jezgra smještena u segmentima C1-C4). Od te jezgre idu novi aksoni što križaju stranu i uzlaze kroz medijalni lemniskus do jezgara mezencefalona i do talamusa.

U talamusu, nocicepcijska vlakna navedenih putova završavaju u dvije skupine jezgara:

- a) **Medijalnoj skupini jezgara** – to su intralaminarne jezgre i *nucleus centralis lateralis*, a primaju nocicepcijske informacije iz VI-VIII. Rexedovog sloja.
- b) **Lateralnoj skupini jezgara (VPL sklop** općih somatosenzibilnih jezgara) – te jezgre primaju



Slika 23-4. A. Tractus spinothalamicus lateralis polazi poglavito iz I., IV. i V. Rexedovog sloja, ali manji dio sekundarnih neurona tog puta smješten je i u slojevima VI-VIII. Uočite da su encefalinski inhibicijski interneuroni smješteni poglavito u II. Rexedovom sloju (substantia gelatinosa Rolandi), te da na njima sinaptički završavaju i silazni serotoninski (rafespinalni) aksoni. Za pojediniosti vidi tekst. **B.** Shema završetka glavnih vrsta primarnih aferentnih vlakana u različitim Rexedovim slojevima sive tvari kralježnične moždine. Uočite da Aδ-vlakna (mehanički nociceptori) završavaju u I. i V. Rexedovom sloju, dok C-vlakna (polimodalni nociceptori) završavaju u II. Rexedovom sloju. Aβ vlakna su vezana uz kožne mehanoreceptore, a završavaju u slojevima III-VI, dok Aα vlakna (tj. Ia i Ib vlakna iz mišićnih i tetivnih vretena) mogu završiti i izravno na α-motoneuronima (kao aferentni krak monosinaptičkih refleksa).

nocicepcijske informacije iz I. i V. Rexedovog sloja. Talamokortikalni aksoni VPL jezgre završavaju u primarnoj (polja 3, 1 i 2) i sekundarnoj (polje 43) somatosenzibilnoj kori tjemelog režnja.

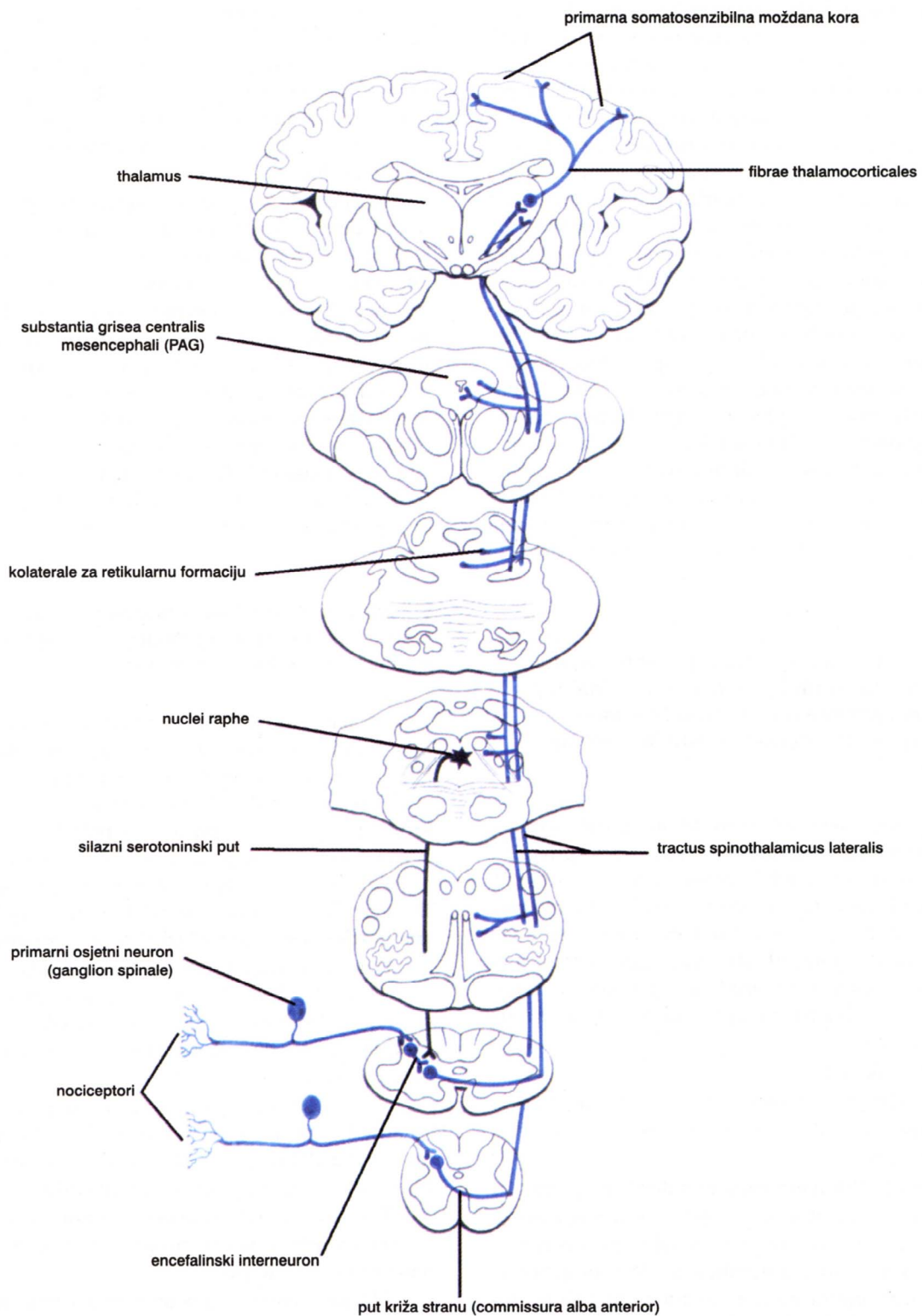
Osjet boli i temperature iz područja lica prenose pseudounipolarni primarni osjetni neuroni smješteni u polumjesečastom gangliju (*ganglion semilunare Gaseri*) V. moždanog živca (*nervus trigeminus*). Centralni nastavci tih neurona kroz osjetni korijen trigeminusa (*portio maior*) ulaze u moždano deblo u području ponsa, a potom trigeminalna Aδ i C-vlakna silaze prema kralježničnoj moždini kao *tractus spinalis n. trigemini* i završavaju u kaudalnom dijelu spinalne osjetne jezgre (*nucleus spinalis n. trigemini, pars caudalis*) smještene u produljenoj moždini. Ta jezgra je izravni nastavak II. Rexedovog sloja kralježnične moždine (*substantia gelatinosa Rolandi*), a *tractus spinalis n. trigemini* je rostralni produljak Lissauerove zone. U istoj jezgri završavaju i malobrojna Aδ i C-vlakna što su komponente VII., IX. i X. moždanog živca, a prenose osjet boli i temperature iz kože oko uha i iz sluznice usne šupljine. U kaudalnom dijelu spinalne jezgre trigeminusa smještena su tijela sekundarnih osjetnih neurona, čiji aksoni oblikuju *tractus trigeminothalamicus lateralis*. taj put križa stranu, pridružuje se spinothalamičkom putu i završava u VPM jezgri talamusa. U toj jezgri je tijelo trećeg neurona osjetnog puta, čiji

talamokortikalni akson završava u primarnoj somatosenzibilnoj moždanoj kori tjemelog režnja. Dio trigeminotalamičkih aksona završava i u intralaminarnim jezgrama talamusa (to je ekvivalent za spino-retikulotalamički put).

Teorija nadziranog ulaza: prijenos osjeta boli može se modulirati na razini spinalnog segmenta promjenom ravnoteže između aktivnosti nocicepcijskih i ostalih aferentnih vlakana

Prijenos osjeta boli može se modulirati promjenom ravnoteže aktivnosti između nociceptivnih i drugih ulaznih osjetnih informacija na razini dorzalnog roga kralježnične moždine. Prema **teoriji nadziranog ulaza** (engl. gate control theory), za modulaciju prijenosa osjeta boli bitne su interakcije četiri skupine neurona, tj. aferentnih vlakana (sl. 23-4):

- 1) C-vlakana,
 - 2) A-vlakana što nisu nocicepcijska (Aβ i Aα),
 - 3) Sekundarnih osjetnih (projekcijskih) neurona dorzalnog roga i
 - 4) Inhibicijskih interneurona dorzalnog roga.
- Neurotransmiter inhibicijskog interneurona je **endogeni opijatni neuropeptid encefalin**. Taj neuron je spontano



Slika 23-5. Tractus spinothalamicus lateralis je dugi uzlazni osjetni put za prijenos svjesnog osjeta boli. Za pojedinosti vidi tekst; uočite i silaznu projekciju iz *nuclei raphe*.

aktivan i normalno inhibira projekcijski sekundarni osjetni neuron, pa time prigušuje intenzitet osjeta bola (djeluje kao svojevrсни endogeni analgetik). A-vlakna ekscitiraju, a C-vlakna (i vjerojatno A δ -vlakna) inhibiraju interneuron. Stoga nocicepcijska C-vlakna djeluju na projekcijski neuron i izravno i nezravno (preko inhibicijskog interneurona), a u oba slučaja pojačavaju prijenos, tj. intenzitet osjeta boli. U prvom slučaju skcitiraju projekcijski neuron, a u drugom slučaju inhibiraju inhibicijski neuron i time disinhibiraju (facilitiraju) projekcijski neuron. S druge strane, kako A α /A β -vlakna ekscitiraju inhibicijski interneuron (pa se time pojača inhibicija projekcijskog neurona), kad su aktivirani mehanoreceptori niskog praga (A α /A β -vlakna), smanjena je aktivnost projekcijskog sekundarnog neurona i time oslabljena/ublažena percepcija bolnih podražaja. To znači da aktivacijom mehanoreceptora (istodobno dok su aktivni nociceptori) možemo aktivirati inhibicijski interneuron i time smanjiti aktivnost projekcijskog neurona. U tom modelu, interneuron djeluje poput svojevrsnih vratiju za protok informacija; stoga je i riječ o teoriji nadziranog ulaza. Ta teorija uvela je novo shvaćanje, da *percepcija bolnih podražaja ovisi o razini aktivnosti i nocicepcijskih i ostalih kožnih aferentnih vlakana*. No, aktivnost segmentne neuronske mreže za prijenos osjeta boli također je podložna utjecaju silaznih putova iz moždanog debla.

Silazni putovi sustava endogene analgezije također mogu modulirati prijenos osjeta boli na razini spinalnog segmenta

I silazni putovi mogu modulirati prijenos osjeta boli. Primjerice, električna stimulacija periakveduktalne sive tvari mezencefalona (PAG) izaziva moćnu analgeziju, tako što snažno inhibira prijenos informacija kroz uzlazne osjetne putove za bol. Pritom ostaje očuvan osjet dodira, pritiska, vibracije, propriocepcije i temperature – selektivno je smanjen osjet boli. Taj učinak omogućuje **silazni sustav endogene analgezije**, sastavljen od tri glavne komponente:

- 1) Neurona smještenih u PAG (*substantia grisea centralis*) što ekscitiraju određene neurone retikularne formacije produljene moždine (a posebice serotoninske neurone rafe jezgara);
- 2) Silazni projekcijski putovi iz rafe jezgara, retikularne formacije i još nekih monoaminskih jezgara moždanog debla, što inhibiraju nocicepcijske neurone dorzalnog roga;
- 3) Lokalni neuronski krugovi dorzalnog roga uključeni u modulaciju prijenosa osjeta boli, što su pod nadzorom silaznih putova.

Silazne projekcije iz retikularne formacije (RF) i monoaminskih jezgara za kralježničnu moždinu polaze iz sva tri dijela RF: medijanog (*nuclei raphe* – rafespinalne projekcije), medijalnog (*tractus bulbospinalis* = *tractus reticulospinalis lateralis, pars dorsalis*) i lateralnog (ceruleospinalni put).

Silazne projekcije rafe jezgara polaze uglavnom iz tri kaudalne skupine (B1-B3) serotoninskih neurona u ventralnom tegmentumu produljene moždine i kaudalnom tegmentumu mosta. Te silazne projekcije (rafespinalni sustav) obilno inerviraju brojne strukture rombencefalona i kralježničnu moždinu. Rafespinalni aksoni silaze kroz površinski dio anterolateralnog snopa bijele tvari i završavaju poglavito u površinskim Rexedovim slojevima dorzalnog roga (ali i u području autonomnih neurona VII.

Rexedovog sloja, tj. zone intermedije i na interneuronima i motoneuronima VIII. i IX. Rexedovog sloja). Onaj dio rafespinalnih projekcija, koji je uključen u silaznu kontrolu prijenosa osjeta boli, je dorzalni rafespinalni put. Ti aksoni završavaju u I., II. i V. Rexedovom sloju svih spinalnih segmenata.

Dorzalna komponenta lateralnog retikulospinalnog puta (*tractus reticulospinalis lateralis* = *tractus bulbospinalis*) polazi iz ventralnog tegmentuma produljene moždine (skupine B1 i B2), ide kroz posterolateralni funikul cijelom duljinom kralježnične moždine i završava obostrano u VII-IX. Rexedovom sloju, a ipsilateralno u IV-VI. Rexedovom sloju. Dio te bulbospinalne projekcije, koji završi u IV-VII. sloju, sudjeluje u modulaciji prijenosa nocicepcijskih informacija. **Iz lateralne retikularne formacije mosta polazi silazni i ukriženi pontospinalni put**, što križa stranu u rostralnom dijelu mosta i potom kroz dorzolateralni funikul silazi kroz cijelu kralježničnu moždinu i završava u I., II. i lateralnom dijelu V. i VI. Rexedovog sloja. Nadalje, iz ventralnog dijela *locus coeruleus* i iz *nucleus subcoeruleus* (glavne noradrenalinske jezgre tegmentuma mosta) polaze ceruleospinalna vlakna što silaze kroz lateralni funikul i završavaju u dubokom dijelu dorzalnog roga (IV-VI. sloju), u intermedijalnoj zoni (VII. sloj) i u okružju središnjeg kanala (X. sloj).

Opijatni analgetici ne djeluju na nociceptore nego na centralne strukture silaznog sustava endogene analgezije

Najpoznatiji opijatni analgetik je **morfij** (aktivni sastojak opijuma). Neuroni PAG mezencefalona i RF produljene moždine imaju velik broj receptora za koje se veže morfij. Kako je morfij *biljni alkaloid* (iz maka), postavilo se sljedeće pitanje: postoje li neki endogeni spojevi na čije receptore zapravo djeluju morfij i srodni alkaloidi? Doista, mozak sadrži **endogene opioidne peptide**. Ti neuropeptidi su razvrstani u tri obitelji, jer ih sintetiziraju tri zasebna gena:

- 1) **Encefalini** (metionin-encefalin i leucin-encefalin), što nastaju ograničenom proteolizom proencefalina;
- 2) **Endorfini** (osobito β -endorfin), što nastaju ograničenom proteolizom proopiomelanokortina (POMC);
- 3) **Dinorfini**, što nastaju ograničenom proteolizom prodinorfina.

Sve tri vrste endogenih opijata (endogenih opioidnih peptida) djeluju analgetski, no encefalini i β -endorfin su moćniji analgetici od dinorfina. Ti spojevi djeluju preko tri glavne vrste opijatnih receptora: μ , δ i κ . Opijatni alkaloidi (npr. morfij) su moćni agonisti μ receptora, encefalini djeluju i na μ i na δ receptore, a dinorfin je agonist κ receptora. Sve tri vrste receptora su široko rasprostranjene po cijelom središnjem živčanom sustavu (što navodi na pomisao da ti neuropeptidi sudjeluju i u drugim fiziološkim funkcijama), a neurona što sintetiziraju encefalin i uz njih vezanih μ receptora ima posebno mnogo u PAG mezencefalona i u dorzalnom rogu (osobito u I. i II. Rexedovom sloju, gdje su smješteni inhibicijski encefalinski interneuroni – sl. 23-4A).

Silazni serotoninski i noradrenalinski putovi i lokalni encefalinski interneuroni i receptori u dorzalnom rogu usklađeno moduliraju prijenos nocicepcijskih informacija

Modulacija nocicepcijskih impulsa je složena i uključuje:

- a) presinaptičku inhibiciju primarnih aferentnih vlakana,

- b) postsinaptičku inhibiciju sekundarnih nocicepcijskih projekcijskih neurona dorzalnog roga i
- c) ekscitaciju i inhibiciju različitih vrsta interneurona dorzalnog roga.

I morfij i endogeni opijati potiču aktivnost serotoninskih i noradrenalinskih neurona moždanog debla, od kojih polaze rafespinalni i ceruleospinalni putovi. Opijati (preko μ receptora) koče aktivnost GABA interneurona koji inhibiraju rafespinalne i ceruleospinalne neurone, pa time disinhibiraju i neizravno potaknu aktivnost tih silaznih projekcija. Pored toga, opijati izravno mogu inhibirati nocicepcijske neurone dorzalnog roga kralježnične moždine. Silazni aksoni rafespinalnih i ceruleospinalnih neurona uspostavljaju sinapse na dendritima projekcijskih spinotalamičkih neurona i na dendritima inhibicijskih encefalinskih interneurona dorzalnog roga. Te silazne monoaminske projekcije potiskuju aktivnost spinotalamičkih neurona i *izravno* (tako što ih inhibiraju) i

neizravno (tako što ekscitiraju inhibicijske encefalinske interneurone što inhibiraju spinotalamičke neurone). Veliko mnoštvo interneurona koji sintetiziraju encefalin i dinorfin je smješteno u I. i II. Rexedovom sloju (gdje završavaju i A δ i C-vlakna). Nadalje, m receptori su smješteni i na završecima nocicepcijskih aferentnih aksona (kao presinaptički receptori) i na dendritima postsinaptičkih neurona. Dakle, opijati i opioidni peptidi djeluju s jedne strane tako što procesom **presinaptičke inhibicije** koče oslobađanje glutamata, tvari P i drugih neurotransmitera iz primarnih nocicepcijskih aferentnih vlakana u dorzalnog rogu, a s druge strane tako što procesom **postsinaptičke inhibicije** koče aktivnost sekundarnih projekcijskih spinotalamičkih neurona dorzalnog roga. Ukratko, i segmentni encefalinski interneuroni (teorija nadziranog ulaza) i silazni monoaminski putovi usklađeno i suptilno moduliraju prijenos osjeta boli na razini dorzalnog roga kralježnične moždine.

Tablica 23-1. Vrste i glavna svojstva termoreceptora i nociceptora.

Osjetni receptor	Brzina vođenja (m/sec)	Adaptacija	Svjesni osjet
hladno (A δ) vlakno	5 – 15	10 sekundi	hladnoća
toplo (C) vlakno	manje od 2	spora	toplina
mehanički nociceptor (A δ -vlakno)	4 – 40	brza	oštra, brza bol
polimodalni nociceptor (C-vlakno)	0,3 – 1,0	spora	tupa, spora bol
nociceptor dubokih tkiva (C-vlakno)	manje od 2	spora	duboka visceralna bol