

# NEUROPATSKA BOL U PASA I MAČAKA

---

Jug, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:935586>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -  
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
VETERINARSKI FAKULTET

HELENA JUG

NEUROPATSKA BOL U PASA I MAČAKA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

VETERINARSKI FAKULTET

KLINIKA ZA KIRURGIJU, ORTOPEDIJU I OFTALMOLOGIJU

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju Veterinarskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom mentora izv.prof..dr.sc. Ozrena Smoleca.

PREDSTOJNIK:

Prof. dr. sc. Boris Pirkić

MENTOR:

Izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec

ČLANOVI POVJERENSTVA ZA OBRANU DIPLOMSKOG RADA:

1. Izv. prof. dr. sc. Tomislav Babić
2. Doc. dr. sc. Marko Pećin
3. Izv. prof. dr. sc. Ozren Smolec
4. Doc. dr. sc. Andrija Musulin

## ZAHVALA

Dužnost mi je i zadovoljstvo zahvaliti se mentoru, izv. prof. dr. sc. Ozrenu Smolecu na ukazanom povjerenju i pomoći pri izradi ovog rada. Veliko hvala!

Od srca se zahvaljujem svojim roditeljima i bratu na silnoj podršci, beskompromisnom vjerovanju i ljubavi koja me gurala naprijed tokom studija. Bez vas ne bi bilo moguće!

Hvala baki i dedi na financijskoj pomoći tokom studija.

Marko, hvala što si mi bio podrška i hrabrio me!

Veliko hvala kolegama koji su postali prijatelji, obitelj i kumovi. Zadužili ste me na najbolji mogući način, doživotno!

## SADRŽAJ

1.UVOD.....	1
2.DEFINICIJA BOLI.....	2
2.1.KLASIFIKACIJA BOLI.....	3
2.2.PUT BOLI.....	4
3.DEFINICIJA NEUROPATSKE BOLI.....	5
3.1.KLASIFIKACIJA NEUROPATSKE BOLI.....	6
3.2.PATOFIZIOLOGIJA NEUROPATSKE BOLI.....	8
4.PROCJENA BOLI.....	12
5.KLINIČKI ZNAKOVI NEUROPATSKE BOLI.....	15
6.DIJAGNOSTIKA NEUROPATSKE BOLI.....	17
7.TERAPIJA NEUROPATSKE BOLI.....	19
8.ZAKLJUČAK.....	23
9.LITERATURA.....	24
10.SAŽETAK.....	32
11.ŽIVOTOPIS.....	34

## PRILOZI

Slika 1. Prikaz bolnog puta

Slika 2. NSO skala

Slika 3. JDS skala

Slika 4. VAS skala

Tablica 1. Terminologija Međunarodne udruge za istraživanje boli

Tablica 2. Najčešće bolesti i oštećenja neuropatske boli

Tablica 3. Klasifikacija neuropatske boli prema lokalizaciji glavne patologije

## POPIS KRATICA

AMPA :  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

A $\beta$  vlakana : Alfa- Beta živčana vlakna

ATP : Adenozin trifosfat

CM : Chiari-like Malformation

EFIC : The European Federation of IASP chapters

FDA : US Food and Drug Administration

GABA : Gaba-aminomaslačna kiselina

IASP : International Association for the Study of Pain

JDS : Jednostavna deskriptivna skala

NMDA : N-methyl-D-aspartate receptor

NO : Dušikov monoksid

NSO : Numerička skala ocenjivanja

SM : Syringomyelia

VAS : Vizualno analogna skala

## 1. UVOD

Definicija boli i bol kao takva, jedan su od svakodnevnih izazova u veterinarskoj medicini. Zadnjih desetljeća posebice, veterinarska struka daje na značaju očuvanju dobrobiti životinja i identifikaciji novih farmakoloških ciljeva u terapiji, a sve u cilju očuvanja i unaprijeđenja kvalitete života veterinarskih pacijenata. Međunarodna udruga za proučavanje boli (IASP) službenu definiciju boli iznosi : „Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano uz stvarnu ili moguću ozljedu tkiva ili opis u smislu te ozljede." Prema svim saznanjima veterinarske medicine do sada, za zaključiti je da životinje bol proživljavaju na gotovo isti način kao i ljudi pa se detaljnije razumijevanje fiziologije boli kod životinja kao potreba nameće samo. Kod klasifikacije boli pojavljuje se termin neuropatske boli koja nastaje zbog oštećenja središnjeg i/ili perifernog živčanog sustava. Neuropatska bol je kompleksan fenomen koji u životinja nije razjašnjen u potpunosti jer se kod životinja za razliku od ljudi nije moguće osloniti na procjenu boli osnovanu na temelju subjektivne procjene i doživljaja (MOORE, 2016.).

Dijagnosticiranje i liječenje neuropatske boli sve češće je slučaj u veterinarskoj medicini te je cilj ovog rada objediniti osnovne dostupne informacije o istoj kao doprinos u razumijevanju, procjenjivanju i vrednovanju iste.



## 2. DEFINICIJA BOLI

Kroz povijest, želju za definiranjem i tumačenjem pojma boli imaju razni znanstvenici i autori. Aristotel (384.pr.n.e.) bol definira kao emociju suprotnu veselju. U novije doba A. Schweizer (1875.-1965.) ustvrđuje da je bol gora od smrti, a G. Orwell govori kako ništa na svijetu nije gadno kao bol i pred njom nema junaka (KISELJAK i sur., 2000.). Bol je neugodno osjetilno ili emocionalno iskustvo nakon bolnog podražaja ili u očekivanju istog, koje pokreće obrambenu motoričku aktivnost. Životinje je pamte i uče izbjegavati, a može vrsno mijenjati specifične obrasce ponašanja (MATIČIĆ i VNUK, 2009.). Bol je zaštitni mehanizam, nužan za preživljavanje i opstanak koji aktivira refleksne reakcije kojima se uklanja bolni podražaj (GUYTON i HALL, 2006.). Krovna multidisciplinarna organizacija za izučavanje boli u Hrvatskoj je Hrvatsko društvo za liječenje boli, koja je ujedno član IASP i EFIC-a.

Tablica 1. Terminologija Međunarodne udruge za istraživanje boli

(<https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>)

Termin	Definicija
Bol	Neugodno senzorno i emocionalno iskustvo povezano s realnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva
Hiperalgzija	Povećana osjetljivost receptora za bol
Alodinja	Bol koju uzrokuje podražaj nespecifičan za bol
Prag za bol	Minimalan intenzitet negativnog podražaja koji se očituje kao bolan
Nociceptivni neuron	Neuron središnjeg ili perifernog somatosenzornog živčanog sustava koji kodira štetne podražaje
Analgezija	Izostanak boli kao odgovora na štetni podražaj koji inače izaziva bol
Neuritis	Upala živca

## 2.1. KLASIFIKACIJA BOLI

Bolni podražaj može se podijeliti prema duljini trajanja, mehanizmu nastanka, uzroku, lokalizaciji i općim uzrocima. Prema duljini trajanja bolni podražaj dijelimo na akutnu i kroničnu bol. Ovisno o mehanizmu nastanka na organsku i psihogenu bol, a prema uzroku na nocicepcijsku i neuropatsku bol. S obzirom na mjesto nastanka bol dijelimo na visceralnu i parijetalnu te prema uzroku na malignu i benignu (UGLEŠIĆ, 2019.)

Akutna bol je fiziološki odgovor na mehanički, kemijski ili temperaturni podražaj, a može biti izazvana ozljedom, akutnom bolešću ili nekim od kirurških postupaka te kratko traje.

Kronična bol je ona koja traje dugo, nakon završetka cijeljenja, čak i do 6 mjeseci (HARDT i sur., 2008.), a može se kategorizirati kao adaptacijska ili fiziološka i maladaptacijska ili patološka (ČULO, MOROVIĆ-VERGLES, 2016.).

Organska bol za uzrok ima oštećenje tkiva, dok kod psihogene boli nema oštećenja tkiva ili ga se ne može naći.

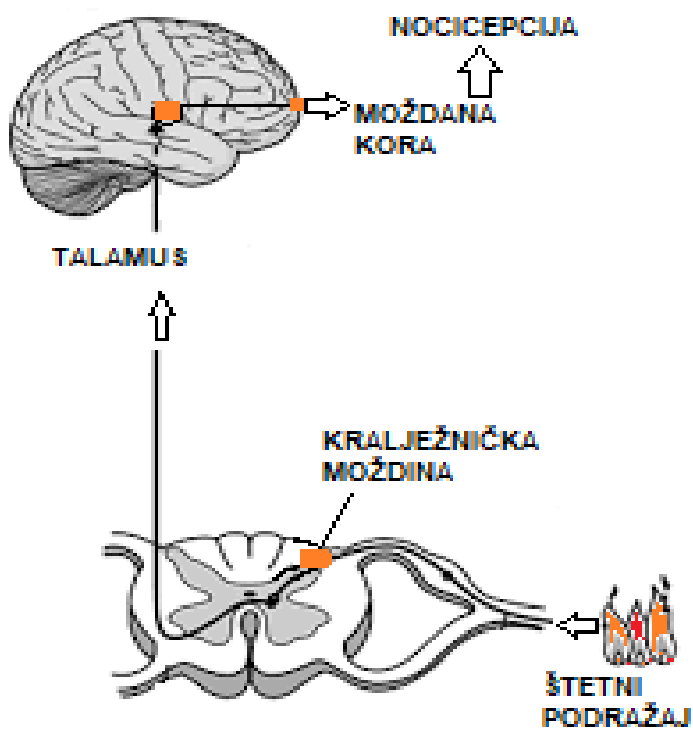
Nocicepcijska bol je posljedica podražaja receptora boli fizičkim podražajima, a razlikujemo somatsku od visceralne. Neuropatska bol je rezultat abnormalne aktivnosti neurona zbog bolesti, ozljede i bolesti i/ili ozljede somatosenzornog sustava, a IASP je 2007. godine karakterizira kao čestu popratnu pojavu kod mnogih bolesti i ozljeda središnjeg i perifernog živčanog sustava koja se često pojavljuje i u kombinaciji s nociceptivnom boli, naročito kod malignih bolesti. Kod ozljeda unutarnjih organa dolazi do pojave visceralne boli, dok parijetalna bol nastaje kao posljedica ozljede ovojnica unutarnjih organa. Maligna bol je posljedica maligne bolesti, a može se podijeliti na nociceptivnu, neuropatsku i inflamatornu bol (DOBRILA-DINTINJANA i sur., 2014.). Benigna bol je bezopasno stanje i posljedica prolazne bolesti koja ne ostavlja ozbiljne posljedice na organizam pacijenta.

## 2.2. PUT BOLI

Razvoj osjeta boli počinje bolnim podražajem na mjestu ozljede. Bolni podražaj od mjesta ozljede preko perifernih živaca i kralježnične moždine putuje do centra za bol u velikom mozgu, smještenom u talamusu. Bolni put se sastoji od podražaja (transdukcije), kondukcije, prijenosa (transmisije) i percepcije osjeta boli. Osveštavanje bolnog podražaja zbiva se u talamusu koji prenosi informaciju o bolnom podražaju u koru velikog mozga. Svjesni doživljaj boli nazivamo nocicepcijom, a put širenja bolnog podražaja bolnim putem (UGLEŠIĆ,2019).

Slika 1. Prikaz bolnog puta

(<https://hrcak.srce.hr/>)



### 3. DEFINICIJA NEUROPATSKE BOLI

Neuropatska bol uzrokovana je bolešću ili ozljedom središnjeg i/ili perifernog živčanog sustava i uključuje različita kronična stanja te pogađa i do 8% svijetske populacije (JENSEN i sur., 2011). Ova vrsta boli je rezultat abnormalne aktivnosti neurona zbog bolesti, disfunkcije ili ozljede. Nastaje kao izravna posljedica lezije ili kao popratna pojava mnogih bolesti i ozljeda središnjeg i perifernog živčanog sustava te se pojavljuje i u kombinaciji s nociceptivnom boli, naročito kod malignih bolesti. Najčešći primjeri neuropatske boli su bol uslijed ozljeda leđne moždine, postkirurška bol, bol nakon moždanog udara, postherpetična neuralgija, trigeminalna neuralgija i bolna dijabetička polineuropatija (TORRANCE i sur., 2006.). Pojava neuropatske boli nije uvijek nužno vezana uz oštećenje tkiva, već se pojavljuje i bez perifernog štetnog podražaja kao rezultat patoloških promjena različitih struktura (receptora, ionskih kanala), odgovornih za prijenos i obradu bolnog podražaja. Bol se javlja spontano, osobito u mirovanju, a doživljava kao pečenje, žarenje, sjevajuća ili oštra ubodna bol. Neuropatsku bol može se evocirati dodirrom (mehanička alodinija) ili promjenom temperature (termička alodinija). Bol uzrokuje poremetnje sna, tjeskobu i potištenost te smanjuje kvalitetu života pacijenta. U liječenju pacijenata s neuropatskom boli postoje dva cilja. Prvi cilj je postavljanje ispravne dijagnoze i liječenje osnovne bolesti. Drugi cilj je definiranje bolnog sindroma i provođenje simptomatskog liječenja boli (BARADA, 2014.). Neuropatska bol je žarećeg karaktera, paroksizmalna, probadajuća te poput strujnog udara. Teško se liječi, a djelomično olakšanje mogu pružiti neki antikonvulzivni lijekovi, triciklički antidepresivi, antiaritmici i lokalni anestetici. Ova vrsta boli reagira na opioide, ali u manjoj mjeri nego upalna bol (ATTAL N.,2011.).

### 3.1.KLASIFIKACIJA NEUROPATSKE BOLI

Neuropatska bol klasificira se kao periferna ili centralna, ovisno o lokalizaciji lezije ili bolesti (TORRANCE i sur.,2006.).

Tablica 2. Najčešće bolesti i oštećenja neuropatske boli

PERIFERNA NEUROPATSKA BOL	CENTRALNA NEUROPATSKA BOL
Bolna dijabetička polineuropatija	Bol nakon moždanog udara
Postherpetična neuralgija	Multipla skleroza
Trigeminalna neuralgija	Parkinsonova bolest
Paraneoplastične neuropatija	Bol nakon ozljede kralježničke moždine
Fantomska bol	Postkirurška bol
Posttraumatske neuralgije	/

Prema trajanju, neuropatsku bol dijelimo na akutnu (do mjesec dana), subakutnu (do 3 mjeseca) i kroničnu (duža od 3 mjeseca). Nažalost, ne može se točno, sa sigurnošću odgovoriti na pitanje kada akutna neuropatska bol postaje kronična (VOSCOPOULOS, LEMA, 2010.). Procjenjuje se da oko 35 % pacijenata s kroničnim bolnim sindromima pati od neuropatske boli (BOUHASSIRA i sur., 2008.). Kod neuropatske boli, govorimo o mononeuropatiji kada je zahvaćen jedan živac, višestrukoj mononeuropatiji kada je zahvaćeno više živaca u različitim područjima i polineuropatiji kada su simptomi difuzni i bilateralni (PERSOLI-GUDELJ, 2016.). Prema mehanizmu nastanka razlikujemo tri skupine neuropatske boli: deafferencijacijska bol, periferna neuropatska bol i bol koja podražava simpatičku aktivnost. Promatrajući klinička stanja, neuropatsku bol možemo kategorizirati na razini anatomije (periferna i centralna) i etiologije (degenerativna, traumatska, infekciozna, metabolička, toksična) (GILRON i sur., 2013.). Simptome neuropatske boli dijelimo na „pozitivne“ i „negativne“. „Pozitivni“ simptomi neuropatske boli su „spontani“ (nezavisni o

podražaju) i „evocirani“ (zavisni o podražaju) kao npr. parestezija (GILRON i sur., 2006.). „Negativni“ simptomi koju se mogu promatrati su otupljenost, slabost i gubitak dubokih tetivnih refleksa u području oštećenog živca (GILRON i sur., 2011.). Evocirana, podražajno zavisna bol uključuje alodiniju koja se definira kao bol uzrokovana podražajem koji inače ne izaziva bol i hiperalgeziju koju karakterizira povećanje osjetljivosti receptora za bol. Alodinija i hiperalgezija su senzorne abnormalnosti koje često nisu prepoznate kao takve, pa je točno postavljanje dijagnoze od izrazite važnosti za daljnji tok liječenja neuropatske boli. Kroz razne studije, dokazano je da neuropatska bol ima izrazit učinak na kvalitetu života pacijenata te se povezuje s depresijom, poremećajima spavanja i oštećenjima tjelesnih funkcija (ATLAS i sur.,1996.; COPLAN i sur.,2004.; SCHMADER i sur.,2002.).

### 3.2. PATOFIZIOLOGIJA NEUROPATSKE BOLI

Patofiziologija neuropatske boli očituje se promjenama na periferiji, spinalnoj i supraspinalnoj razini živčanog sustava. Na mjestu lezije dolazi do upalnog odgovora i lučenja medijatora upale. Luče se serotonin, ATP, NO, prostaglandin, citokin, dolazi do acidoze i infiltracije stanicama imunskog sustava. Upalni medijatori potiču pojačanje boli izravnim ili neizravnim putem.

Do periferne senzitivacije dolazi tako što se prag podražaja nociceptora pod utjecajem neuropeptida smanji. Oštećena vlakna na mjestu lezije ektopičnim izbijanjem uzrokuju akcijske potencijale, a oni se šire do perifernih živčanih završetaka, uzrokuju otpuštanje neuropeptida, a kao posljedica javlja se neurogena upala i senzitivacija nociceptora. Kod periferne senzitivacije karakteristična je pojava hiperalgezije te mehaničke ili termalne alodinije (BARON i sur., 2010.).

Ektopična neuronska izbijanja kao osnovu imaju patološku podražljivost natrijskih kanala koji se nalaze u membrani živčanih stanica. U oštećenim vlaknima očituju se promjene koje dovode do povećanog broja natrijskih kanala. Novonastali kanali su jako podražljivi, pa se akcijski potencijal može stvoriti i spontano, nevezano uz odgovarajući fiziološki podražaj ili putem podražaja koji normalno ne bi izazvao znatne promjene potencijala stanične membrane. Mišljenje je, da ektopična izbijanja predstavljaju dominantan patofiziološki mehanizam u sklopu simptoma neuropatske boli čiji je doživljaj paroksizmalan te se opisuje kao bol slična električnom udaru. Ektopična izbijanja siguran su dokaz kod oštećenja perifernih živaca, te se smatra da su važan mehanizam kod boli i promjena u središnjem živčanom sustavu (MATZNER i DEVOR, 1994.).

Patološka reorganizacija i centralna senzitivacija nastaju zbog patoloških promjena u stražnjim rogovima leđne moždine te središnjem živčanom sustavu. Centralna senzitivacija nastaje olakšanim prijenosom nociceptivnih impulsa ili njihove spontane pojave. To uzrokuje postsinaptičke učinke na nociceptivne neurone drugog reda, kao što je povećana ekspresija napona natrijevih kanala i promjene u AMPA i NMDA receptora. Te promjene omogućuju mehanoosjetljivim vlaknima aberantnu aktivaciju nociceptivnih neurona drugog reda. Potencijalna posljedica je da normalno neškodljivi taktilni podražaji poput laganog dodira može uzrokovati bol (HAINS i sur., 2004.; ULTENIUS i sur., 2006.).

Nakon periferne ozljede živca zbog hiperaktivnosti nociceptora dolazi do promjena u kralježničnoj moždini. Sentizacija se očituje kao brza ili odgođena.

Brza senzitivizacija odvija se nakon bolne stimulacije te dolazi do lučenja neuropeptida i glutamata iz središnjih aksona primarnih aferentnih neurona u dorzalnog rogu. Neuron drugog reda u dorzalnog rogu, postsinaptički abnormalno eksprimira natrij kanale, a presinaptički se smanjuje prag podražljivosti za otpuštanje glutamata i neuropeptida (HAINS i WAXMAN, 2007.). Glutamat ekscitacijski učinak ostvaruje se preko postsinaptičkih NMDA receptora (može se vezati i presinaptički) te se posljedično dodatno luče neurotransmiteri u središnje sinapse. Glicin sudjeluje kao modulator agonističkog učinka glutamata na NMDA receptor. Centralna senzitivizacija se održava tako što se povećava koncentracija glutamata i aspartata u sinaptičkoj pukotini posljedično aktivacijom NMDA. Indirektno povećanje broja i podražljivosti NMDA receptora preko kalcijevih iona, SP-a i kinina koji postsinaptički aktiviraju protein kinaze A i C, rezultira fosforilacijom samih receptora (COULL i sur., 2003.). Posljedično dolazi i do stvaranja dušikova oksida (NO). Difuzijom kroz membranu u presinaptičku stanicu, NO aktivira kaskadu NO-cGMP (ciklički gvanozin monofosfat), što za posljedicu ima povećano lučenje ekscitacijskih aminokiselina i SP-a u središnje sinapse. Redukcijom inhibicijskih mehanizama zbog gubitka inhibicijskih interneurona i smanjenjem sinteze inhibicijskih neurotransmitera GABA-e i glicina u dorzalnog rogu, dolazi do središnje dezinhibicije. Posljedično, GABA svoje inhibicijsko djelovanje mijenja u ekscitacijsko te tako pojačava centralnu senzitivizaciju (BACH-ROJECKY, 2006.; COULL i sur., 2003.).

Odgođena senzitivizacija nastaje uslijed transkripcijskih promjena u neuronima dorzalnog roga. Aktivacijom i oslobađanjem transkripcijskih faktora (npr. citokina iz glija stanica) povećava se ekspresija gena za c-fos i ciklooksigenazu 2 (COX2). Ekspresija gena za neurokinin, različite receptore i prodinorfin, raste. Povećanjem sinteze prostaglandina i njihovim djelovanjem pre i post-sinaptički dolazi do redukcije inhibicijskog djelovanja i povećanja ekscitacijskog djelovanja. Aktivacijom kinaza koje su aktivirane mitogenom (MAP kinaza) povećava se bolna transmisija, a uključene su i u transkripcijske promjene (JI i WOOLF, 2001.). Nastupa anatomski reorganizacija vlakana malog i velikog promjera. Ozljedom perifernog živca, šire se A $\beta$  vlakana velikog promjera iz dubljih lamina u lamini II u prvom tjednu nakon ozljede. Bez obzira na regeneraciju perifernih neurona, promjene organizacije vlakana velikog promjera su postojane pa tako neuroni drugog reda kralježničke moždine, koji inače primaju signale jačeg podržaja, primaju signale niskog podržaja i bilježe ih kao bolne (WOOLF i sur., 1999.). Ovim fenomenom se objašnjava alodinija. Ponavljana



stimulacija C vlakana pospješuje transmisiju kroz stražnje robove leđne moždine („wind up“ fenomen), što uzrokuje produženo oslobađanje glutamata, povećanu osjetljivost NMDA receptora i smanjen prag odgovora sekundarnih neurona (BACH-ROJECKY, 2006.). Smatra se da bi ovaj fenomen mogao biti uzrok hiperalgezije.

Brojnost glija stanica prema neuronima je mnogo veća, radi se o omjeru 10:1, a također ih se smatra funkcionalnim i strukturnim stanicama živčanog sustava. Imaju ulogu u održavanju homeostaze i zaštite neurona. Brojna istraživanja su pokazala da hiperalgezija i alodinija uzrokuju aktivaciju glija stanica. Produkti lučenja glija stanica (npr. citokina), izravno doprinose patofiziologiji neuropatske boli. Jednu od glavnih uloga u neuropatskoj boli imaju i mikroglia stanice. Mikroglia stanice su specijalizirani makrofagi koji imaju mogućnost fagocitoze, nalaze se u svim dijelovima mozga i kralježnične moždine te čine 5-10% ukupnih glija stanica. Narušavanjem homeostaze dolazi do njihove aktivacije, promjena u morfologiji, genskoj ekspresiji, funkciji i broju. Aktivacija mikroglia stanica posredovana je različitim putevima koji uključuju citokine, kemokine, faktore rasta i razne druge neuromodule. Neuromodulatori imaju aktivacijsko ili inhibicijsko djelovanje, a njihova aktivacija je reverzibilan proces. Mikroglia stanice, uz to što fagocitiraju oštećene stanice, otpuštaju različite medijatore, koji mogu promijeniti funkciju neurona (GUO i sur., 2014.).

Descendentna dezinhibicija očituje se kao nedostatna endogena inhibicija nociceptivnog prijenosa ili njegovo patološko pojačanje. Descendentni sustav kontrole boli djeluje na razini stražnjih rogova kralježnične moždine putem serotoninergičkog i noradrenergičkog prijenosa zajedno s GABA-ergičkim i opioidnim interneuronima (TERMAN, 2001). Na svaki navedeni neurotransmiter može se farmakološki utjecati tako da se potencira njegov fiziološki učinak što u teoriji čini osnovu za terapiju neuropatske boli.

U želji za što boljim razumijevanjem mehanizama neuropatske boli razvijeni su eksperimentalni modeli neuropatske boli u životinja. Jedan od najstarijih modela neuropatske boli je eksperimentalni model anestezije za bol ili aksotomiju proveden na miševima i štakorima. Uslijed razdvajanja dorzalnog korijena središnjeg dorzalnog ganglija te potpunim presjekom bedrenih i safenskih živaca, stražnji udovi životinje gube senzornu komponentu osjeta u sklopu motornih živaca. Posljedično transekciji, neke životinje razvijaju automutilirajuće ponašanje poput napadanja denerviranih udova i griženje, što se povezuje s fantomskom boli kod ljudi (KIM i CHUNG, 1992.).

Tablica 3. Klasifikacija neuropatske boli prema lokalizaciji glavne patologije

(<https://www.mayoclinicproceedings.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl1&pii=S0025-6196%2815%2900105-6>)

PATOLOGIJA	PERIFERNI ŽIVČANI SUSTAV	KRALJEŽNIČNA MOŽDINA	MOZAK
Toksin	Neuropatija kao posljedica kemoterapeutika	/	/
Genetika	Neuropatija vlakana	Siringomijelija	Siringobulbija
Metabolizam	Bolna dijabetička neuropatija	B12 mijelopatija	/
Trauma	Ozljeda živca	Ozljeda kralježnice	Lezije na kralježničnoj moždini uzrokovane multiplom sklerozom
Vaskularni sustav	Vaskularna neuropatija	Infarkt kralježnične moždine	Moždani udar
Neoplazma	Tumor kompresijska neuropatija	Tumorska kompresija	Tumorska kompresija
Imunosni sustav	Guillain-Barre sindrom	Multipla skleroza	Multipla skleroza
Infekcija	HIV, Borelioza	Zarazni mijelitis	Encefalitis

#### 4. PROCJENA BOLI

Za identifikaciju boli kod životinja koriste se alati za procjenu boli kao što su sustavi bodovanja i algeometri koji za cilj imaju omogućiti učinkovitu strategiju upravljanja boli. U sklopu istraživanja postoperativnog analgetskog učinka morfina, buprenorfina i pentazocina kod pasa nakon ortopedске operacije, Taylor i Houlton 1984. godine, koriste numeričku skalu ocjenjivanja (NSO) i jednostavnu deskriptivnu skalu (JDS) kako bi bolje približili termin procjene boli (TAYLOR i HOULTON, 1984.). Nolan i Reid (1993.) koriste vizualno-analognu skalu (VAS) u usporedbi postoperativnog analgetskog učinka među lijekovima u pasa . Skale NSO, JDS i VAS koriste se za procjenu bolnog odgovora (ponašanja) s obzirom na intenzitet boli.

Specifičnije ljestvice boli kategoriziraju vrstu i tip boli, a jedna od njih je Melbournova skala boli (MELBOURNE PAIN SCALE) koja služi za procjenu postoperativne boli u pasa te skala kompozitne boli GKSB (Glasgow kompozitna ljestvica za procjenu akutne boli u psa) koja se temelji na promatranju ponašanja i bodovanju istog. Skala boli sveučilišta u Coloradu namijenjena je psima i mačkama, a prednost joj je minimalna potreba interpretacije dok se kao nedostatak ističe nemogućnost validacije ljestvice kroz klinička ispitivanja. Primjenjuje se za prosuđivanje akutne boli.

Slika 2. NSO skala

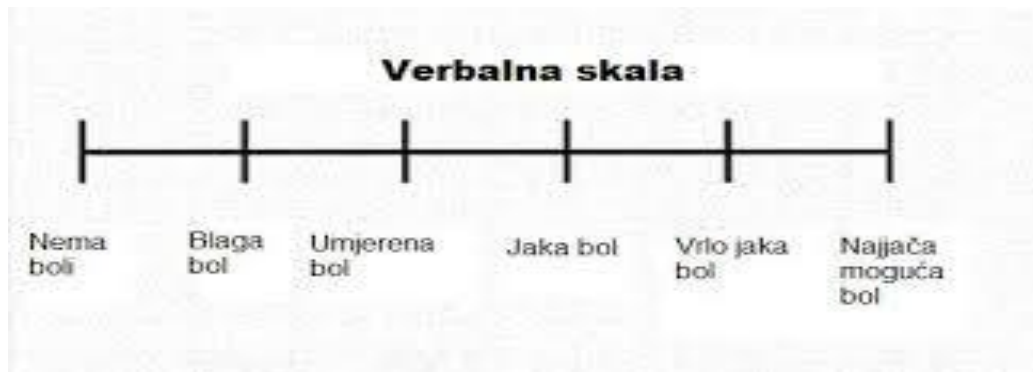
[https://www.google.com/search?q=numeri%C4%8Dka+skala+boli&tbm=isch&rlz=1C1PRFI\\_enHR921HR921&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwiW8tvR4s3uAhWGGROKHQIBBF8QrNwCKAF6BQgBEMyB&biw=2527&bih=1306#imgsrc=JiQDOCG\\_5L3hHM&imgdii=DKm61ZTIhwmkvM](https://www.google.com/search?q=numeri%C4%8Dka+skala+boli&tbm=isch&rlz=1C1PRFI_enHR921HR921&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwiW8tvR4s3uAhWGGROKHQIBBF8QrNwCKAF6BQgBEMyB&biw=2527&bih=1306#imgsrc=JiQDOCG_5L3hHM&imgdii=DKm61ZTIhwmkvM)



NSO skala je u sklopu ispitivanja na životinjama numerirana od 4 do 10 bodova, a krajnje točke su ekstremni intenziteta boli.

Slika 3. JDS skala

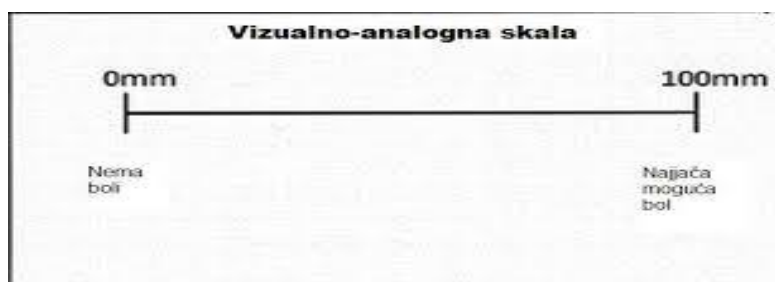
([https://www.google.com/search?q=numeri%C4%8Dka+skala+boli&tbm=isch&rlz=1C1PRFI\\_enHR921HR921&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwiW8tvR4s3uAhWGGRQKHQIBBF8QrNwCKAF6BQgBEMYB&biw=2527&bih=1306#imgrc=AF2fVmfJaFqRmM&imgdii=8MqNKaCcLhJyZM](https://www.google.com/search?q=numeri%C4%8Dka+skala+boli&tbm=isch&rlz=1C1PRFI_enHR921HR921&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwiW8tvR4s3uAhWGGRQKHQIBBF8QrNwCKAF6BQgBEMYB&biw=2527&bih=1306#imgrc=AF2fVmfJaFqRmM&imgdii=8MqNKaCcLhJyZM))



JDS skala je u sklopu ispitivanja na životinjama podijeljena na tri ili pet referentnih točaka koje su povezane s karakterističnim ponašanjem, a koje služe kao bodovi za procjenu boli životinje te se najčešće opisuju bez boli, blaga bol, umjerena bol ili jaka bol (HANSEN, 2003).

Slika 4. VAS skala

([https://www.google.com/search?q=numeri%C4%8Dka+skala+boli&tbm=isch&rlz=1C1PRFI\\_enHR921HR921&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwiW8tvR4s3uAhWGGRQKHQIBBF8QrNwCKAF6BQgBEMYB&biw=2527&bih=1306#imgrc=DKm61ZTlhwmkvM&imgdii=AF2fVmfJaFqRmM](https://www.google.com/search?q=numeri%C4%8Dka+skala+boli&tbm=isch&rlz=1C1PRFI_enHR921HR921&hl=hr&sa=X&ved=2ahUKEwiW8tvR4s3uAhWGGRQKHQIBBF8QrNwCKAF6BQgBEMYB&biw=2527&bih=1306#imgrc=DKm61ZTlhwmkvM&imgdii=AF2fVmfJaFqRmM))



VAS skala je instrument kojim se za mjerenje boli koristi linija od sto milimetara koja pritom na nultom milimetru označava da bol ne postoji, a na stotom milimetru bol karakterizira kao najgoru moguću. Osoba koja procjenjuje bol crticom označava na liniji svoju percepciju boli životinje temeljenu na ponašanju životinje.

Jedna od metoda procjene neuropatske boli je kvantitativno senzorno ispitivanje (QST). Ispitivanje se izvodi na način da se mehaničkim pritiskom u određenim količinama, djeluje na dorzalnu površinu šape dok je pacijent u bočnom ležećem položaju, a cilj je zabilježiti odgovor u ponašanju koji ukazuje na svjesnu percepciju podražaja. Pritisak potreban za postizanje ovog odgovora bilježi se kao "ST" za pacijenta. Korištenjem ove tehnike hiperesteziya se očituje kao smanjena ST. Ova tehnika može biti korisna u dijagnosticiranju neuropatske boli u pasa i praćenju odgovora na terapije, međutim na nju može utjecati tehnika izvoditelja i emocionalno stanje pacijenta, što ukazuje na to da je potreban daljnji rad na usavršavanju ove tehnike kako bi se ona mogla usvojiti u rutinskoj kliničkoj uporabi (COLEMAN i sur., 2014.). Preporuka je da se prije izvođenja QST metode procjene boli pacijentu omogući deset do petnaest minuta vremena za aklimatizaciju u prostoru bez buke i drugih distrakcija (MOORE i sur., 2013.).

## 5. KLINIČKI ZNAKOVI NEUROPATSKE BOLI

Uz neuropatsku bol veže se velik broj senzornih simptoma. Za osjet boli svojstveno je da uslijed ponovljenih i učestalih podraživanja nociceptora dolazi do pojačanja osjeta te dugotrajnim podraživanjem nociceptora bol prelazi iz akutne u kroničnu. Neuropatska bol je spontana jer bolni simptomi nisu izazvani podražajem, a pacijenti je doživljavaju poput uboda igle, sijevasuće boli, žarenja ili udara struje te je evocirana. Evocirana bol uključuje mehaničku preosjetljivost (mehanička alodiniija) i preosjetljivost na vrućinu i hladnoću (termička alodiniija). Važno dijagnostičko obilježje je područje abnormalnog osjeta koje je prisutno gotovo uvijek te pacijentovo najjače reagiranje na bol (kao najjaču bol) u području senzornog deficita. Stoga su alodiniija i hiperalgezija važni klinički znakovi (BENNETT, 2001.).

Alodiniija je bolna reakcija na nenociceptivni, neškodljivi podražaj pri kojem i nježan dodir može uzrokovati snažnu bol, a dijelimo je na mehaničku i termičku. Mehanizam nastanka se sastoji od aktivacije A $\beta$  vlakana, središnje senzitivacije, reorganizacije neurona u dorzalnom rogu, promjene u ekspresiji različitih medijatora i njihovih receptora i dr. (BACH-ROJECKY, 2006.). Hiperalgezija je izuzetno povećanje bolne osjetljivosti na bolni podražaj. Nastaje na mjestu ozljede živca te je klasificiramo kao primarnu ili sekundarnu kada nastaje na mjestu nevezanom uz ozljedu. Primarnu hiperalgeziiju izazivaju mehanički, termički i kemijski podražaji, a može biti posljedica ozljede tkiva, dugotrajnih bolnih podržaja ili upalnih medijatora. Mehanizam nastanka vezan je uz promjene fizioloških i farmakoloških svojstava perifernih C i A $\delta$  vlakana. Sekundarna hiperalgezija izazvana je mehaničkim podražajem, a mogu je uzrokovati i ozljeda tkiva ili živca. Mehanizam nastanka objašnjen je povećanjem podražljivosti središnjih neurona, a djelomično je neovisna o ulazu impulsa preko C i A $\delta$  vlakna s periferije (BACH-ROJECKY, 2006.).

Sumacija je jedno od evociranih svojstava neuropatske boli, a riječ je o postupnoj progresiji boli uslijed ponavljanja stimulacije uz lagano škodljivi podražaj, npr. bockanje. Ovi simptomi i znakovi nisu definitivni pokazatelji neuropatske boli, no u njihovoj je prisutnosti ta dijagnoza vjerojatna (BARADA, 2014.).

Intenzitet i učestalost neuropatske boli izraženiji je u mirovanju, remeti san pacijenta, umanjuje radnu energiju i utječe na kvalitetu života. Uz kroničnu neuropatsku bol, zbog patnje pacijenta javlja se reaktivna tjeskoba i depresija. Klinička ekspresija oštećenja živaca može biti slična ili ista kod različitih bolesti, ali isto tako određena bolest može imati više

različnih jasno definiranih neuropatskih oštećenja, a to ovisi o proširenosti, intenzitetu, naravi i trajanju neuralne lezije (BARADA, 2014.).

## 6. DIJAGNOSTIKA NEUROPATSKE BOLI

Dijagnostika neuropatske boli prvenstveno se temelji na opsežnoj anamnezi i fizikalnom pregledu te su često korisna i druga posebna ispitivanja. Klinička procjena trebala bi biti usredotočena na isključivanje svih stanja koja se mogu liječiti (npr. kompresija leđne moždine uslijed neoplazme), čime se lakše postavlja dijagnoza neuropatske boli, uzevši u obzir kliničke simptome poput nesаницe i autonomne neuropatije koji mogu pomoći u individualizaciji liječenja. Kao i kod ostalih stanja kronične boli, sumnja na neuropatsku bol uvijek treba uključivati procjenu mjesta boli, kvalitete, intenziteta i vremenskih varijacija, funkcionalnog utjecaja na raspoloženje, san i druge svakodnevne aktivnosti te odgovore na prethodno pokušane tretmane (BACKONJA i GALER, 1998.; HANSSON i HAANPAA, 2007.; BARON i TOLLE, 2008.).

Klinički neurofiziološki pregledi su vitalni alati za procjenu u postavljanje dijagnoze neuropatske boli pri ozljedi perifernih živaca (TRUINI i sur., 2013.). Međutim, klinička neurofiziologija ispituje velika vlakna, ali općenito nije odviše korisna u određivanju mogućeg sudjelovanja malih živčanih vlakana u neuropatskim bolnim stanjima. Brojni se drugi testovi mogu provesti kod pacijenata suspektnih na neuropatiju malih vlakana. Osim kliničkog i elektrofiziološkog pregleda, ostale procjene uključuju i strukturne testove poput biopsije kože, biopsije suralnog živca i strukturne slikovne testove većih živaca. „Punch“ biopsija kože promjera dva do tri milimetara brza je i minimalno invazivna tehnika s velikim dijagnostičkim doprinosom, a danas je uobičajeni postupak kod pacijenata za koje se sumnja da boluju od neuropatije malih vlakana (DEVIGILI i sur., 2008.; CRUCCU i sur., 2010.; KARLSSON i sur., 2013.; LAURIA i sur., 2010.; LAURIA i sur., 2012.; MALIK, 2014.). Prednost biopsije kože je što se s vremenom može ponoviti i omogućiti kliničaru da kvantitativno prati tijek bolesti, a može i otkriti promjene na malim živčanim vlaknima što uobičajeni neurološki pregled ne omogućava. Slična i potpuno neinvazivna tehnika je konfokalna mikroskopija rožnice u kojoj se kvantificiraju mala živčana vlakna rožnice, poznatija kao Malikova tehnika (MALIK, 2014.; PETROPOULOS i sur., 2014.).

Funkcionalni testovi osim kvantitativnog senzornog ispitivanja uključuju i test sudomotorne funkcije, kontaktni test potencijala evociran toplinom (CHEP), test potencijala evociran laserom (LEPs) te kvantitativna mjerenja refleksije aksona. Najčešće korišten test je kvantitativni test refleksije sudomotornog aksona (QSART) (THAISETTHAWATKUL i sur., 2013.). Test mjeri temperaturu kože u mirovanju, količinu znojenja u mirovanju i količinu znojenja nakon stimulacije iontoforezom. QSART se može koristiti kao dijagnostički alat za



neuropatiju malih vlakana. Tako osmišljen, objektivan „test znojenja“ pokazao je sposobnost otkrivanja i kvantificiranja ranih promjena sudomotornih živaca kvantificiranjem redukcije znojenja koja nastaje djelomičnom denervacijom pojedinih znojnih žlijezda (PROVITERA i sur., 2010.). Potencijali kontaktnih grijača koriste kontaktnu toplinsku stimulaciju i na taj način stimuliraju veći broj nociceptora u koži, dok se u LEP testu koriste visokoenergetski laseri za selektivnu aktivaciju pojedinačnih nociceptora. Unatoč tome ne postoji jasna korelacija između LEP-a i strukturnih promjena poput gustoće intraepidermalnih živčanih vlakana, koja bi ukazivala na to da gubitak živčanih vlakana nije nužno povezan s gubitkom funkcije preostalih živčanih vlakana.

Nedostatak ovakvih testova je što uglavnom ukazuju na gubitak živčanih vlakana ali ne i na funkciju preostalih živčanih vlakana koja mogu biti očuvana (intaktna), oštećena ili hiperaktivna (GILRON i sur., 2015.).

## 7. TERAPIJA NEUROPATSKE BOLI

Upravljanje neuropatskom boli u veterini može se uspostaviti terapijom lijekovima, iza kojih postoje argumentirana istraživanja i dapače takva terapija je zagovorna te se kao drugi pristup biraju metode koje se smatraju potpornom terapijom, one koje ne uključuju farmakološke pripravke. Preporuka za liječenje farmakološkim pripravcima su antikonvulzivi, antidepresivi, opioidi i sve češće kanabinoidi, dok se kao potporna terapija preporučuju akupunktura, medicinska masaža, toplo-hladne „šok“ terapije, terapije udarnim valom i prilagođena dijetalna prehrana uz korištenje suplemenata (METHES i sur., 2014). Kod pacijenata kojima farmakološka terapija ne pomaže na odgovarajuć način u potpunosti, a neuropatska bol je sveprisutna, takvu neuropatsku bol nazivamo refraktornom te je preporuka farmakološke pripravke kombinirati s tehnikama kao što su injekcije „blokade“ živaca, stimulacijama kralježničke moždine ili neurološkim operacijama (HANSSON i sur., 2009.).

### 7. 1. ANTIKONVULZIVI

#### 7. 1. 1. GABAPENTIN

Gabapentin se prvotno koristio kao antikonvulzivni lijek, ali je naknadno utvrđeno da ima blagotvorne učinke za liječenje neuropatske boli (CRAWFORD i sur.,1987.; ROSNER i sur., 1996.). Trenutno je odobren od strane FDA za upotrebu kod postherpetične neuralgije. Gabapentin je strukturni analog GABA-e. Inhibicijom smanjuje središnju senzibilizaciju presinaptičkih kalcijevih kanala u dorzalnom rogu kralježnične moždine. Također je djelotvoran u blokadi natrijevih kanala i smanjenju ektopične aktivnosti živaca (GUY i sur., 2013.). Trenutačni dokazi o gabapentinu kao analgetskom lijeku kod pasa su dvojbeni. Nekoliko studija ispitalo je učinkovitost gabapentina kao pomoćnog analgetika nakon kirurških zahvata poput amputacije prednjih udova, mastektomije i hemilaminektomije (WAGNER i sur., 2010.; AGHIGHI i sur.,2012.; CROCIOLLI i sur.,2015.). Wagner i sur. (2010.) nisu pronašli razliku između korištenja gabapentina i placeba, koja bi ukazivala na potrebu za postoperativnim smanjenjem opioida kada se doziraju u količini 10 mg/kg u intervalima od po 12 sati u pacijenata podvrgnutim amputaciji prednjih udova. Aghighi i sur. nisu pronašli razliku u usporedbi korištenja gabapentina i placeba u liječenju postoperativne boli nakon ekstruzije intervertebralnog diska. Crociolli i sur. utvrdili su da se primjenom gabapentina u dozi od 10 mg/kg neposredno prije operativnog zahvata te u intervalima od po 12 sati tijekom 3 dana nakon mastektomije značajno smanjuje postoperativna potreba za

opioidima. Iako sva tri istraživanja u kojima se koristi doziranje u vremenskim intervalima od po 12 h daju različite rezultate, sva tri istraživanja uklapaju se u prethodne farmakokinetičke studije koje sugeriraju da je odgovarajuće doziranje 10–20 mg/kg svakih 8 h u pasa (RADULOVIĆ i sur., 1995.; KUKANICH i COHEN, 2011.). Djelovanje gabapentina je procijenjeno kao uputno za primjenu pri akutnim ozljedama u sva tri istraživanja. Nedavna istraživanja su uspoređivala gabapentin s topiramatom kao dodatak karprofenu u liječenju malformacija nalik Chiariju (CM) i siringomijelije (SM) (PLESSAS i sur., 2015.). Ova studija je izvijestila da nema poboljšanja u rezultatu boli koji se dodjeljuje putem vizualne analogne skale, ali je primjećeno poboljšanje kvalitete života pasa koji primaju gabapentin.

## 7. 1. 2. PREGABALIN

Pregabalin je strukturno sličan gabapentinu, ali ima veću sposobnost oralne bioraspoloživosti i duže vrijeme djelovanja, odnosno vrijeme koje je potrebno da se razina koncentracije lijeka u plazmi smanji za 50 % (KUKANICH, 2013.). Farmakokinetičko ispitivanje provedeno na zdravim psima, dokazalo je da se u jednoj dozi od 4 mg/kg postiže terapijski učinak. Usporedba je rađena s obzirom na rezultate istraživanja učinka kod ljudi (SALAZAR i sur., 2009.). Visoka cijena pregabalina često sprječava njegovu upotrebu kao prvi lijek izbora za veterinarske pacijente.

## 7. 2. ANTIDEPRESIVI

### 7. 2. 1. TRICIKLIČNI ANTIDEPRESIVI (TCA)

(Amitriptilin, nortriptilin)

Učinci neuromodulatornih lijekova kao što je skupina TCA, u upravljanju neuropatske boli, razlikuju se od antidepresivnih učinaka. TCA, uključujući amitriptilin, smatraju se prvom linijom terapije za neuropatsku bol kod ljudi, s dokazanom djelotvornošću kod bolesti kao što su postherpetična neuralgija, stanja nakon moždanog udara i kronična križobolja (DHARMSHAKTU i sur., 2012.). TCA postižu analgetski učinak na nekoliko načina, uključujući inhibiciju ponovnog unosa serotonina i norepinefrina, antagonizam prema naboju natrijevih kanala i NMDA receptorima. Opisano je liječenje neuropatske boli primjenom amitriptilina samostalno ili uz druge analgetike kod pasa, na malom uzorku, a rezultati su opisani kao različiti (CASHMORE i sur., 2009.). Farmakokinetičko istraživanje amitriptilina

na psima iz 2009.g. sugerira doziranje od 3-4 mg/kg svakih 12 h kojim se postiže željena terapijska koncentracija lijeka (KUKES i sur., 2009.).

### 7. 3. *OPIOIDI*

(Morfij, oksikodon, tramadol)

Istraživanja također pokazuju da uporaba opioida u nekih pacijenata može doprinijeti stanju koje se naziva opioidno inducirana hiperalgezija (LAVAND'HOMME i THIENPONT, 2015.). Opioidno induciranu hiperalgeziyu karakterizira stanje pojačanog osjećaja boli, smanjeni prag boli i smanjenje tolerancije na bol. Veće ocjene boli karakteristična su pojava uz povećanje doze opioida. Mehanizam takvih nuspojava nije potpuno razjašnjen, ali se vjeruje da opioidni učinci imaju utjecaj na NMDA i  $\mu$  receptore (RODRIGUEZ-MUNOZ i sur., 2012.). Lijekovi koji se smatraju snažnim opioidnim agonistima, kao što su oksikodon i morfij, pokazuju umjerenu učinkovitost u liječenju neuropatske boli (ZYWIEL i sur., 2011.). Također mogu uzrokovati značajne nuspojave kao što su konstipacija i gastrointestinalne smetnje prilikom dugotrajne upotrebe. Tramadol se smatra slabim opioidnim agonistom, a ima učinak sličan TCA inhibiciji ponovnog unosa serotonina i noradrenalina te je pomoć pri liječenju neuropatske boli (MOULIN i sur., 2014.).

### 7. 4. *KANABINOIDI*

U liječenju neuropatske boli postoji sve veći interes za kanabinoidima. Kanabinoidi su farmakološki pripravci, porijeklom od biljke konoplje (*Cannabis sativa*). Aktivni kanabinoidi s naj snažnijim dokazom analgetskih učinaka su tetrahidrokanabinol (THC), koji također ima psihoaktivne učinke i kanabidiol (CBD). Kanabinoidi djeluju u tijelu kroz dva dobro proučena receptora: CB1 i CB2. Receptori CB1 prisutni su u velikom broju u mozgu i kralježničnoj moždini (KOOPEL i sur., 2014.). CB2 receptori nalaze se u najvećim koncentracijama na hematopoetskim i imunološkim stanicama, uključujući mikroglia stanice (TAUBEN, 2015.). Ovi lijekovi su procijenjeni kao potporna terapija pri liječenju upala i neuropatske boli (DAVIS, 2014.). Dodatno, nedavna meta-analiza dala je slabe preporuke protiv uporabe kanabinoida za liječenje neuropatske boli (FINNERUP i sur., 2015.). Dok medicinska marihuana ili proizvodi na bazi kanabisa nisu u povijesti bile teme za raspravu u veterini, uporaba kanabinoida ovdje se može spomenuti iz dva razloga. Prvo, buduće studije ukazuju

na mogu podršku upotrebe novih ograničenih CB1 ili agonista CB2 receptora u veterinarskih pacijenata. Dodatno, komercijalno dostupan dodatak na bazi konoplje je Canna-Pet®. Ovaj proizvod nije ocijenjen od strane FDA za sadržaj kanabinoida.

## 8. ZAKLJUČAK

Različita klinička stanja uzrokuju neuropatsku bol. Temeljno, neuropatska bol je drugačija vrsta boli od boli uzrokovanih upalnim procesima ili drugih nociceptivnih boli uslijed oštećenja tkiva. Pri liječenju neuropatske boli prvenstveno je cilj istražiti etiologiju bolesti kako bi se pravilno uspostavila dijagnoza i primjenila terapija. Napretkom i istraživanjima u medicini, veterinarska medicina prihvaća i proširuje svoja saznanja u liječenju životinja multimodalnim pristupom te se u budućnosti očekuje napredak pri liječenju neuropatske boli veterinarskih pacijenata, a sve u svrhu dobrobiti životinja te poboljšanja kvalitete njihova života na obostrano zadovoljstvo vlasnika životinja i doktora veterinarske medicine.

## 9. LITERATURA

1. AGHIGHI, S. A., A. TIPOLD, M. PIECHOTTA, P. LEWCZUK, S. B. KASTNER (2012): Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 39, 636-646.
2. ATLAS, S. J., R. A. DEYO, D. L. PATRICK, K. CONVERY, R. B. KELLER, D. E. SINGER (1996): The quebec Task Force classification for Spinal Disorders and the severity, treatment, and outcomes of sciatica and lumbar spinal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 21, 2885-2892.
3. ATTAL, N., D. BOUHASSIRA, R. BARON, J. DOSTROVSKY, R. H. DWORKIN, N. FINNERUP, G. GOURLAY, M. HAANPAA, S. RAJA, A. S. C. RICE, D. SIMPSON, R. D. TREEDE (2011): Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome? *Eur. J. Pain.* 15, 441-443.
4. BACH-ROJECKY, L. (2006): Antinociceptivno djelovanje botulinum toksina tipa A. Doktorski rad. Farmaceutsko biokemijski fakultet. Sveučilište u Zagrebu. 1-27.
5. BACKONJA, M., B. S. GALER (1998): Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol Clin.*, 16, 775-790.
6. BARADA, A. (2014): Neuropatska bol. *Medicus.* 23, 139-143.
7. BARON, R., A. BINDER, G. WASNER (2010): Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 9, 807-819.
8. BARON, R., T. R. TOLLE (2008): Assessment and diagnosis of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2, 1-8.
9. BENNETT, M. (2001): The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 92, 141-157.
10. BOUHASSIRA, D., N. ATTAL (2011): Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain* 152(3suppl): S74-S83.
11. BOUHASSIRA, D., M. LANTERI-MINET, N. ATTAL, B. LAURENT, C. TOUBOUL (2008): Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 136, 380-387.

12. CASHMORE, R. G., T. R. HARCOURT-BROWN, P. M. FREEMAN, N. D. JEFFERY, N. GRANGER (2009): Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs. *Aust. Vet. J.* 87, 45-50.
13. COLEMAN, K. D., C. W. SCHMIEDT, K. A. KIRKBY, A. E. COLEMAN, S. A. ROBERTSON, J. HASH, B. D. X. LASCELLES (2014): Learning confounds algometric assessment of mechanical thresholds in normal dogs. *Vet. Surg.* 43, 361-367.
14. COULL, J. A., D. BOUDREAU, K. BACHARD, S. A. PRESCOTT, F. NAULT, A. SIK, P. DE KONINCK, Y. DE KONINCK (2003): Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature.* 424, 938-942.
15. CRAWFORD, P., E. GHADIALI, R. LANE, L. BLUMHARDT, D. CHADWICH (1987): Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 50, 682-686.
16. CROCIOLLI, G. C., R. N. CASSU, R. C. BARBERO, T. L. ROCHA, D. R. GOMES, G. M. NICACIO (2015): Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. *J Vet Med Sci.* 77, 1011-1015.
17. CRUCCU, G., C. SOMMER, P. ANAND, N. ATTAL, R. BARON, L. GARCIA-LAREA, M. HAANPAA, T. S. JENSEN, J. SERRA, R-D. TREEDE (2010): EFNS guide lines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol.* 17, 1010-1018.
18. COPLAN, P. M., K. SCHMADER, A. NIKAS, I. S. F. CHAN, P. CHOO, M. J. LEVIN, G. JOHNSON, M. BAUER, H. M. WILLIAMS, K. M. KAPLAN, H. A. GUESS, M. N. OXMAN (2004): Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 5, 344-356.
19. ČULO, M. I., J. MOROVIĆ-VERGLES (2016): Etiology and pathogenesis of pain in rheumatic diseases. *Reumat.* 63 (suppl.1), 0-0.
20. DAVIS, M. P. (2014): Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 23, 1123-1140.



21. DEVIGILI, G., V. TUGNOLI, P. PENZA, F. CAMOZZI, R. LOMBARDI, G. MELLI, L. BROGLIO, E. GRANIERI, G. LAURIA (2008): The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 131, 1912-1925.
22. DHARMSHAKTU, P., V. TAYAL, B. S. KALRA (2012): Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J. Clin. Pharmacol.* 52, 6-17.
23. DOBRILA-DINTINJANA, R., J. VUKELIĆ, M. DINTINJANA (2014): Liječenje malihne boli. *Medicus*. 23, 93-98.
24. FINNERUP, N. B., N. ATTAL, S. HAROUTOUNIAN, E. McNICOL, R. BARON, R. H. DWORKIN, I. GILRON, M. HAANPAA, P. HANSSON, T. S. JENSEN, P. R. KAMERMAN, K. LUND, A. MOORE, S. N. RAJA, A. S. C. RICE, M. ROWBOTHAM, E. SENA, P. SIDDALL, B. H. SMITH, M. WALLACE (2015): Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Neurol.* 14, 162-173.
25. GILRON, I., N. ATTAL, D. BOUHASSIRA, R. DWORKIN (2011): Neuropathic pain assessment. U: *Handbook of pain assessment* (TURK, D.C., R. MELZACK, eds), 3rd ed. New York, NY: Guilford Press, 326-353.
26. GILRON, I., R. BARON, T. JENSEN (2015): Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 90, 532-545.
27. GILRON, I., T. S. JENSEN, A. H. DICKENSON (2013): Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol.* 12, 1084-1095.
28. GILRON, I., C. P. WATSON, C. M. CAHILL, D. E. MOULIN (2006): Neuropathic pain : a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 175, 265-275.
29. GUO, W., K. MIYOSHI, R. DUBNER, M. GU, M. LI, J. LIU, J. YANG, S. ZOU, K. REN, K. NOGUCHI, F. WEI (2014): Spinal pet-HT3 receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glial signaling cascade. *Mol. Pain*. 10, 35.
30. GUY, S., S. MEHTA, L. LEFF, R. TEASELL, E. LOH (2013): Anticollusant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. *Spinal cord*. 52, 89-96 (2014).

31. GUYTON, A. C., J. E. HALL (2006): Medicinska fiziologija. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 598-609.
32. JENSEN, T. S., R. BARON, M. HAANPAA, E. KALSO, J. D. LOESER, A. S. RICE, R. D. TREEDE (2011): A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152, 2204-2205.
33. JI, R. R., C. J. WOOLF (2001): Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol. Dis.* 8, 1-10.
34. KARLSSON, P., C. PORRETTA-SERAPIGLIA, R. LOMBARDI, T. S. JENSEN, G. LAURIA (2013): Dermal innervation in healthy subjects and small fiber neuropathy patients: a stereological reappraisal. *J Peripher Nerv Syst.* 18, 48-53.
35. KIM, S. H., J. M. CHUNG (1992): An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain.* 50, 355-363.
36. KISELJAK, V., J. ILIJANIĆ, N. KRČEVSKI-ŠKVARČ, M. PERSOLI-GUDELJ, E. TUŠKAN, J. ŽUNIĆ (2000): Kronična bol: značenje, tumačenje, liječenje. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 1.
37. KOPEL, B. S., J. C. M. BRUST, T. FIFE, J. BRONSTEIN, S. YOUSSEF, G. GRONSETH, D. GLOSS (2014): Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 82, 1556-1563.
38. KUKANICH, B. (2013): Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence- based approach. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 43, 1109-1125.
39. KUKANICH, B., R. L. COHEN (2011): Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *Vet J.* 187, 133-135.
40. KUKES, V. G., S. N. KONDRATENKO, M. I. SAVELYEVA, A. K. STARODUBTSEV, E. T. GNEUSHEV (2009): Experimental and clinical pharmacokinetics of amitriptyline: comparative analysis. *Bull Exp Biol Med.* 147, 434-437.
41. LAURIA, G., S. T. HSIEH, O. JOHANSSON, W. R. KENNEDY, J. M. LEGER, S. I. MELLGREN, M. NOLANO, I. S. J. MERKIES, M. POLYDEFKIS, A. G. SMITH, C.

- SOMMER, J. VALLS-SOLE, EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES; PERIPHERAL NERVE SOCIETY (2010): European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol.* 17, 903-912, e44-e49.
42. LAURIA, G., I. S. J. MERKIES, C. G. FABER (2012): Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 25, 542-549.
43. LAVAND'HOMME, P., E. THIENPONT (2015): Pain after total kneearthroplasty: a narrative review focusing on the stratification of patients at risk for persistent pain. *Bone Joint J.* 97-B, 45-48.
44. HAINS, B. C., S. G. WAXMAN (2007): Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. *Prog. Brain res.* 161, 195-203.
45. HANNPAA, M., N. ATTAL, M. BACKONJA, R. BARON, M. BENNETT, D. BOUHASSIRA, G. CRUCCU, P. HANSSON, J. A. HAYTHORNTHWAITTE, G. D. IANNETTI, T. S. JENSEN, T. KAUPPILA, T. J. NURMIKKO, A. S. C. RICE, M. ROWBOTHAM, J. SERRA, C. SOMMER, B. H. SMITH, R. D. TREEDE (2011): NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 152, 14-27.
46. HANSEN, B. D. (2003): Assessment of pain in dogs: *Veterinary Clinical Studies.* *Ilar. J.* 44, 197-205.
47. HANSSON, P. T., N. ATTAL, R. BARON, G. CRUCCU (2009): Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain.* 13, 439-440.
48. HANSSON, P., M. HAANPAA (2007): Diagnostic work-up of neuropathic pain: computing, using questionnaires or examining the patient? *Eur J Pain,* 11, 367-369.
49. HARDT, J., C. JACOBSEN, J. GOLDBERG, R. NICKEL, D. BUCHWALD (2008): Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain. Med.* 9, 803-812.
50. MALIK, R. A. (2014): Which test for diagnosing early human diabetic neuropathy? *Diabetes.* 63, 2206-2208.

51. MATHEWS, K., P. W. KRONEN, D. LASCELLES, A. NOLAN, S. ROBERTSON, P. V. M. STEAGALL, B. WRIGHT, K. YAMASHITA (2014): Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and coauthors of this document. *J Small Anim Pract* 55, 10-68.
52. MATIČIĆ, D., D. VNUK (2009): Veterinarska kirurgija i anesteziologija. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 276-293.
53. MATZNER, O., M. DEVOR (1994): Hyperexcitability et sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *J. Neurophysiol.* 72, 349-359.
54. MOORE, S. A. (2016): Managing neuropathic pain in dogs. *Front. Vet. Sci.* 3, 12.
55. MOORE, S. A., B. F. HETTLICH, A. WALN (2013): The use of an electronic von Frey device for evaluation of sensory threshold in neurologically normal dogs and those with acute spinal cord injury. *Vet J* 197, 216-219.
56. MOULIN, D., A. BOULANGER, A. J. CLARK, H. CLARKE, T. DAO, G. A. FINLEY, A. FURLAN, I. GILRON, A. GORDON, P. K. MORLEY-FORSTER, B. J. SESSLE, P. SQUIRE, J. STINSON, P. TAENZER, A. VELLY, M. A. WARE, E. L. WEINBERG, O. D. WILLIAMSON, CANADIAN PAIN SOCIETY (2014): Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 19, 328-335.
57. NOLAN, A., J. REID (1993): Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. *Vet. Rec.* 133, 240-242.
58. PERSOLI-GUDELJ, M., M. LONČARIĆ-KATUŠIĆ, P. MIŠKOVIĆ (2016): Bol i smjernice za suzbijanje boli pri kroničnoj rani. *Acta Med. Croatica.* 70, 53-57.
59. PETROPOULOS, I. N., U. ALAM, H. FADAVI, A. MARSHALL, O. ASGHAR, M. A. DABBAH, X. CHEN, J. GRAHAM, G. PONIRAKIS, A. J. M. BOULTON, M. TAVAKOLI, R. A. MALIK (2014): Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 55, 2071-2078.
60. PLESSAS, I. N., H. A. VOLK, C. RUSBRIDGE, A. E. VANHAESEBROUCK, N. D. JEFFERY (2015): Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Vet Rec.* 177, 288.

61. PROVITERA, V., M. NOLANO, G. CAPORASO, A. STANCANELLI, L. SANTORO, WR. KENNEDY (2010): Evaluation of sudomotor function in diabetes using the dynamic sweat test. *Neurology*. 74, 50-56.
62. RADULOVIĆ, L. L., D. TURCK, A. VON HODENBERG, K. O. VOLLMER, W. P. McNALLY, P. D. DeHART, B. J. HANSON, H. N. BOCKBRADER, T. CHANG (1995): Disposition of gabapentin (neurontin) in mice, rats, dogs, and monkeys. *Drug Metab Dispos*. 23, 441-448.
63. RODRIQUEZ-MUNOZ, M., P. SANCHEZ-BLAZQUEZ, A. VICENTE-SANCHEZ, E. BERROCOSO, J. GARZON (2012): The mu-opioid receptor and the NMDA receptor associate in PAG neurons: implications in pain control. *Neuropsychopharmacology* 37, 338-349.
64. ROSNER, H., L. RUBIN, A. KESTENBAUM (1996): Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin. J. Pain*. 12, 56-58.
65. SALAZAR, V., C. W. DEWY, W. SCHWARK, B. L. BADGLEY, R. D. GLEED, W. HORNE, J. W. LUDDERS (2009): Pharmacokinetics of single dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg*. 36, 574-580.
66. SCHMADER, K. E. (2002): Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin. J. Pain*. 18, 350-354.
67. TAUBEN, D. (2015): Nonopioid medications for pain. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 26, 219-248.
68. TAYLOR, P. M., J. E. F. HOULTON (1984): Post-operative analgesia in the dog: a comparison of morphine, buprenorphine and pentazocine. *J. Small Anim. Pract.* 25, 437-451.
69. TERMAN, W. G., J. J. BONICA (2001): Spinal mechanisms and their modulation. U: Bonica's management of pain (J. D. LOESER i sur.), 3. izdanje, Philadelphia, Lippincott, Williams-Wilkins, str. 71-142.
70. THAISETTHAWATKUL, P., J. A. FERNANDEZ FILHO, D. N. HERRMANN (2013): Contribution of QSART TO THE DIAGNOSIS OF SMALL FIBER NEUROPATHY. *Muscle Nerve*. 48, 883-888.

71. TORRANCE, N., B. H. SMITH, M. I. BENNETT, A. J. LEE (2006): The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J. Pain* 7, 281-289.
72. TRUINI, A., L. GARCIA-LARREA, G. CRUCCU (2013): Reappraising neuropathic pain in humans- how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol.*, 9, 572-582.
73. UGLEŠIĆ, P. (2019): Neurofiziologija boli u kirurških pacijenata. Diplomski rad. Veterinarski fakultet. Sveučilište u Zagrebu.
74. ULTENIUS, C., B. LINDEROTH, B. A. MEYERSON, J. WALLIN (2006): Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci. Lett.* 399, 85-90.
75. VOSCOPOULOS, C., M. LEMA (2010): When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 105, 69-85.
76. WAGNER, A. E., P. M. MICH, S. R. UHRIG, P. W. HELLYER (2010): Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236, 751-756.
77. WOOLF, C. J., M. COSTIGAN (1999): Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *PNAS.* 14, 7723-7730.
78. ZYWIEL, M. G., D. A. STROH, S. Y. LEE, P. M. BONUTTI, M. A. MONT (2011): Chronic opioid use prior to total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 93, 1988-1993.

## 10. SAŽETAK

### NEUROPATSKA BOL U PASA I MAČAKA

Veterinarska medicina u jedan od svojih najbitnijih postulata ubraja dobrobit životinja. Temeljno načelo u praksi je životinji osigurati život bez boli. Doktor veterinarske medicine ima moralnu i etičku odgovornost pri liječenju životinja te je dužan provesti sve postupke otkrivanja, procjene i liječenja boli u svrhu izlječenja boli, a da pritom savjesno vlada znanjima iz područja anatomije, fiziologije, patofiziologije i kliničke prakse.

Ovaj rad ima za cilj objediniti osnovne dostupne informacije o neuropatskoj boli te je skroman doprinos u razumijevanju, procjenjivanju i vrednovanju iste.

Ključne riječi: neuropatska bol, liječenje boli, veterinarska medicina, doktor veterinarske medicine.

## SUMMARY

### NEUROPATHIC PAIN IN DOGS AND CATS

Veterinary medicine includes animal welfare as one of its most important postulate. The basic principle in practice is to provide a pain-free life to animals. The veterinarian has a moral and ethical responsibility in the treatment of animals and is obliged to follow all procedures for detecting, assessing and treating pain in order to cure pain, while conscientiously using knowledge in the field of anatomy, physiology, pathophysiology and clinical practice.

This paper aims to consolidate the basic information available on neuropathic pain and it's a modest contribution to understanding, detecting and evaluating neuropathic pain.

Key words: neuropathic pain, pain treatment, veterinary medicine, doctor of veterinary medicine.



## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 4. rujna 1990. godine u Brežicama, R SLO. Osnovnu školu pohađala sam u Sv. Nedelji. Istovremeno uz osnovnoškolsko obrazovanje pohađala sam osnovnu glazbenu školu Ferdo Livadić u Samoboru. Nakon osnovne škole svoje školovanje nastavljam u Gornjogradskoj gimnaziji u Zagrebu te srednjoj glazbenoj školi u Samoboru. Maturirala sam 2009. godine, a iste godine upisujem Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme srednjoškolskog obrazovanja aktivno sam se bavila judom. Tijekom studija radila sam u Medical Intertradeu.