

2018

MAGISTRSKO DELO

MIHA ŠKORJANC

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

MAGISTRSKO DELO

CELOSTNA OBRAVNAVA BOLEČINE
S Poudarkom NA FITOTERAPIJI

MIHA ŠKORJANC

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Magistrsko delo

Celostna obravnava bolečine s poudarkom na fitoterapiji

(Holistic pain management with an emphasis on phytotherapy)

Ime in priimek: Miha Škorjanc

Študijski program: Biopsihologija, 2. stopnja

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, julij 2018

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Miha ŠKORJANC

Naslov magistrskega dela: Celostna obravnava bolečine s poudarkom na fitoterapiji

Kraj: Koper

Leto: 2018

Število listov: 116

Število referenc: 336

Število slik: 22

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

UDK: 616.8-009.7(043.2)

Ključne besede: bolečina, nocicepcija, nevropatija, senzitivizacija, analgezija, algimetrija, fitoterapija, antioksidanti, vnetje

Izvleček: Avtor besedila je opravil temeljit pregled literature na temo bolečine. Raziskovalno vprašanje, ki si ga je zastavil, je bilo, kateri elementi morajo biti sočasno naslovljeni, da bolečino lahko razumemo, raziskujemo, preprečujemo in lajšamo s celostnega vidika ter kako si lahko pri tem pomagamo z rastlinskimi pripravki oz. dieto. Uporabil je metodo analiza vsebine. Ugotovil je, da je bolečina biopsihološki fenomen, v katerem se prepletajo neprijetne čutne in čustvene zaznave. Percepcija bolečine je odvisna od posameznikovega razpoloženja, pozornosti, preteklih izkušenj, osebnosti, spola, starosti, genetskega ozadja, socialnega konteksta, jakosti in vrste poškodbe. Obstaja več oblik in vzrokov bolečine, katero pogosto spremlja vnetje ali nevropatija. Centralna ali periferna senzitivizacija sta ključni za nastanek kronične bolečine, ki predstavlja velik javnozdravstveni problem. Bolniki pogosto razvijejo motnje spanja, razpoloženja in mišljenja, zmanjšano opravilnost, nizko kvaliteto življenja ter hitrejšo umrljivost. Vrednotenje bolečinskega profila zahteva uporabo večdimenzionalnih merilnih pripomočkov in poglobljeno zdravstvenopsihološko anamnezo. Bolečina obstaja tudi takrat, kadar je s testiranjem ne moremo zaznati, a bolnik o njej poroča. Bolečinska medicina zahteva interdisciplinarno obravnavo bolečinskih sindromov, aktivno udeležnost bolnikov in sodelovanje s svojci. Sledi biopsihosocialnemu modelu, ki se namesto na bolezen osredotoča na zdravje. Cilji celostne obravnave so olajšati trpljenje, okrepiti zaščitno vedenje in izboljšati kvaliteto življenja. Konvencionalni pristopi zdravljenja bolečine so farmakoterapija, psihoterapija, fizioterapija in interventni posegi. Fitoterapija je oblika komplementarne medicine, ki uporablja zdravilne učinke rastlin za terapevtske namene. V širšem smislu lahko pomeni tudi sistemsko prehransko terapijo. Slog prehranjevanja je najpomembnejši dejavnik tveganja za smrtnost in neopravilnost na globalni ravni. Polnovredna rastlinska dieta predstavlja odlično adjuvantno zdravljenje različnih bolečinskih stanj.

Key words documentation

Name and SURNAME: Miha ŠKORJANC

Title of the thesis: Holistic pain management with an emphasis on phytotherapy

Place: Koper, Slovenia, EU

Year: 2018

Number of pages: 116

Number of references: 336

Number of figures: 22

Mentor: prof. Gorazd Drevenšek, PhD

UDK: 616.8-009.7(043.2)

Keywords: pain, nociception, sensitization, inflammation, neuropathy, algia, phytotherapy, antioxidants, analgesia

Abstract: Author of this text made a thorough review of the literature on the topic of pain. The research question that he proposed is: which elements have to be simultaneously addressed so that we can understand, study, prevent and treat pain through a holistic perspective and how can plant products or diet help with that. The content analysis method is used. It is revealed that pain is a biopsychological phenomenon in which unpleasant sensory and emotional sensations are intertwined. Pain perception is determined by an individual's mood, attention, past experiences, personality, gender, age, genetic background, social context, intensity and type of injury. There are many forms and causes of pain, which is often linked to inflammation or neuropathy. Central or peripheral sensitization are key factors in the development of chronic pain, which represents a huge public health issue. Patients often experience sleep, mood and cognition disorders, disability, low quality of life and increased mortality. Pain profile assessment requires the use of multidimensional measuring tools and performing a healthpsychological anamnesis. Pain is real if the patient reports it, even if we are unable to detect it through testing. Pain medicine requires an interdisciplinary treatment of pain syndromes, active patient participation and family involvement. It is based on the biopsychosocial model which focuses on health rather than disease. The objectives of a holistic approach are to ease suffering, increase protective behavior and improve the quality of life. Conventional pain treatment modalities are pharmacotherapy, psychotherapy, physiotherapy and interventional procedures. Phytotherapy is a form of complementary medicine that uses the healing properties of plants for therapeutic purposes. In a wider sense, it can also be presented as a systemic nutrition therapy. Diet is the most important risk factor for mortality and disability worldwide. A whole-food plant-based diet offers an excellent form of adjuvant therapy in the context of pain management.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	1
2	DIMENZIJE BOLEČINE	2
2.1	OPREDELITEV BOLEČINE	2
2.2	EVOLUCIJSKA VLOGA BOLEČINE	2
2.3	VRSTE BOLEČINE	3
2.4	RAZVRSTITEV BOLEČINE	6
2.5	KRONIČNA BOLEČINA	7
2.6	EPIDEMIOLOGIJA KRONIČNE BOLEČINE	8
2.7	NEOBČUTLJIVOST NA BOLEČINO	9
2.8	PSIHOLOŠKA BOLEČINA	9
2.9	BOLEČINSKA EMPATIJA	10
2.10	BOLEČINA PRI ŽIVALIH	11
2.11	FILOZOFIJA BOLEČINE	11
3	MEHANIZMI BOLEČINE	13
3.1	BOLEČINSKE TEORIJE	13
3.2	BOLEČINSKE POTI	15
3.3	ANTEROLATERALNI SISTEM	16
3.4	PERIAKVEDUKTNA SIVINA	17
3.5	BOLEČINSKA SENZITIZACIJA	18
3.6	PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNE BOLEČINE	20
4	VREDNOTENJE BOLEČINE	24
4.1	MERJENJE BOLEČINE	24
4.2	MERILNI PRIPOMOČKI	27
4.3	PSIHOLOŠKA NARAVNANOST	28
4.4	KATASTROFIZIRANJE	29
4.5	OSEBNOSTNE ZNAČILNOSTI	30
4.6	BOLEČINSKA MOTNJA	31
4.7	ZDRAVSTVENOPSIHOLOŠKI PREGLED	32
5	ZDRAVLJENJE BOLEČINE	34
5.1	ALGIATRIJA	34
5.2	FARMAKOTERAPIJA	38
5.3	PSIHOTERAPIJA	43
5.4	FIZIOTERAPIJA	48
5.5	INTERVENTNI POSEGI	49
6	FITOTERAPIJA BOLEČINE	50
6.1	OPREDELITEV FITOTERAPIJE	50
6.2	PREHRANSKA TERAPIJA BOLEČINE	51
6.3	GLAVOBOL	52

6.4	MIGRENA	53
6.5	FIBROMIALGIJA	55
6.6	SINDROM KRONIČNE UTRUJENOSTI.....	57
6.7	SINDROM RAZDRAŽLJIVEGA ČREVESJA	59
6.8	PREDMENSTRUALNI SINDROM	60
6.9	DISMENOreja.....	61
6.10	ENDOMETRIOZA	62
6.11	MASTALGIJA	63
6.12	REVMATOIDNI ARTRITIS	63
6.13	OSTEOARTRITIS	65
6.14	PROTIN	67
6.15	DIABETIČNA NEVROPATIJA	69
6.16	MULTIPLA SKLEROZA	70
6.17	ANGINA PEKTORIS	71
6.18	BOLEČINA V KRIŽU	72
6.19	BOLEČINA V MIŠICAH.....	73
6.20	BOLEČINA ZARADI POSEGA.....	74
7	SKLEPI.....	75
8	VIRI.....	77

KAZALO SLIK

Slika 2.01. Shema nociceptivne, vnetne in nevropatske bolečine.....	4
Slika 2.02. Lastnosti fiziološke/akutne in patološke/kronične bolečine ter konceptualno/časovno razlikovanje med njima	7
Slika 3.01. Prikaz možganskih centrov vključenih v prepoznavo, odzivanje in vrednotenje bolečine	14
Slika 3.02. Shema senzomotorne poti pri refleksnem umiku.....	15
Slika 3.03. Prenos bolečinskega dražljaja od periferije, preko hrbtenjače in možganskega debla, do korteksa.....	16
Slika 3.04. Prikaz osnovnih poti, preko katerih oksitocin modulira socialno/čustveno funkcioniranje.....	18
Slika 3.05. Shema nociceptivnega procesa pri vnetni in nevropatski bolečini ter odziv struktur višjega reda	19
Slika 3.06. Povezanost možganskih centrov vpletenih pri nastanku akutne bolečine ter njeni pretvorbi v kronično obliko.....	21
Slika 3.07. Nabor bioloških pod-sistemov vključenih v razvoj kronične bolečine.....	22
Slika 3.08. Sistemski model razvojnih/okoljskih dejavnikov, lastnosti in vedenj, ki vplivajo na izkušnjo kronične bolečine, funkcionalni status, izzide zdravljenja in kvaliteto življenja	23
Slika 4.01. Loeserjev model proučevanja različnih dimenzij bolečine.....	24
Slika 4.02. Jakost bolečine in občutek neprijetnosti v različnih socialnih kontekstih	28
Slika 4.03. Shema povezanosti katastrofiziranja, negativnega čustvovanja, strahu-izogibajočega vedenja in izgidov zdravljenja.....	30
Slika 5.01. Primerjava stroškov zdravljenja in vlaganja v raziskovanje pri različnih kroničnih boleznih v ZDA.....	35
Slika 5.02. Determinante, pogled in osredotočenost na bolečino, odgovornost za zdravljenje, vloga terapevta in bolnika, metode in cilji zdravljenja pri tradicionalnem modelu bolečine ter biopsihosocialnem modelu bolečine.....	35
Slika 5.03. Model različnih kliničnih pristopov pri obravnavi bolnika z bolečino	37
Slika 5.04. Shema farmakoterapije nociceptivne bolečine	39
Slika 5.05. Shema farmakoterapije nevropatske bolečine.....	41
Slika 5.06. WHO-jeva bolečinska lestev	42
Slika 5.07. Nabor intervencij, pristopov in priporočil za psihoterapijo bolnikov s kronično bolečino	44
Slika 5.08. Namen, metode in komponente kognitivno-vedenjske terapije za bolnike s kronično bolečino	46
Slika 6.01. Primerjava povezanosti prehrane in zdravja z redukcionistične/farmakološke in holistične/integrativne perspektive, z namenom razvoja optimalnih vedenjskih smernic ..	51

SEZNAM KRATIC

5-HT - serotonin

AAN - Ameriška akademija za nevrologijo

AAPM - Ameriška akademija za bolečinsko medicino

ACC - anteriorni cingulatni korteks

ACE - angiotenzinska konvertaza

ACT - terapija predanega sprejemanja

AMPA - alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionska kislina

AP - angina pectoris

APA - Ameriško psihiatrično združenje

APS - Ameriško bolečinsko združenje

ASIC - kislinsko-zaznavni ionski kanali

BDI - Beckov inventarij depresije

BDNF - možganski nevrotrofični dejavnik

BOPS - Vedenjska opazovalna bolečinska lestvica

BPI - Kratek bolečinski inventarij

BPS - Vedenjska lestvica bolečine

BS-11 - Numerična škatla

BSS - Kratka lestvica stresa

CAD - koronarna arterijska bolezen

CAD-R - Vprašalnik spoprijemanja z bolečino

CAS - Barvna analogna lestvica

CBT - kognitivno-vedenjska terapija

CCL5 - kemokin ligand 5

CCP - Razvrstitev kronične bolečine

CCPQ - Otroku razumljiv bolečinski vprašalnik

CCS - Inventarij kognitivnih strategij za obvladovanje bolečine

CDC - Center za preventivo in obvladovanje bolezni

CFS - sindrom kronične utrujenosti

CGRP - kalcitonin gensko-povezan peptid

CH - rafalni glavobol

CM - ciklična mastalgija

CNPI - Seznam nebesednih pokazateljev bolečine

CNS - centralno živčevje

COMT - katehol O-metiltransferaza

COX - ciklooksigenaza

CPAQ - Vprašalnik sprejemanja kronične bolečine

CPOT - Opazovalno orodje bolečine v intenzivni negi

CRP - C-reaktivni protein

CSF - cerebrospinalna tekočina
CSI - Inventarij centralne senzitivacije
CSQ - Vprašalnik strategij za obvladovanje bolečine
CV - srčno-žilno
DBS - globoko-možganska stimulacija
DDC - diadinamični tokovi
DDS - Diferencialna opisovalna lestvica
DMARD - bolezensko-spreminjajoča protirevmatska zdravila
DN - diabetična nevropatija
DNA - deoksiribonukleinska kislina
DPQ - Dallasovski bolečinski vprašalnik
DSM - Diagnostični in statistični priročnik duševnih motenj
DSPI - Bolezenska lestvica bolečine
DSR - Vprašalnik dnevnih simptomov
EDSS - Razširjena lestvica statusa neopravnosti
EEG - elektroencefalogram
ELISA - encimska imunoabsorpcijska preiskava
EMG - elektromiografija
ENS - enterično živčevje
EPI - Eysenckov osebnostni inventarij
ESAS - Edmontonski simptomatski sistem vrednotenja
ESR - hitrost sedimentacije eritrocitov
ESWT - globinski udarni valovi
FABQ - Vprašalnik strahu-izogibajočih prepričanj
FDI - Inventarij funkcionalne neopravnosti
FFPI - Pet-faktorski osebnostni inventarij
FIM - Merilo funkcionalne neodvisnosti
FM - fibromialgija
fMRI - funkcionalna magnetna resonanca
FPS - Obrazna bolečinska lestvica
GABA - gama-aminobutanojska kislina
GHB - gama-hidroksibutirat
GHQ-20 - Vprašalnik splošnega zdravja
GI - prebavno
GnRH - gonadotropin sproščujoči hormon
HDRS - Hamiltonova lestvica ocenjevanja depresije
HIL - visoko energijski laser
HIV - virus človeške imunske pomanjkljivosti
HPA - hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza

IASP - Mednarodno združenje za proučevanje bolečine
IBS - sindrom razdražljivega črevesja
ICD - Mednarodna klasifikacija bolezni
IFC - interferenčni tokovi
IL - interlevkin
IPAI - Začetni inventarij vrednotenja bolečine
IPT - Bolečinski termometer
IU - mednarodna enota
LBP - bolečina v križu
LDL - lipoprotein nizke gostote
LOX - lipoksigenaza
MAOI - zaviralci monoaminoooksidaze
MBI - čuječnostno-temelječe intervencije
MCP-1 - monocitni kemotaktični protein 1
MDA - malondialdehid
MDQ - Morrisov vprašalnik neopravilnosti
MEG - magnetoencefalografija
MMPI - Minnesotski multifazični osebnostni inventarij
MPAC - Spominska karta vrednotenja bolečine
MPI - Večdimenzionalni bolečinski inventarij
MS - multipla skleroza
NA - noradrenalin
NAc - nukleus akumbens
NAS - Nacionalna akademija znanosti
Neu5Gc - N-glikolilneuraminska kislina
NF-kappaB - jedrni faktor kappa B
NGF - živčni rastni dejavnik
NIPS - Bolečinska lestvica za dojenčke
NMDA - N-metil-D-asparaginska kislina
NO - dušikov oksid
NRS-11 - Numerična ocenjevalna lestvica
NSAID - nesteroidna protivnetna zdravila
NT-3 - nevrotrofin 3
OA - osteoartritis
OFC - orbitofrontalno korteks
ONS - stimulacija okcipitalnega živca
PAG - periakveduktna sivina
PAINAD - Lestvica vrednotenja bolečine pri napredovalni demenci
PAS - Lestvica vrednotenja bolečine

PASS - Bolečinski tesnobačni simptomatski rezultat
PBC - Kontrolni seznam bolečinskega vedenja
PCS - Lestvica bolečinskega katastrofiziranja
PD - primarna dismenoreja
PDI - Indeks bolečinske neoprotivnosti
PEMFT - pulzirajoča elektromagnetna terapija
PET - pozitronska emisijska tomografija
PFC - prefrontalni korteks
PHS - stimulacija posteriornega hipotalamusa
PMDD - predmenstrualna disfotična motnja
PMS - predmenstrualni sindrom
PNS - periferno živčevje
POMS - Profil razpoloženjskih stanj
POS - Lestvica izida paliativne nege
PPQ - Varni-Thompsonov pediatrični bolečinski vprašalnik
PRSE - Lestvica bolečinske samoučinkovitosti
PRSS - Bolečinske izjave
PSEQ - Vprašalnik bolečinske samoučinkovitosti
PTSD - posttravmatska stresna motnja
QOLS - Lestvica kvalitete življenja
RA - revmatoidni artritis
RDA - priporočen dnevni vnos
RFA - radiofrekvenčna ablacija
RISB - Test nedokončanih stavkov
RT - Rorschachov diagnostični preizkus
rTMS - repetitivna transkranična magnetna stimulacija
RVM - rostralna ventromedialna medula
S1 - primarni somatosenzorni korteks
S2 - sekundarni somatosenzorni korteks
SCFA - kratkoverižne maščobne kisline
SF-36 - Kratka anketa zdravja
SGR - Rolandova substanca gelatinoza
SHBG - spolno hormonsko veziven globulin
SIBO - prerast bakterij v tankem črevesju
SIP - Profil bolezenskega vpliva
SNRI - zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina
SPECT - enofotonska emisijska računalniška tomografija
SSRI - selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina
STS - supraorbitalna transkutana stimulacija

TAT - Tematski apercepcijski test
TCA - triciklični antidepresivi
tDCS - transkranijska električna stimulacija
TENS - transkutana električna živčna stimulacija
Th17 - celice pomagalka tipa 17
TNB - transkutana živčna blokada
TNF-alfa - dejavnik tumorske nekroze alfa
TPBS - Tübingenska lestvica bolečinskega vedenja
TRPV1 - vaniloidni receptor
TVP - Taktilna vizualna bolečinska lestvica
UN - Organizacija združenih narodov
US - terapevtski ultrazvok
UV - ultravijolično valovanje
VAS - Vizualna analogna lestvica
VDS - Lestvica besednega opisovanja
VNS - stimulacija vagusa
VPMI - Vanderbiltove inventarije obvladovanja bolečine
VR - navidezna resničnost
VRS - Verbalna ocenjevalna lestvica
WHO - Svetovna zdravstvena organizacija
ZDA - Združene države Amerike

Naj bo hrana vaše zdravilo in naj bo vaše zdravilo hrana.

Hipokrat, oče moderne medicine, 431 pr. n. št.

1 UVOD

Namen tega dela je razširjen pregled literature s področja pojmovanja, delovanja, vrednotenja in zdravljenja bolečine. Seznanili smo se z različnimi oblikami bolečine, vzroki njenega nastanka, spremljajočimi motnjami, vplivom na funkcionalnost in kvaliteto življenja. Osnovno raziskovalno vprašanje, ki smo ga zastavili je bilo, kaj sploh je »celostna« obravnava bolečine. Cilj tega dela je ugotoviti, kateri elementi morajo biti hkrati naslovljeni, da bolečino lahko razumemo, proučujemo, preprečujemo in lajšamo s celostnega vidika ter kako si pri tem lahko pomagamo z različnimi rastlinskimi pripravki oz. dieto. Pridobili smo podatke o epidemiologiji bolečine, etiologiji različnih bolečinskih stanj, o tem, kako ustrezno meriti bolečino, kako z različnimi terapevtskimi pristopi obvladovati bolečino, kakšna je vizija moderne bolečinske medicine, itn. Izbrali smo metodološki pristop analiza vsebine. Najprej smo se seznanili s teoretskimi osnovami vsega, kar je povezanega z bolečino - poiskali smo bolj splošno literaturo na to temo (sistematične preglede, učbenike, ipd.). Za sledenje pomembnim konceptom smo uporabili spletne strani organizacij za proučevanje bolečine (IASP, AAPM, APS, WHO, ipd.). Preko izstopajočih pojmov smo poiskali članke, ki govorijo o posameznih temah. Iskali smo v bazi podatkov PubMed, ScienceDirect, ResearchGate in CochraneLibrary. Uporabili smo ključne besede; »pain AND chronic«, »pain AND psychogenic«, »pain AND mechanisms«, »pain AND assessment«, »pain AND management«, »pain AND psychotherapy«, »pain AND pharmacotherapy«, »pain AND phytotherapy«. Prednost so imeli članki objavljeni v revijah z višjim faktorjem vpliva (Nature, PLOS ONE, The lancet, The new england journal of medicine, Neurology, Anesthesiology, Pain, The american journal of clinical nutrition, ipd.), članki novejšega datuma (od 2010), sistematični pregledi in tisti, ki že v izvlečku omenjajo elemente celostnega pristopa ter izražajo kritičnosti do obstoječega stanja na področju zdravljenja bolečine. Sočasno smo opravili pregled, opis, prikaz ter sintezo temeljnih in aplikativnih znanosti.

2 DIMENZIJE BOLEČINE

2.1 OPREDELITEV BOLEČINE

Izraz »bolečina« izhaja iz latinske besede *poena* (gr. *poine*, fra. *peine*, ang. *pain*), ki pomeni trpljenje, mučenje, maščevanje, stisko, agonijo, težavo, kazen (Lewis in Short, 2002). Bolečina je biopsihološki fenomen (Flor in Turk 2011; Millecamps, Seminowicz, Bushnell in Coderre, 2013; Pinel in Barnes, 2014). Mednarodno združenje za proučevanje bolečine (IASP) jo opredeljuje kot neprijetno čutno (ang. *sensory*) in čustveno (ang. *emotional*) izkušnjo, povezano z dejansko ali potencialno poškodbo tkiva, ali tako opisano (Merskey, Lindblom, Mumford, Nathan in Sunderland, 1994). V medicinski diagnostiki je navadno obravnavana kot simptom nekega predhodnega patološkega stanja. Po Mednarodni klasifikaciji bolezni (ICD-10) spada v skupino »Splošni simptomi in znaki« (R50-R69). Natančneje R52 - bolečina, ki ni uvrščena drugje (Inštitut za varovanje zdravja, 2008; Svetovna zdravstvena organizacija, 2006). Njena primarna biološka funkcija je zaščitna. Posameznika motivira, da se umakne iz škodljive situacije, se zavaruje, si poišče pomoč in se izogne podobnim situacijam v prihodnje. Bolečina izgine, ko se škodljiv dražljaj umakne in se telo pozdravi. V nekaterih primerih pa, kljub odsotnosti dražljaja in telesni ozdravitvi, ostane (npr. kronična bolečina). Včasih se pojavi tudi brez potrebnega dražljaja, poškodbe ali bolezni (npr. psihogena bolečina) (Flor in Turk, 2011; Kovačič, 2014). Bolečina je najpogostejši razlog za obisk zdravnika v večini razvitih držav. Ker pri mnogih bolezenskih stanjih predstavlja osrednji simptom, lahko pomembno zniža kvaliteto življenja in sposobnost vsakdanjega funkcioniranja (Breivik idr., 2008).

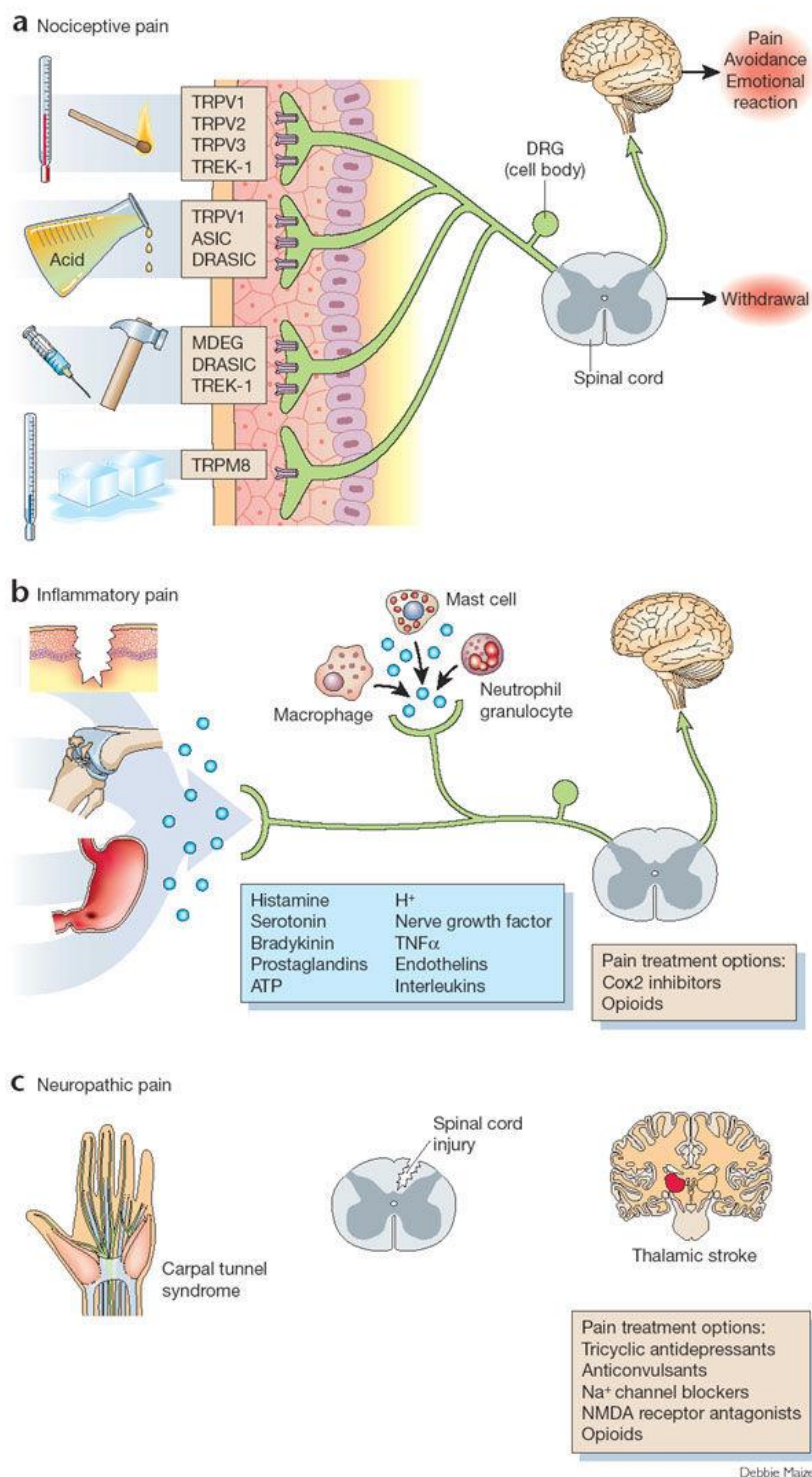
2.2 EVOLUCIJSKA VLOGA BOLEČINE

Bolečina je del posameznikovega obrambnega sistema, da se preko reflektivnega odziva umakne od vira škodljivega dražljaja, zavaruje mesto poškodbe dokler se ta zdravi in ohrani motivacijo, da se podobnim situacijam izogne v prihodnosti (izkustveno učenje). Predstavlja pomemben del vedenja živali, ki je vitalen za preživetje (Berntson in Cacioppo, 2007; Kovačič, 2014; Millecamps, Seminowicz, Bushnell in Coderre, 2013). Teorija sebičnega gena razlaga, da je bolečina tako zelo »boleča«, da lahko preglasi druge signale oz. gone znotraj organizma, ki med seboj tekmujejo za prevlado. Najbolj uspešen posameznik v naravi je tisti, čigar občutki so optimalno preferenčno usklajeni. Zato so najmočnejše izraženi tisti signali, ki pomenijo gotovo smrt, če so prezrti. Relativna jakost bolečine oponaša relativno pomembnost tveganja, ki so ga izkusili naši predniki (npr. lakota, premraženost ali resna poškodba ustvarja občutek agonije, med tem ko manjša poškodba povzroča le nelagodje) (Dawkins, 2010). Idiopatska bolečina je v tem pogledu izjema - upoštevajoč razlago, da bolečina pripomore k preživetju. Nekateri psihoanalitiki zato sklepajo, da je idiopatska bolečina vedno psihogenega izvora - boleča distrakcija zabriše zavedanje

nevarnih čustev (npr. jezo). V tem primeru ima svojo vlogo tudi znotraj omenjene evolucijske teorije (Sarno, 2007; Temnik in Marušič, 2009).

2.3 VRSTE BOLEČINE

Nociceptivna bolečina nastane ob draženju senzornih oz. aferentnih živčnih vlaken, ki presega »dopustno« jakost draženja. Lahko je mehansko (npr. rezanje, trganje), termalno (npr. vročina, mraz) ali kemično (npr. sol na rano, vnetni citokini). Nekateri nociceptorji so polimodalni, kar pomeni, da se odzivajo na več vrst draženja hkrati. Nociceptivna bolečina se deli na površinsko, globinsko in visceralno. Površinska se sproži ob draženju nociceptorjev v koži in drugih površinskih tkivih. Bolniki jo opisujejo kot ostro, dobro definirano, jasno lokalizirano bolečino (npr. lažje opekline, rane). Globinska se sproži ob draženju nociceptorjev v mišicah, kosteh, kitah, vezeh in žilah. Bolniki jo opisujejo kot otopelo, slabše lokalizirano bolečino (npr. zvin, zlom). Visceralna se sproži ob draženju nociceptorjev v notranjih organih. Bolečina je bolj razpršena, težje določljiva in pogosto vezana na oddaljeno površinsko strukturo. Lahko jo spremlja slabost ali bruhanje. Bolniki jo opisujejo kot stiskajočo, otopelo, odvrtno, globinsko. Visceralne strukture so zelo občutljive na raztegotanje, vnetje in ishemijo. Hkrati pa so relativno neobčutljive na dražljaje, ki povzročajo bolečino drugod (npr. na rezanje, žganje) (Main in Spanswick, 2000; Urch in Suzuki, 2008). Vnetna bolečina nastane zaradi mehanske poškodbe tkiva, okužbe, ishemije, rasti tumorja ali avtoimunskega procesa. Ob tem se iz poškodovanih oz. vnetih celic sprostijo različni kemični mediatorji. Nastane »vnetna juha« (ang. *inflammatory soup*), polna citokinov, kininov, purinov, aminov, prostanooidov, eikozanoidov, ionov, protonov, živčnih prenašalcev, živčnih peptidov, rastnih dejavnikov, ipd. Nekateri vnetni mediatorji neposredno aktivirajo nociceptorje, kar izzove bolečino. Drugi mediatorji povzročijo senzitivacijo somatosenzornega živčevja in s tem omogočijo lažjo aktivacijo bolečinskih poti, dokler se tkivo ne pozdravi (hiperalgezija). Vnetje je dvorezen meč; po eni strani je ključno za zaščito pred nevarnimi vplivi (npr. mikrobi, toksini), po drugi strani pa prispeva k razvoju kroničnih bolezni (npr. artritis, migrena). Vnetno bolečino nekateri raziskovalci uvrščajo pod nociceptivno bolečino (Scholz in Woolf, 2002). Nevropatska bolečina nastane zaradi poškodbe ali bolezni somatosenzornega sistema (centralno, periferno ali kombinirano). Povzročila lahko nenavadne občutke (disestezije) ali bolečino ob navadno nebolečih dražljajih (alodinija). Pojavlja se epizodno ali trajno. Lahko je zbadajoča, srbeča, mravljinčasta, električna, pekoča, hladilna ali otrpla. Centralna nevropatska bolečina nastane zaradi poškodbe hrbtenjače, možganske kapi ali multiple skleroze. Periferna nevropatska bolečina nastane zaradi diabetesa, herpesa, HIV-a, kroničnih ran, pomanjkanja hranil, nevrotoksinov ali motenj imunskega sistema. Pogosta je tudi pri raku, kot posledica tumorskega pritiska na tkivo ali kot stranski učinek zdravljenja (npr. kemoterapije, radioterapije, operativnega posega) (Gilron, Baron in Jensen, 2015; Treede idr., 2008).



Slika 2.01. Shema nociceptivne (a), vnetne (b) in nevropatske (c) bolečine. a) Posebni receptorji in ionski kanali na živčnih končičih so občutljivi na termalne, kemične in mehanske dražljaje. Ti se pretvorijo v električno oz. nociceptivno aktivnost, ki se prevaja po bolečinskih vlaknih od hrbtenjače do korteksa, kjer pride do občutenja bolečine. b) Poškodovano tkivo, vnetne in tumorske celice sproščajo kemične mediatorje, ki povzročijo nastanek »vnetne juhe«, kar spremeni odzivnost nociceptorjev. To nadalje vpliva na odzivnost živcev v centralnem živčevju. c) Nevropatska bolečina nastane zaradi poškodbe ali disfunkcije centralnega živčevja (npr. poškodba hrbtenjače, možganska kap) ali perifernega živčevja (npr. sindrom karpalnega kanala) (Scholz in Woolf, 2002).

Psihogeno oz. somatoformna bolečina nastane, se okrepi ali podaljša zaradi miselnih, čustvenih ali vedenjskih dejavnikov. Za njen obstoj ne najdemo jasnega »organskega« vzroka. Lahko je posledica psihološkega stresa, neizraženih čustvenih konfliktov, žalovanja, psihosocialnih težav ali duševnih motenj (ang. *amygdala-based disorder*). Kronična oblika pomeni trajno somatoformno bolečinsko motnjo oz. funkcionalni bolečinski sindrom (Tyrer, 2006). Bolniki so pogosto stigmatizirani, ker del zdravstvenega osebja in širše javnosti meni, da psihogena bolečina ni »resnična«. Specialisti, ki se redno srečujejo s takimi bolniki pa vedo, da tovrstna bolečina ni nič manj resnična oz. boleča kot tista organskega izvora (Toda, 2007). Bolniki, ki trpijo za dolgotrajno bolečino, pogosto izražajo psihološke motnje, povezane z depresijo, histerijo, hipohondrijo, ipd. Zato nekateri raziskovalci sklepajo, da je nevroticizem vzrok za pretvorbo akutne bolečine v kronično (Gatchel in Dersh, 2002; Temnik in Marušič, 2009). Drugi raziskovalci trdijo, da je nevroticizem posledica kronične bolečine, in ne obratno. Ko taki bolniki ozdravijo, pogosto šele ko prejmejo ustrezno terapevtsko intervencijo, se izraženost psihopatoloških lastnosti (npr. nevroticizma, tesnobe) povrne na normalno raven. Samopodoba, ki je ob kronični bolečini podobno prizadeta, pa se izboljša (Gatchel in Dersh, 2002; Strbad, 2012). Fantomska bolečina je vezana na ud ali organ, ki ni del bolnikovega telesa (zaradi amputacije ali prirojene napake). Pojavlja se tudi ob poškodbah hrbtnjače, uničenih, prekinjenih ali raztrganih živcih (ang. *nerve avulsion*). Najpogosteje se pojavi po amputaciji roke ali noge. Lahko pa tudi po amputaciji dojke ali notranjega organa. Večina posameznikov (80%) po amputaciji vsaj začasno izkusi fantomske občutke - iluzija glede položaja, oblike, dotika, toplote, pritiska, srbenja, mravljinčenja, gibanja ali celo skrajševanja »uda« (lahko z ali brez bolečine) (Flor, 2002). Tovrstne motnje proprioceptije, telesne sheme, kortikalne topografije, zrcalnih nevronov in živčne matrike (ang. *neuromatrix*) se pri nekaterih bolnikih ohranijo doživljenjsko (Giummarra, Gibson, Geurgiou-Karistianis in Bradshaw, 2007). Prebojna bolečina je začasna akutna bolečina, ki nastane nenadoma in je redna protibolečinska terapija ne zmore predvideti ali preprečiti. Pogosta je pri rakavih bolnikih, ki imajo »bolečino v ozadju«. Ta je načeloma ustrezno farmakološko zdravljena, a občasno izbruhne »na površje«. Obvladovanje take bolečine zahteva takojšnjo uporabo močnih opioidov (npr. fentanil) (Main in Spanswick, 2000). Incidentna bolečina se pojavi ob nenadnem, prisilnem ali nenavadnem telesnem gibu oz. položaju (npr. raztegovanje rane, premik artritičnega sklepa). Predstavlja velik problem pri rakavih bolnikih, saj se pojavlja le občasno in je zato težje farmakološko obvladljiva - predvsem zaradi resnih stranskih učinkov, ki se lahko pojavijo pri visokih preventivnih odmerkih (McQuay in Jadad, 1994). Reflektivna oz. prenesena bolečina izvira iz notranjega organa, občutimo pa jo kot slabše lokalizirano bolečino na površini telesa (npr. bolečina v križu zaradi kronične bolezni ledvic, bolečina v vratu zaradi angine pectoris, bolečina v desni rami zaradi okvare vranice). Zaradi podobnih izkušenj pri velikem številu bolnikov so nastali »telesni zemljevidi«, ki predvidevajo okvaro točno določenega notranjega organa. Tak način diagnostike je pogost pri nekaterih

alternativnih medicinskih pristopih (npr. tradicionalni kitajski medicini) (Arendt-Nielsen in Svensson, 2001). Podobni zemljevidi so nastali tudi na področju psihologije čustev. Nepredelana oz. zatrta bazična čustva, njihova »lokacija« v telesu in s tem povezana psihogena bolečina (npr. jeza v ramenih, žalost v trebuhu, ugodje v medenici, ljubezen v prsih, strah/zamrznitev čustev v vratu, nezavedanje/nesprejemanje čustev v glavi) (Finucane, Dima, Ferreira in Halvorsen, 2012). Projicirana bolečina nastane ob neposrednem draženju bolečinskih vlaken, kar izzove »nepravilno« zaznavo bolečine v perifernem delu živca (npr. bolečina v ušesu pri vnetem grlu) (Hoffmann, Sauer, Horch in Reeh, 2009). Idiopatska bolečina se pojavi brez znanega vzroka. Gre za bolečino brez očitne aktivacije nociceptorjev ali nevropatije, a klinični simptomi nakazujejo na spremenjeno nociceptivno funkcijo (npr. fibromialgija, nespecifična kronična bolečina v križu, sindrom bolečega mehurja, sindrom razdražljivega črevesja, kompleksni regionalni bolečinski sindrom, temporomandibularna motnja, vulvodinija) (Lipowski, 1990; Mayer in Bushnell, 2009). Nekateri avtorji so predlagali nov termin za tovrstna bolečinska stanja - algopatska, nocipatska oz. nociplastična bolečina (Kosek idr., 2016). Tovrstna bolečina zahteva posebno in poglobljeno obravnavo, kjer cilj ni zdravljenje vzroka bolezni, pač pa blaženje simptomov, vzpostavljanje načinov kontrole bolečine, izboljševanje funkcionalnosti in kvalitete življenja (Mayer in Bushnell, 2009).

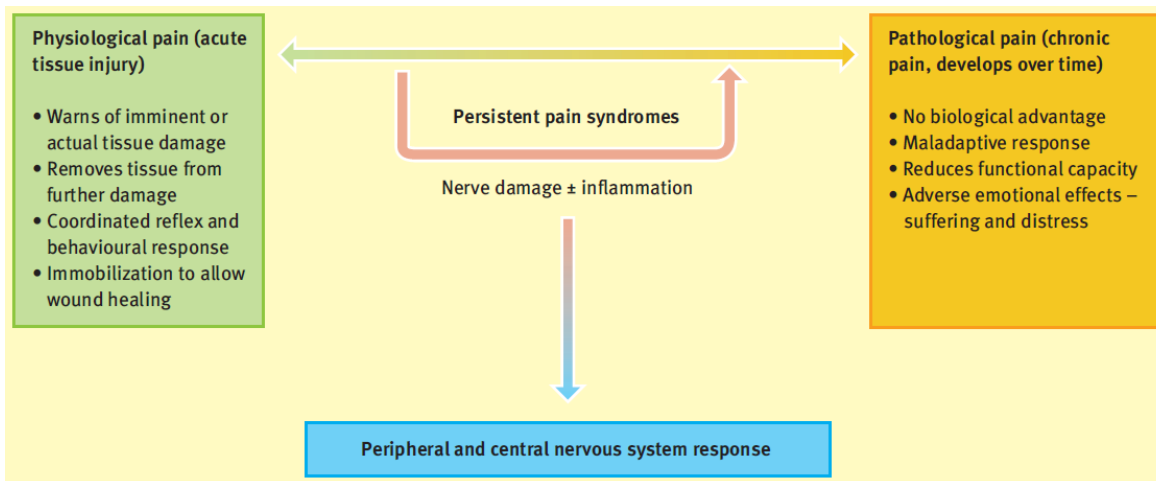
2.4 RAZVRSTITEV BOLEČINE

IASP je leta 1994 bolečino razvrstila v pet kategorij (bolečinski profil); a) regija/del telesa, ki je prizadet b) organski sistem, čigar disfunkcija povzroča bolečino c) trajanje in vzorec pojavljanja bolečine d) jakost in čas od prvotnega nastanka bolečine e) etiologija/vzrok bolečine. Razvili so diagnostični katalog in sistem kodiranja, ki pokriva množico različnih bolečinskih stanj (Merskey in Bogduk, 1994; Ray, 2007). IASP-jeva Razvrstitev kronične bolečine (CCP) je podobna Diagnostičnemu in statističnemu priročniku duševnih motenj (DSM-5) Ameriškega psihiatričnega združenja (APA). CCP v osnovi razlikuje med relativno generaliziranimi bolečinskimi stanji (npr. centralna bolečina, periferna nevropatija, fibromialgija, polimialgija) in relativno lokaliziranimi bolečinskimi stanji (npr. bolečina v križu, bolečina v spodnjih okončinah, abdominalna bolečina, glavobol) (Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Bolečina »psihološkega izvora« se po CCP deli na štiri podskupine; a) histerična, konverzivna ali hipohondrična b) blodnjavna ali halucinacijska c) povezana z depresijo d) povezana z mišično napetostjo (Merskey in Bogduk, 1994). IASP-jev sistem razvrstitve bolečine so nekateri avtorji kritizirali, saj naj bi bil neprimeren za zdravljenje in raziskovanje. Predlagali so tri osnovne razrede; a) nociceptivna bolečina b) vnetna bolečina, povezana s poškodbo tkiva in aktivacijo imunskih celic c) patološka bolečina, povezana z bolezenskim stanjem, poškodbo živčnega sistema ali njegovim nenormalnim delovanjem (Woolf, 2010). Bolečina je lahko tudi posledica ogrožene telesne integritete, substitut za čustvene napetosti, ali komunikacijsko sredstvo, ki ga vzdržujejo

intrapsihični in socialni dejavniki. Gre za izrazito subjektivno izkušnjo. Njena zaznava in doživljanje sta odvisni od; a) bolečinskega praga oz. posameznikove trenutne sprejemljivosti za bolečinski dražljaj b) bolečinske tolerance oz. posameznikovih izkušenj, motivov, interesov c) strategij spoprijemanja oz. kognitivno-vedenjskih načinov reševanja problemov (npr. beg, boj, zamrznitev) d) kulturnih vplivov (npr. socialnih norm, vlog, pričakovanj) (Melzack in Wall, 1996; Raj, 2007).

2.5 KRONIČNA BOLEČINA

Bolečina je navadno akutna oz. začasna - traja dokler se škodljiv dražljaj ne umakne oz. dokler se osnovna poškodba/patologija ne pozdravi (npr. udarnina, ureznina, punkcija). Nekatera bolečinska stanja pa lahko trajajo leta (npr. revmatoidni artritis, periferna nevropatija, rakava bolečina). Tako bolečino imenujemo kronična oz. trajna. Razlikovanje temelji na arbitrarnem časovnem intervalu, ki je pretekel od prvega pojava bolečine. Mejniki je najpogosteje pri treh ali šestih mesecih. Nekateri raziskovalci razlikujejo med akutno, če traja manj kot en mesec, subakutno, če traja od enega do šest mesecev in kronično, če traja več kot šest mesecev (Turk in Okifuji, 2009). IASP pojmuje kronično bolečino kot patološko bolečino, ki se ohranja preko običajnih okvirov celjenja in nima biološke vrednosti. Poškodbe živcev oz. vnetje, ki jo spremlja, spremeni strukturo in funkcijo živčnega sistema (Colvin in Power, 2005; Merskey in Bogduk, 1994). DSM-5 opisuje kronično bolečino v okviru simptomatske somatske motnje (ang. *somatic symptom disorder*) (Katz, Rosenbloom in Fashler, 2015).



Slika 2.02. Lastnosti fiziološke/akutne in patološke/kronične bolečine ter konceptualno/časovno razlikovanje med njima (Colvin in Power, 2005).

Predlagana razvrstitev v ICD-11 predvideva sedem kategorij kronične bolečine; a) primarna bolečina - nahaja se eni ali več anatomskih regijah in je ni mogoče pojasniti z drugimi bolečinskimi stanji b) rakava bolečina - visceralna, mišično-skeletna ali kostna bolečina, povezana z rakom ali njegovim zdravljenjem c) posttravmatska in postoperativna bolečina -

pojavi se po poškodbi ali operaciji, ob izključitvi predhodnih stanj ali okužb d) nevropatska bolečina - izvira iz poškodbe somatosenzornega živčevja e) orofacialna bolečina in glavobol - izvira iz obraza ali glave f) visceralna bolečina - izvira iz notranjega organa) g) mišično-skeletna bolečina - izvira iz kosti, mišic, sklepov ali veznih tkiv. Vsaka mora trajati vsaj tri mesece (Treede idr., 2015).

2.6 EPIDEMIOLOGIJA KRONIČNE BOLEČINE

Vsak drugi obisk urgentnega centra in vsak tretji obisk družinskega zdravnika je vezan na bolečino (37% akutna, 13% subakutna, 48% kronična) (Cordell, Keene, Giles, Jones, Jones in Brizendine, 2002; Hasselstrom, Liu-Palmgren in Rasjo-Wraak, 2002). Kronična bolečina prizadene 12-80% ljudi (odvisno od države) (Abu-Saad Huijer, 2010). Na Zahodu je prevalenca 10-55% (Harstall in Ospina, 2003), v Združenih državah Amerike (ZDA) 31% (Johannes, Le, Zhou, Johnston in Dworkin, 2010), v Evropi 19% (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen in Gallacher, 2006), v Sloveniji 23% (Turk, 2007). Prizadene 15-25% otrok in mladostnikov (Weydert, 2013). Pogostejša je pri ženskah, starostnikih, nižje izobraženih in revnejših (Van Hecke, Torrance in Smith, 2013). Bližje, kot so ljudje smrti, bolj pogosta je bolečina - v zadnjih dveh letih življenja je prisotna pri 25% posameznikov, v zadnjem mesecu pri 50%. Ob koncu življenja trpi za bolečino 45% onkoloških, 48% kardioloških in 60% artritičnih bolnikov (Smith idr., 2010). V Evropi posamezniki s hudo kronično bolečino v povprečju umirajo 10 let prej (Torrance, Elliot, Lee in Smith, 2010). Kronična bolečina na globalni ravni predstavlja enega največjih, najdražjih in najpomembnejših javnozdravstvenih problemov - v smislu števila prizadetih ljudi, količine povzročene trpljenja, obsega zmanjšane opravilne sposobnosti, izgubljene produktivnost, stroškov zdravljenja, itd. V evropskih državah vsota stroškov, ki nastanejo zaradi kronične bolečine znaša 3-10% bruto domačega proizvoda (Goldberg in McGee, 2011; Henschke, Kamper in Maher, 2015; Van Hecke, Torrance in Smith, 2013). Najpogostejše oblike kronične bolečine so glavobol, bolečina v vratu in bolečina v križu (Rice, Smith in Blyth, 2016). Posledice so za posameznika večplastne. Poleg fiziološkega trpljenja lahko v življenje prinesejo nezmožnost opravljanja vsakdanjih aktivnosti, poslabšanje medosebnih odnosov, finančne težave, brezposelnost, motnje spanja, razpoloženja, spolnosti, samomorilne misli, ipd. (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen in Gallacher, 2006; Goldberg in McGee, 2011; Henschke, Kamper in Maher, 2015). Zaradi psihološkega stresa in stalnega osredotočanja na bolečino upadejo tudi kognitivne sposobnosti (delovni spomin, kontrola pozornosti, zmožnost reševanja problemov, miselna fleksibilnost, hitrost procesiranja informacij, itn.) (Drnovšek in Frankovič, 2017; Hart, Wade in Martelli, 2003). Kronična bolečina je naučen odziv - kombinacija trenutne nociceptivne aktivnosti, bolečinskih spominov in vzdrževalnega vedenja, sooblikuje širšo bolečinsko izkušnjo. Integracija biomedicinskega znanja s psihosocialnimi pristopi tako vodi do boljšega razumevanja bolečinskih sindromov,

učinkovitejšega lajšanja bolečine in višje kvalitete življenja bolnikov (Flor in Turk, 2011; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007).

2.7 NEOBČUTLJIVOST NA BOLEČINO

Sposobnost, da čutimo bolečino, je ključna za prepoznavo poškodbe ali zaščito pred njo. Ima obrambno in opozorilno vlogo. Obstajajo pa tudi posebna stanja, kjer se bolečine ne zavedamo, ji ne pripisujemo pomena ali za nas ni neprijetna. Epizodna analgezija se pojavi v okoliščinah visoke ogroženosti (ang. *stress-induced analgesia*) ali evforije (npr. neizogibna bolečina, socialni poraz, poskus samomora, pretep, porod, nesreča, vojna, športni dogodek, nagrada) (Melzack in Wall, 1996). Pojavlja se tudi pri kvalitativnih in kvantitativnih motnjah zavesti (npr. delirij, koma) (Pistoia, Sacco, Stewart, Sara in Carolei, 2016). Čeprav je občutek neprijetnosti ključen del bolečinske izkušnje, je pri nekaterih ljudeh mogoče povzročiti stanje hude bolečine brez posebnega nasprotovanja. Taki posamezniki poročajo, da sicer čutijo bolečino, a jih ne moti oz. ne trpijo. Gre za bolečinsko asimbolijo/disociacijo. Taki ljudje imajo normalno živčevje, bolečino doživljajo kot rahlo neprijetno, a se ne izogibajo bolečinskim dražljajem (Grahek, 2001; Temnik in Marušič, 2009). Obstajajo pa tudi ljudje, ki so neobčutljivi na bolečino zaradi nenormalnega živčevja. Ta je navadno posledica pridobljene nevrološke poškodbe (npr. diabetična nevropatija, poškodba hrbtenjače, gobavost). Taki posamezniki so pod stalnim tveganjem za okužbe in druge zaplete zaradi neprepoznanih poškodb (Melzack in Wall, 1996). Pri nekaterih ljudeh je neobčutljivost na bolečino že prirojena. Otroci s to boleznijo si nezavedno povzročajo poškodbe jezika, oči, sklepov, kože in mišic. Pričakovana življenjska doba je bistveno krajša (Nagasako, Oaklander in Dworkin, 2003). Večina tovrstnih bolnikov ima podedovano senzorno nevropatijo (npr. Riley-Dayev sindrom). Gre za dedne bolezni (npr. mutacija gena SCN9A), povezane z ionskimi kanali (npr. natrijevimi), ki po živcih prenašajo bolečinske signale (Axelrod in Hilz, 2003; Raouf, Quick in Wood, 2010).

2.8 PSIHOLOŠKA BOLEČINA

Psihološka oz. duševna bolečina je neprijetno počutje, ki je psihološkega (ne-fiziološkega) izvora. Gre za duševno trpljenje oz. agonijo. Trajen, nevzdržen in neprijeten občutek, je posledica negativne ocene sebstva (ang. *self*), njegovega primanjkljaja ali nezmožnosti (grožnja notranji integriteti). Negativna ocena najpogosteje nastane zaradi izgube nekoga ali nečesa, kar je povezanega s temeljnimi psihološkimi potrebami. Širok spekter subjektivnih izkušenj v povezavi z negativnimi spremembami sebstva vedno spremljajo negativna čustva. Izraz »psihološka bolečina« oz. »dušobol« (ang. *psychache*) sočasno predstavlja več različnih pomenov - odvisno od tega, na katero področje duševnega življenja se nanaša. Tehnični izrazi so psihalgija, mentalna bolečina, čustvena bolečina, socialna bolečina, spiritualna bolečina, ali preprosto trpljenje (Mee, Bunney, Reist, Potkin in Bunney, 2006,

Strbad, 2012). Sistematičen pregled iz leta 2011 je pokazal, da vsak izmed teh izrazov opisuje isto neprijetno počutje (Meerwijk in Weiss, 2011). Psihološka bolečina, ki je lahko posledica frustracije, tesnobe, ogroženosti, zavrnitve ali izgube, je v psihoanalitični teoriji neizogiben aspekt človekovega bivanja. Izguba življenjskega smisla je povezana z intenzivno psihološko bolečino, ta pa je nadalje povezana s samomorilnostjo (Orbach, Mikulincer, Sirota in Gilboa-Schechtman, 2003; Temnik in Marušič, 2009). Vzrok za psihološko bolečino je v zatrtih psiholoških potrebah (npr. po varnosti, pripadnosti, avtonomiji, dosežkih). Pojavlja se tudi zaradi občutkov krivde, sramu, zadrege, ipd. Pomembnost posameznih potreb ocenjujemo različno, kar pojasni različno stopnjo psihološke bolečine, ob enakih zatrtih potrebah, pri različnih ljudeh. Izraz »socialna bolečina« označuje psihološko bolečino, ki je posledica grožnje medosebni povezanosti. Žalovanje, zadrega, sram in druga boleča čustva so pod-tipi socialne bolečine. Podobno kot pri fiziološki bolečini, je funkcija slednje v prilagoditvi vedenja, z namenom nadaljnega izogibanja temu, kar jo je povzročilo. Z evolucijskega vidika posameznika prisili v ocenjevanje potencialnih medosebnih težav, ki lahko znižajo sposobnost preživetja. Zato so tudi načini izražanja psihološke bolečine takšni, da drugi lahko prepoznajo, da smo v stiski (npr. jok, stokanje, kričanje) (Biro, 2010; MacDonald in Leary, 2005). Raziskave na živalskih modelih in klinične študije z uporabo funkcionalnih slikovnih tehnik so pokazale, da imata fiziološka in psihološka bolečina skupne biološke mehanizme (Mee, Bunney, Reist, Potkin in Bunney, 2006). Ker so podobne možganske regije vključene v procesiranje obeh, bi morali na bolečino gledati kot na kontinuum, ki se razteza od čiste fiziološke do čiste psihološke dimenzije. Posamezniki, ki so bolj občutljivi na en tip bolečine, so bolj občutljivi tudi na drugega. Isti dejavniki, ki povišajo ali znižajo en tip bolečine, na podoben način modulirajo tudi drugega (Eisenberger, 2012; Temnik in Marušič, 2009). Zato ni naključje, da pri opisovanju fenomenov psihološke bolečine uporabljamo metafore za poimenovanje fiziološke bolečine (npr. zlomljeno srce, prestrašen do kosti, boleča izguba) (Meerwijk in Weiss, 2011).

2.9 BOLEČINSKA EMPATIJA

Bolečinska empatija je posebna oblika empatije, ki vključuje prepoznavanje, razumevanje in primerno odzivanje na bolečino drugega. Ko zaznamo, da nekdo izkuša bolečino, se zaradi zrcalnih živcev tudi v naših možganih aktivirajo specifični bolečinski krogotoki; talamus, anteriorna inzula, anteriorni cingulatni korteks (ACC), amigdala, možgansko deblo, mali možgani. Aktivira se skoraj vsa bolečinska matrika; predvsem afektivni del, a brez senzomotornega korteksa in posteriorne inzule. Izolira se bolečinski kontekst (omrežje 2. reda), brez bolečinskega teksta (nocicepcija) (Singer, Seymour, O'Doherty, Kaube, Dolan in Frith, 2004). Pomen širšega konteksta se izraža tudi v tem, da ljudje izgubijo bolečinsko empatijo do posameznikov, ki kršijo socialna pravila (od tod izraz »antipatija«). Pri moških se ob opazovanju bolečine »kršitelja« aktivira tudi nukleus akumbens (NAc), kar kaže na

doživljanje ugodja, željo po maščevanju oz. altruističnem kaznovanju (Singer, Seymour, O'Doherty, Stephan, Dolan in Frith, 2006). Bolečino med posamezniki posredujejo različni znaki; izrazi stiske (npr. grimase, jok, kričanje), fiziološke poškodbe, vizualiziranje travmatičnega dogodka, izogibajoče vedenje. Z evolucijskega vidika je bolečinska empatija koristna za preživetje skupine; nepoškodovanim posameznikom daje motivacijo, da pomagajo poškodovanim oz. se sami izognejo poškodbi (Goubert, Craig in Buysee, 2009; Kovačič, 2014). Zdravstveni delavci se redno srečujejo z ljudmi, ki izkušajo bolečino zaradi poškodbe ali bolezni. Zaradi narave posega ali zdravljenja jim pogosto sami povzročajo bolečino. Da lahko učinkovito pomagajo bolnikom, ohranijo lastno blagostanje, se izognejo stiski, izgorelosti in »sočutni utrujenosti«, zmanjšajo svoj čustveni odziv na bolečino (ascendentna modulacija bolečine). Prilagoditev na zdravstveno okolje tako vključuje tudi zmanjšanje primarnega empatičnega odziva na tujo bolečino, predvsem zaradi potrebe po ohranjanju izvršitvenih funkcij višjega reda (Decety, Yang in Cheng, 2010).

2.10 BOLEČINA PRI ŽIVALIH

Najbolj zanesljiva metoda za merjenje bolečine pri ljudeh je postavljanje vprašanj. Posameznik lahko poroča o bolečini, ki je ne moremo zaznati s fiziološkim merjenjem. Živali tega ne zmorejo (podobno kot dojenčki, dementni, osebe z motnjami v razvoju, ipd.). Na to težavnost so se filozofi in znanstveniki odzvali na različne načine. Descartes je trdil, da živali nimajo duše in zato ne morejo izkusiti bolečine. Veterinarje so nekoč učili naj ignorirajo živalsko bolečino, ker niso vedeli, kako točno jo doživljajo (DeGrazia in Rowan, 1991). O bolečini lahko sklepamo na podlagi fizioloških in vedenjskih odzivov. Akumulacija raziskav na področju kognitivne etologije je pokazala, da imajo živali vsaj osnovne misli in občutke. Postalo je jasno, da lahko vsi vretenčarji in večina nevretenčarjev čuti bolečino (nocicepcija, bolečinsko vedenje, ipd.) (Griffin in Speck, 2004). V veterini danes uporabljamo enake analgetike in anestetike kot pri ljudeh, saj so nevromodulatorji bolečine podobni (npr. opioidni sistem) (Vinuela-Fernandez, Jones, Welsh in Fleetwood-Walker, 2007). V bioetiki obstaja filozofska smer (ang. *painism*), ki razlaga, da morajo imeti vsa živa bitja, ki čutijo bolečino, osnovne pravice (npr. pravica do življenja, pravica do ne-trpljenja), neodvisno od drugih lastnosti, ki navadno odločajo o njihovi »vrednosti« (npr. podobnost s človekom, inteligentnost, samozavedanje) (Ryder, 2001).

2.11 FILOZOFIJA BOLEČINE

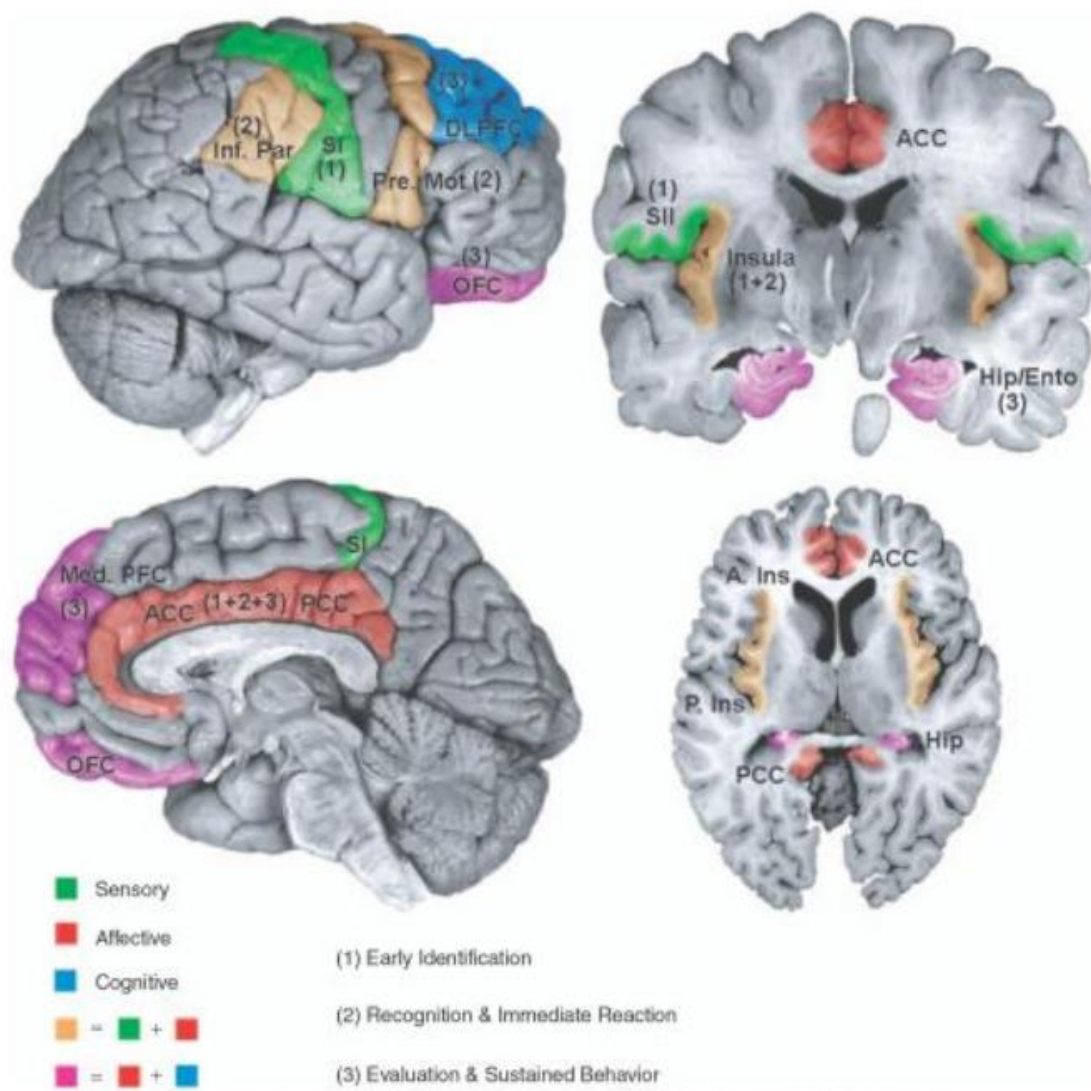
Pomen bolečine se je spreminjal skozi religiozne in sekularne tradicije od antike do danes (Rey, 1995). Fiziološka bolečina je pomembna politična tema v navezavi na različne družbene tematike (npr. telesno kaznovanje, prepovedane droge, kontrola zdravil, uporaba prisilnih sredstev, pravice živali). V različnih družbenih kontekstih se bolečino povzroča namenoma (npr. telesno kaznovanje kot vzgojni pripomoček, sadomazohizem pri spolni

aktivnosti). V nekaterih kulturah se pri različnih obredih namenoma poslužujejo bolečih praks (npr. mučenje z namenom duhovnega očiščenja, obeleževanja življenjskih prehodov) (Morris, 1991; Rey, 1995). Filozofija bolečine spada na področje filozofije uma, ki proučuje fiziološko bolečino v navezavi na monizem, dualizem, funkcionalizem, redukcionizem ali materializem. V družbi, kulturi, religiji in filozofiji ima širši pomen. Lahko se nanaša na katerokoli obliko trpljenja. V klasičnem smislu gre za nasprotje ugodja. Pri raziskovanju fenomena zavesti, ki se povezuje z doživljanjem ugodja in neugodja, sta se izoblikovali dve teoriji; hedonika oz. znanost o prijetnih in neprijetnih stanjih zavesti ter algedonika oz. znanost o povezanosti bolečine in užitka. V estetiki ima bolečina posebno psihološko funkcijo, ki je po eni strani neprijetna, po drugi pa lahko poviša ugodje (npr. bolečina je nujno potreben element v drami ali tragediji) (Marchand, 2012; Morris, 1991).

3 MEHANIZMI BOLEČINE

3.1 BOLEČINSKE TEORIJE

Pred odkritjem živcev in njihove vloge pri bolečini, so si ljudje ustvarjali najrazličnejše predstave o procesih in telesnih funkcijah, ki naj bi bile odgovorne zanjo. Hipokrat (peto stoletje pr. n. št.) je verjel, da gre za neravnovesje med vitalnimi tekočinami (vitalizem). Aristotel (četrtstoletje pr. n. št.) je bolečino uvrščal med čustva oz. lastnosti duše, zunaj čutil (empirizem). Avicenna (11. stoletje) je opisoval, da obstajajo posebna čutila za dotik, bolečino in žgečkanje (racionalizem). Descartes (17. stoletje) je podal definicijo, da je bolečina motnja, ki se prenaša po živčnih vlaknih, dokler ne doseže možganov (mehanicizem). V 18. stoletju je prišlo do preobrata - pojmovanje bolečine se je odmaknilo od mistične (duhovne) sfere do fizične (materialne) izkušnje. Nastalo je več enodimenzionalnih (senzorno-fizioloških) modelov. Teorija specifičnosti (Von Frey) je bolečino pojmovala kot poseben občutek z lastnim senzornim aparatom, neodvisnim od dotika in drugih čutil. Teorija intenzivnosti (Erb) bolečine ni pojmovala kot edinstveno senzorno modaliteto, pač pa kot čustveno stanje, ki je posledica premočnega vhodnega dražljaja (npr. močan pritisk, vročina ali mraz). Ob koncu 19. stoletja so fiziologi in zdravniki zagovarjali teorijo specifičnosti, psihologi pa teorijo intenzivnosti. Na prelomu 20. stoletja je po seriji kliničnih eksperimentov prevladala teorija specifičnosti (Bonica, 1990; Kovačič, 2014; Parris in Johnson, 2013). V 50. letih 20. stoletja se je razvila teorija perifernega vzorca (Sinclair in Weddell), ki je razlagala, da so vsi živčni končiči v koži, razen tistih, ki oživčujejo dlake, identični, in da je bolečina posledica njihovega dovolj močnega draženja. V 60. letih 20. stoletja se je razvila teorija kontrolnih vrat (Melzack in Wall), ki je razlagala, da tanka živčna vlakna, odgovorna za bolečino, in debela živčna vlakna, odgovorna za dotik, pritisk in vibracije, skupaj prenašajo informacije od mesta poškodbe do dorzalnega roga hrbtenjače. Več kot je aktivnosti v debelih vlaknih, v odnosu do tankih, manj bolečine lahko čutimo. Na podlagi slednje se je razvila tudi večdimenzionalna teorija bolečine (Melzack in Casey), ki je razlagala, da bolečinska izkušnja vključuje vsaj 3 dimenzije; a) senzorno-diskriminatorno (somatosenzorni korteks - S1, S2; lokacija, jakost, oblika, trajanje, prepoznavna bolečine, »tekst«) b) afektivno-motivacijsko (limbični sistem - talamus, inzula, cingulatni korteks, hipokampus, amigdala, NAc, premotorni korteks; neprijeten občutek, vznurjenost, potreba po umiku in izogibajoče vedenje) c) kognitivno-evaluacijsko (prefrontalni korteks - medialni, lateralni, orbitofrontalni; ocena bolečine, distrakcija, pretekle izkušnje, odločitev za odziv, vzdrževalno vedenje, »kontekst«). Omenjene dimenzije se sočasno »prožijo« in medsebojno dopolnjujejo (Casey in Tran, 2006; Marchand, 2012).



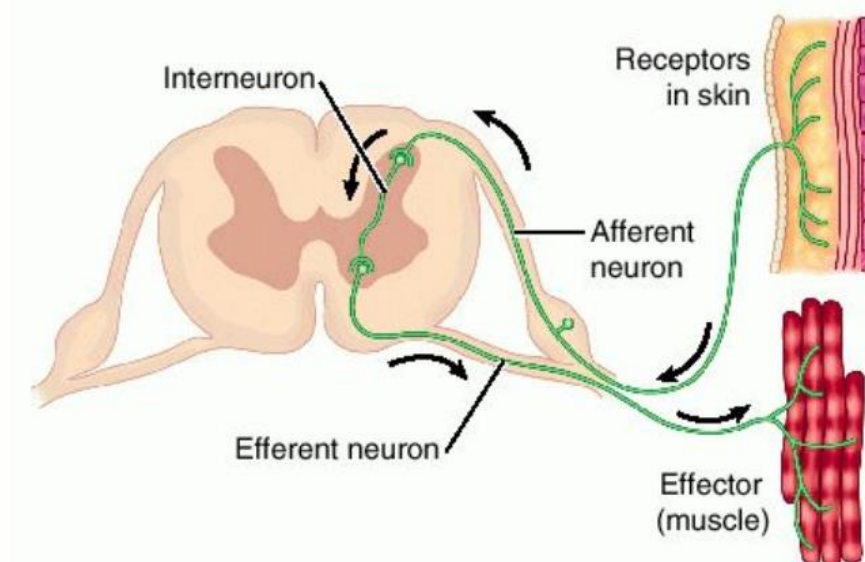
Slika 3.01. Prikaz možganskih centrov vključenih v prepoznavo, odzivanje in vrednotenje bolečine - somatosenzorni korteks (zeleno), limbni sistem (rdeče), prefrontalni korteks (modro) (Casey in Tran, 2006).

Neprijetnost bolečine tako ni determinirana le z jakostjo dražljaja, pač pa na njeno percepcijo vplivajo tudi višje kognitivne funkcije (Kovačič, 2014). Kognitivno-evaluacijska dimenzija (npr. placebo, hipnotska sugestija, visoka vzburjenost pri igri/športu) lahko blokira afektivno-motivacijsko in senzorno-diskriminatorno (Millecamps, Seminowicz, Bushnell in Coderre, 2013). Zato pri zdravljenju nimamo na voljo le analgetikov, živčnih blokad in operativnih posegov, pač pa tudi druge metode, ki preko miselne, čustvene, motivacijske in vedenjske dimenzije vplivajo za doživljanje bolečine (Bonica, 1990; Kovačič, 2014). Teorija intenzivnosti je trdila, da lahko z dovolj močnim draženjem kateregakoli receptorja ustvarimo bolečinski dražljaj. Kasnejše raziskave so to domnevo ovrgle (Marchand, 2012). Nekatera senzorna vlakna ne razlikujejo med škodljivimi in neškodljivimi dražljaji, druga se odzivajo le na škodljive/visoko intenzivne dražljaje (npr. nociceptorji). Ko presežejo potrebni prag, škodljivi dražljaji na perifernem delu nociceptorja ustvarjajo tokove, ki po

živčnih vlaknih prenašajo signale vse do hrbtenjače. Lastnosti nociceptorjev (npr. odzivnost na toplotne, kemične ali mehanske lastnosti okolja) so določene z vrsto in funkcijo ionskih kanalov (Woolf in Ma, 2007).

3.2 BOLEČINSKE POTI

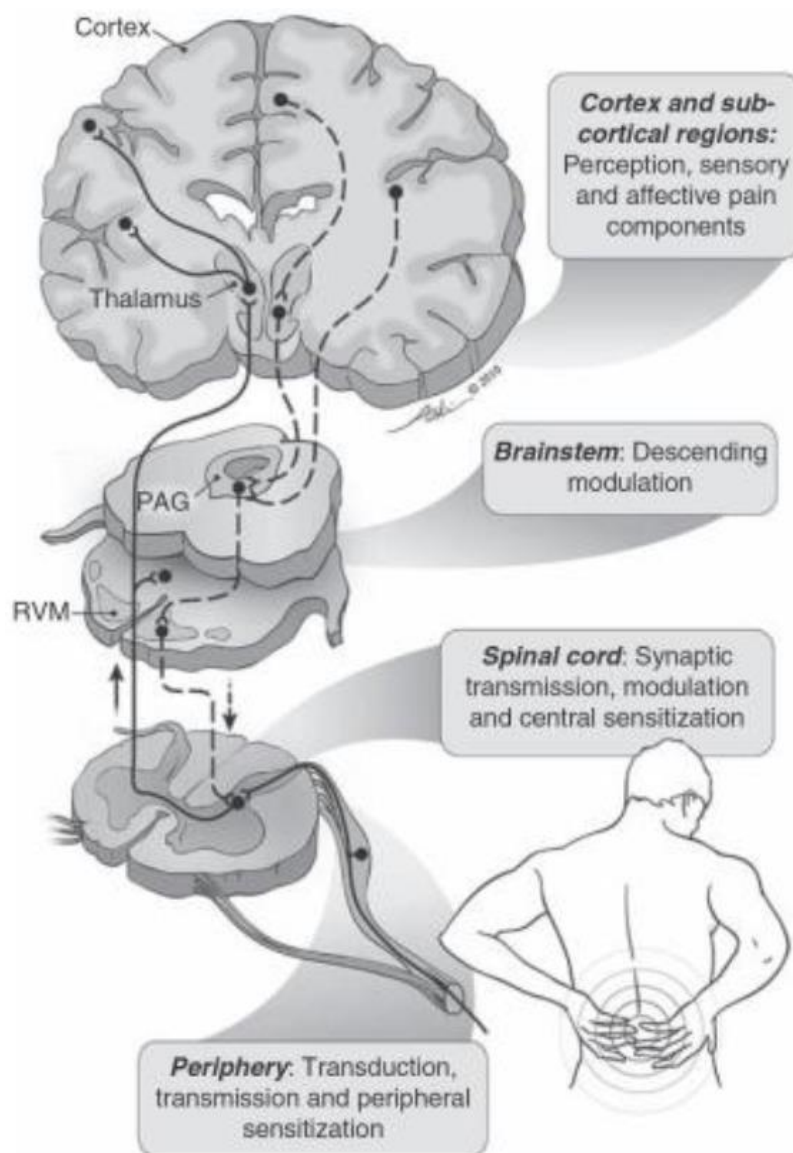
Bolečinski dražljaji potujejo od perifernih živcev do hrbtenjače po A-delta vlaknih (mehanska, termalna nocicepcija) in C vlaknih (mehanska, termalna, kemična nocicepcija). Ker so A-delta vlakna debelejša (1-5 μm) in mielinizirana, lahko dražljaje prenašajo hitreje (5-30 m/s) od C vlaken, ki so tanjša (0.2-1.5 μm) in nemielinizirana (0.5-2 m/s). Zato najprej občutimo primarno, ostro, vbodno bolečino, ki se prenaša po A-delta vlaknih, nato (z zamikom 0.1-1 sekunde) občutimo sekundarno, pekočo, razpršeno bolečino, ki se prenaša po C vlaknih. To so živci prvega reda, ki vstopajo v hrbtenjačo preko dorzolateralnega trakta. Nekatera bolečinska vlakna so neposredno povezana z motornimi živci v hrbtenjači, ki služijo hitrim odzivom (npr. refleksni umik) (Marchand, 2012).



Slika 3.02. Shema senzomotorne poti pri refleksnem umiku (Baccei in Fitzgerald, 2013).

A-delta in C vlakna se v centralni želatinasti substanci (ang. *central gelatinous substance*) povežejo z živci drugega reda, ki preko anteriorne bele komisure prečkajo hrbtenjačo in se zlijejo v spinotalamični trakt. Preden dosežejo možgane, se ta razdeli v neospinotalamični in paleospinotalamični trakt. Neospinotalamični živci nosijo informacije A-delta vlaken in se končajo v talamusu, kjer se povežejo z živci tretjega reda (somatosenzorni korteks; S1, S2). Paleospinotalamični živci nosijo informacije C vlaken in se končajo v možganskem deblu (medula, pons, periakveduktna sivina). Bolečinska aktivnost v talamusu se nato razširi do inzule, ki je center za razlikovanje med bolečino in drugimi homeostatskimi občutki (npr. slabost, srbenje) ter ACC, ki je center za neprijetno doživljanje bolečine (Baccei in

Fitzgerald, 2013; Ringkamp, Dougherty in Raja, 2018). Živci širokega dinamičnega reda (ang. *wide dynamic range neurons*) se odzivajo tako na A-delta in C vlakna, kot tudi na A-beta vlakna, ki so debelejša (6-12 μm), hitrejša (35-75 m/s) in mielinizirana. Ta vlakna prenašajo signale za dotik, vibracijo, gibanje in propiocepcijo (Marchand, 2012).



Slika 3.03. Prenos bolečinskega dražljaja od periferije, preko hrbtenjače in možganskega debla, do korteksa (Ringkamp, Dougherty in Raja, 2018).

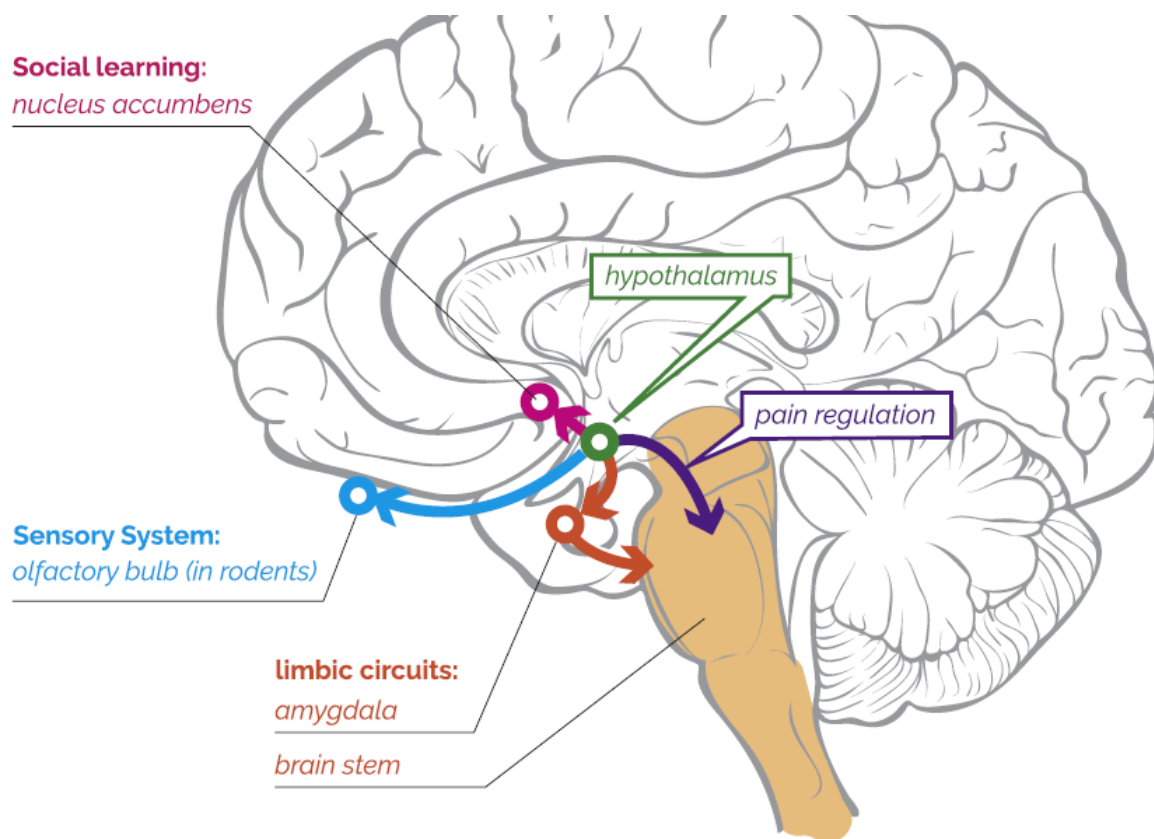
3.3 ANTEROLATERALNI SISTEM

Anterolateralni sistem vsebuje ascendentna vlakna, ki prenašajo senzorne signale od periferije do možganov. Sestavljen je iz treh glavnih poti. Prvi, spinotalamični trakt, se konča v talamusu. Deli se na anteriornega, ki prevaja dotik ter lateralnega, ki prevaja bolečino in temperaturo. Drugi, spinoretikularni trakt, se konča v retikularni formaciji. Omogoča vznburjenje in pozornost na vhodne dražljaje. Tretji, spinotektalni trakt, se konča v tektumu.

Usmerja čutila proti izvoru dražljaja (Mendoza, 2011). Informacije, ki se prevajajo po spinotalamičnemu traktu so »afektivno-senzacijske« - dražljaje spremljajo kompulzije za ukrepanje (npr. srbenje ustvarja potrebo po praskanju, bolečina ustvarja potrebo po umiku). Spinotalamični trakt vsebuje dva pod-sistema. Neposrednega, ki omogoča zavestno prepoznavo bolečine ter posrednega, ki omogoča afektivnost in vznurjenost. Nekaj bolečinskih signalov se prevaja tudi po cerebelarnih somatosenzornih poteh, ki so primarno namenjena proprioceptiji - občutek za pozicijo in premikanje telesa (Ringkamp, Dougherty in Raja, 2018; Vardeh in Naranjo, 2017).

3.4 PERIAKVEDUKTNA SIVINA

Centralna oz. periakveduktna sivina (PAG) je poleg rostralne ventromedialne medule (RVM) primarni kontrolni center za endogeno oz. descendento (ang. *top-down*) modulacijo bolečine. Nahaja se v možganskem deblu, natančneje v tegmentumu, poleg cerebralnega akvedukta. Ascendentna (ang. *bottom-up*) vlakna spinotalamičnega trakta vstopajo v PAG preko spinomezencefalonskega trakta (Ossipov, Dussor in Porreca, 2010). PAG predstavlja stimulatívno tarčo za bolnike s kronično bolečino (npr. cerebralni vsadki) (Hemington in Coulombe, 2015). Vsebuje živce, vpletene v sintezo peptidov, ki modulirajo bolečino (npr. endorfini, enkefalini, dinorfini, somatostatin, galanin-1, nevrokinin A, neuropeptid Y). PAG je nadalje povezan z jedri rafe, kjer poteka sinteza serotonina (5-HT) in lokus ceruleusom, kjer poteka sinteza noradrenalina (NA). Oba okrepita aktivnost endogenih opioidov. Živci, ki izhajajo iz PAG se spuščajo do dorzalnega roga hrbtenjače, kjer se povežejo z zaviralnimi internevroni Rolandove substance gelatinoze (SGR). Aktivacija slednjih povzroči sproščanje enkefalinov oz. dinorfínov, ki se vežejo na μ -opioidne receptorje. Ti zavirajo sproščanje substance P v živcih prvega in drugega reda, ki po spinotalamičnemu traktu prevajajo bolečinske signale. Tako je nociceptivna aktivnost zavirana, še preden doseže kortikalne strukture, ki so vpletene v prepoznavo oz. zavedanje bolečine (npr. talamus, inzula, ACC) (Millan, 2002). Ta fenomen imenujemo »teorija kontrolnih vrat«, ki razlaga, da lahko z električno stimulacijo PAG dosežemo takojšnjo in globoko analgezijo (Ossipov, Dussor in Porreca, 2010). Raziskave z uporabo funkcionalne magnetne resonance (fMRI) so pokazale, da se PAG aktivira ob gledanju neprijetnih slik, povezanih z bolečino (zrcalni živci) (Hemington in Coulombe, 2015). PAG vsebuje tudi oksitocinske in vazopresinske receptorje. Ti so povezani z orbitofrontalnim korteksom (OFC), ki posreduje vlogo pri »materini« ljubezni, zaščiti in tolažbi. Lateralni OFC se aktivira ob ugodnih senzornih dražljajih - nežen dotik, prijeten vonj, sproščujoča glasba, estetski prizori, okusna hrana (od tod izraz »toložilna hrana«). PAG se povezuje tudi s hipotalamusom, kjer poteka sinteza oksitocina, ki posreduje vlogo pri romantični ljubezni, spolnemu vedenju, navezanosti, pripadnosti, zaupanju, empatiji, socialnemu približevanju/izogibanju, psihološkemu stresu in tesnobi (Bartels in Zeki, 2004; Fineberg in Ross, 2017; Millan, 2002).



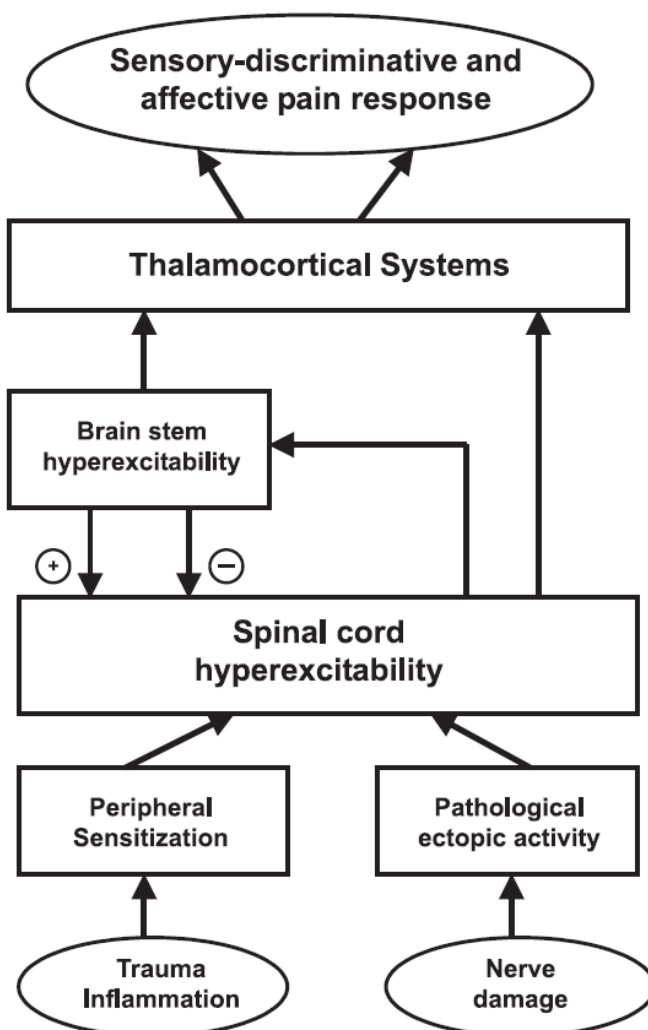
Slika 3.04. Prikaz osnovnih poti, preko katerih oksitocin modulira socialno/čustveno funkcioniranje, vključno z descendentno regulacijo bolečine (interakcija z opioidnim in kanabinoidnim sistemom) (Fineberg in Ross, 2017).

Poleg opioidnih, vsebuje tudi kanabinoidne receptorje; oboje lahko stimuliramo s telovadbo, orgazmom, uživanjem začimb, kakava, zelenega čaja, konoplje, maka, ipd. (Millan, 2002). Omenjeni mehanizmi pričajo o tem, da je PAG nekakšen sprostitveni/antistresni center v možganih (Ossipov, Dussor in Porreca, 2010). Bolečina ni končni produkt linearnega senzornega prenosa od periferije do možganov, pač pa dinamičen proces, ki vključuje stalno interakcijo med kompleksnimi ascendentnimi in descendentnimi sistemi. Ti so v veliki meri pogojeni s preteklimi izkušnjami (Flor in Turk, 2011).

3.5 BOLEČINSKA SENZITIZACIJA

Po boleznih ali poškodbi perifernega živca se lahko pojavi zmotna regeneracija. Nociceptorji razvijejo spontano patološko aktivnost (ang. *ectopic discharges*), postanejo nenormalno vznurjeni in visoko občutljivi na kemične, termalne ali mehanske dražljaje (primarna hiperalgezija). Ta fenomen imenujemo periferna senzitivizacija. Značilna je tudi za vnetje, povezano s poškodbo tkiva. Ob stalni nociceptivni aktivnosti v periferiji, živci spinotalamičnega trakta razvijejo višjo aktivnost ozadja (ang. *spinal hyperexcitability*), razširijo receptivno polje in okrepijo odzive na aferente impulze - tudi na navadno neškodljive taktilne dražljaje (sekundarna hiperalgezija oz. alodinija). Ta fenomen

imenujemo centralna senzitivizacija (Schaible, 2007; Toni, 2012). »Izguba« aferentnih signalov povzroči funkcionalne spremembe v živcih dorzalnega roga hrbtenjače. Zmanjšanje živčnega vložka (ang. *neural input*) na ravni velikih vlaken zniža aktivnost interneuronov, ki zavirajo nociceptivne signale. To vodi v izgubo aferentne inhibicije - zmanjšana sinteza zaviralnih živčnih prenašalcev (npr. glicin, GABA). Živci spinotalamičnega trakta se začnejo spontano prožiti - povišana sinteza ekscitatornih živčnih prenašalcev (npr. glutamat). Ta fenomen imenujemo deaferencijska hipersenzitivizacija. Poškodbe perifernih živcev povzročijo sproščanje vnetnih mediatorjev (npr. citokinov, kemokinov, rastnih dejavnikov), ki nadalje vplivajo na delovanje centralnega živčevja. Poviša se aktivnost simpatičnega živčevja (adrenergična odzivnost). Dodaten dejavnik pri bolečinski senzitivizaciji je znižana aktivnost descendentnih protibolečinskih sistemov v možganskem deblu (descendentna inhibicija bolečine). Centralna senzitivizacija je tako rekoč priučena - gre za obliko klasičnega pogojevanja, pri katerem neškodljivi senzorni dražljaji prevzamejo vlogo bolečinskih (Denk, McMahon in Tracey, 2014; Toni, 2012; Woolf, 2011).

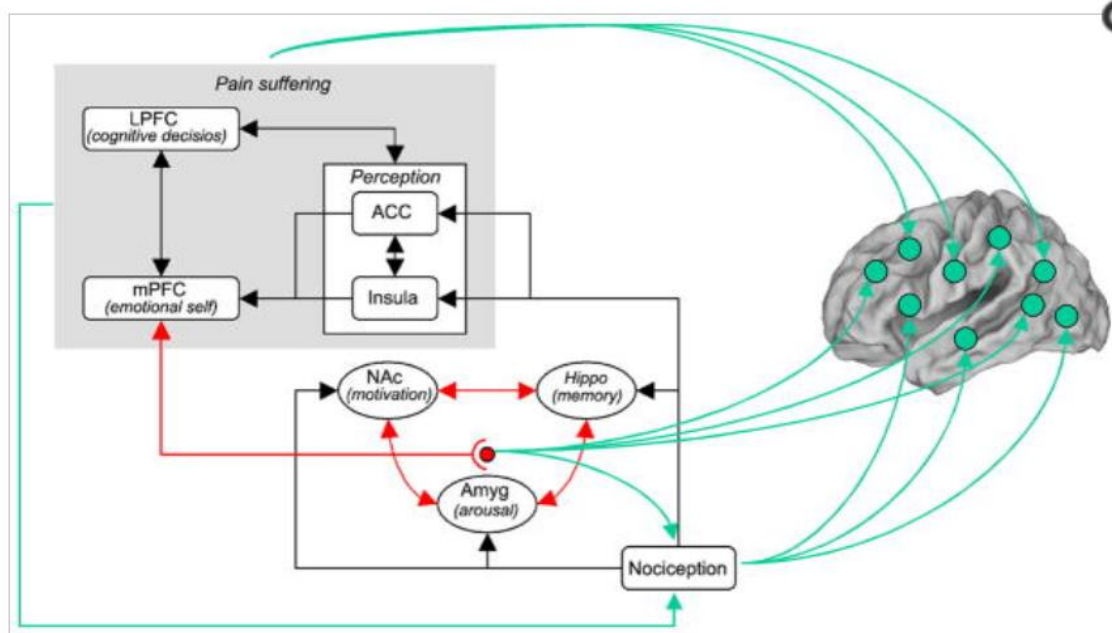


Slika 3.05. Shema nociceptivnega procesa pri vnetni in nevropatski bolečini ter odziv struktur višjega reda (Schaible, 2007).

Pomembno vlogo pri razvoju senzitivacije imajo tudi glialne celice (npr. mikroglia, astrociti, satelitne glialne celice, Schwannove celice, trigeminalni gangliji) (Ji, Berta in Nedergaard, 2013). Omenjeni mehanizmi so odvisni od epigenetskih, molekularnih in celičnih sprememb (Denk, McMahon in Tracey, 2014; Descalzi, Ikegami, Ushijima, Nestler, Zachariou in Narita, 2015). Kot odziv na zmanjšan živčni vložek, se spremenjeni delovanje ionskih kanalov (npr. natrijevih, kalijevih, kalcijevih), živčnih prenašalcev (npr. serotonina, dopamina, noradrenalina, glutamata, glicina), receptorjev (npr. holinergičnih, kanabinoidnih, NMDA, AMPA, GABA), nevrotrofinov (npr. BDNF, NGF, NT-3) in ekspresija genov (npr. GCH1, OPRM1, SHANK3), kar povzroča dodatne zaplete pri diagnostiki in zdravljenju kronične bolečine (Basbaum, Bautista, Scherrer in Julius, 2009; Denk, McMahon in Tracey, 2014; Scholz in Woolf, 2002).

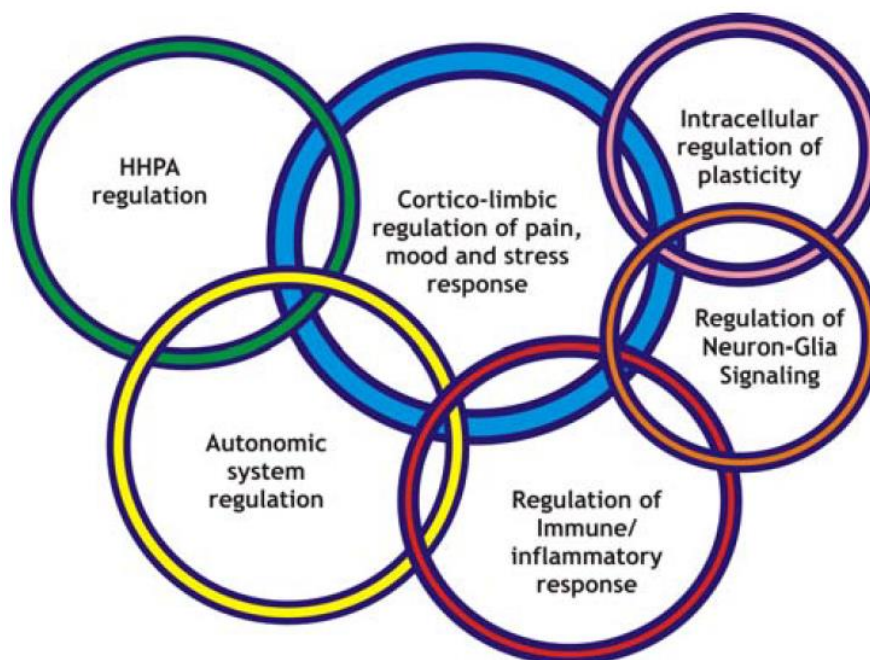
3.6 PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNE BOLEČINE

Kronična bolečina je pogosto posledica neustreznega lajšanja akutne bolečine in z njo povezanih dejavnikov tveganja (Toni, 2012). Stalno proženje nociceptivnih signalov od periferije do hrbtenjače lahko povzroči poseben bolečinski fenomen (ang. *pain wind-up phenomenon*), ki zniža prag prenosa bolečinskih signalov in omogoči prenos po nociceptivnih živčnih vlaknih (ang. *pain chronification*). Ko je ta proces vzpostavljen, ga je težko zaustaviti (od tod izraz »bolečina krepi samo sebe«) (Colvin in Power, 2005). Kronična bolečina je samostojna bolezen, ki prizadene strukturo in funkcijo možganov (May, 2008). Raziskave z uporabo fMRI so pokazale na nenormalno anatomsko in funkcionalno povezanost v področjih za procesiranje bolečine, čustvovanje in avtonomne funkcije, tudi ob mirovanju (ang. *default mode network*). Raziskave z uporabo elektroencefalograma (EEG) so pokazale na spremenjeno možgansko aktivnost - povišano beta valovanje ter zmanjšano alfa in teta valovanje (Baliki, Geha, Apkarian in Chialvo, 2008). Strukturne in funkcionalne spremembe možganov lahko pojasnimo s fenomenom nevroplastičnosti (ang. *long-term potentiation/depression, receptor system up/down regulation*) (Basbaum, Bautista, Scherrer in Julius, 2009). Zaradi procesa senzitivacije je somatotopska predstava o telesu neprimerno reorganizirana. Ta neustrezna sprememba (ang. *maladaptive change*) povzroči nastanek hiperalgezije. Stalna nociceptivna aktivnost, primarno izkrivljena zaradi procesa senzitivacije, vpliva na delovanje limbičnih struktur - amigdala, NAc in hipokampus, ki uravnavajo vzburjenost, motivacijo, prepoznavo, pričakovanje, učenje in spomin. Interakcija s prefrontalnimi procesi določa, do katere mere bo kronična bolečina prešla v čustveno stanje, ki ga hkrati spremlja slabša zmožnosti inhibicije, descendente kontrole in endogene analgezije (Apkarian, Hashmi in Baliki, 2011). Limbični krogotoki pošiljajo signale tudi v druge predele korteksa (ang. *thalamocortical networks*), kjer čez čas prav tako pride do strukturnih in funkcionalnih sprememb (sekundarna izkrivljanja). Te se odražajo v stopnji trpljenja ter aktivnih/pasivnih strategijah spoprijemanja z bolečino (senzorno-afektivno-kognitivna dimenzija) (Schaible, 2007).



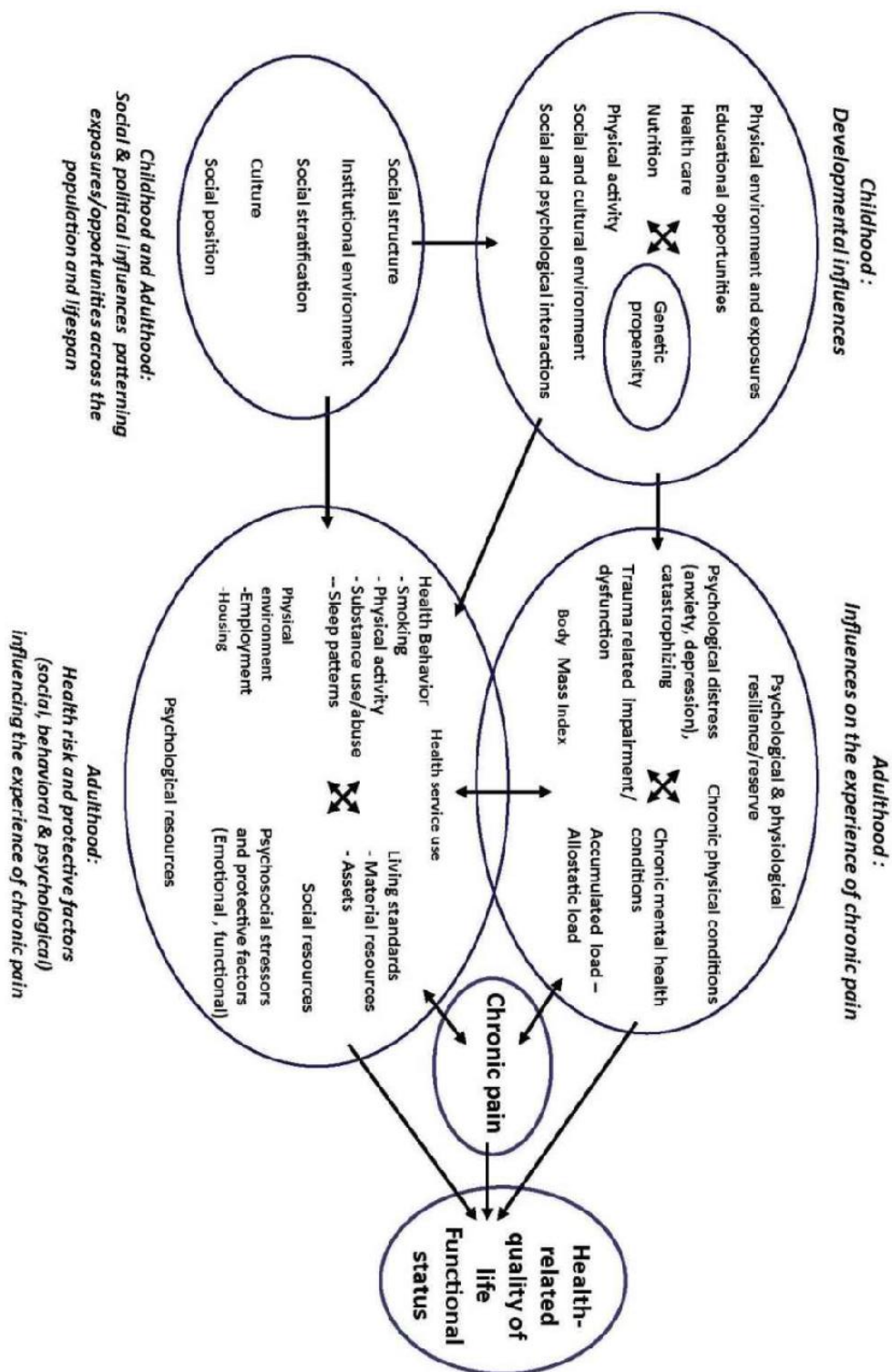
Slika 3.06. Povezanost možganskih centrov vpletenih pri nastanku akutne bolečine ter njeni pretvorbi v kronično obliko - PFC, ACC, NAc, inzula, amigdala, hipokampus (Apkarian, Hashmi in Baliki, 2011).

Skupen mehanizem med kronično bolečino, depresijo in nespečnostjo je dopaminergična disfunkcija. Povišana tonična dopaminska aktivnost in kompenzatorno zmanjšana fazična dopaminska aktivnost sta pomembni pri zaviranju bolečine (npr. COMT pri fibromialgiji) (Finan in Smith, 2013). Trajno znižan bolečinski prag je lahko tudi posledica disfunkcije genov, ki so zadolženi za normalno delitev živčnih celic (npr. znižana ekspresija gena Notch3) (Rusanescu in Mao, 2014). Kronična bolečina vključuje disfunkcijo astrocitov, mikroglije in satelitnih glialnih celic (gliopatija). Sprememba mikroglialnih omrežij, povišana koncentracija citokinov, kemokinov, limfocitov, rastnih dejavnikov in višja aktivnost mikroglije, v kombinaciji potencira produkcijo bolečine (glioza). Zaradi povišane koncentracije glutamata astrociti izgubijo sposobnost regulacije vzburjenosti živcev, kar poviša spontano živčno aktivnost po bolečinskih krogotokih (dezinhibicija) (Ji, Berta in Nedergaard, 2013). Kronična bolečina (npr. fantomska bolečina, bolečina v križu, glavobol, fibromialgija, sindrom razdražljivega črevesja) povzroča izgubo sive substance, ki pa je v primeru ozdravitve reverzibilna (npr. z uporabo meditacije) (May, 2008). Bolečinsko senzitivacijo dodatno okrepi disfunkcija imunskega, endokrinega in avtonomnega odziva. Podobno kot motnje čustvovanja in razpoloženja, je tudi kronična bolečina vzrok in posledica neravnovesja različnih bioloških pod-sistemov, ki so medsebojno povezani - prekomerne vzdraženosti osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA), simpatičnega živčevja, limbičnega sistema, mikroglije, sproščanja glukokortikoidov, vnetih citokinov, itn. (Denk, McMahon in Tracey, 2014; Maletic in Raison, 2012).



Slika 3.07. Nabor bioloških pod-sistemov vključenih v razvoj kronične bolečine - kortikolimbicni sistem, HPA os, avtonomno živčevje, nevroglia, imunski sistem, celična plastičnost (Maletic in Raison, 2012).

Sistemeski model zdravja razlaga, da do tovrstnih mehanizmov na »mikro ravni« ne prihaja po naključju (npr. genetska ranljivost). Razvijejo se zaradi različnih patoloških vplivov na »makro ravni« (npr. ekstremno okolje) - travmatski življenjski dogodki, disfunkcionalni vedenjski vzorci, razvojna obolenja, nizek socialno-ekonomski status, ipd. (Descalzi, Ikegami, Ushijima, Nestler, Zachariou in Narita, 2015; Dominick in Blyth, 2012). Zato je pri proučevanju, vrednotenju, preventivi in terapiji kronične bolečine potrebno nasloviti obe ravni. Tako »notranje« mehanizme bolečine in bolezni, kot »zunanje« klinične simptome, komorbidnosti in dejavnike tveganja (Scholz in Woolf, 2002; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007).

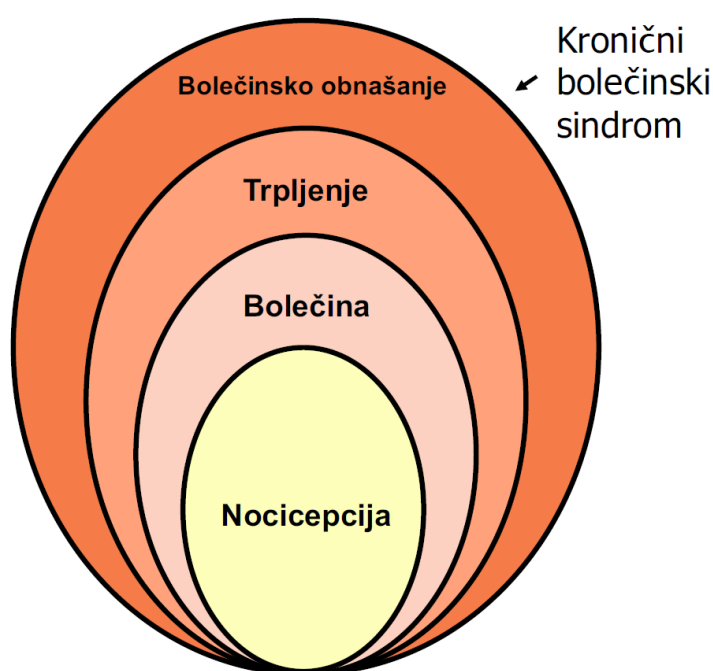


Slika 3.08. Sistemski model razvojnih/okoljskih dejavnikov, lastnosti in vedenj, ki vplivajo na izkušnjo kronične bolečine, funkcionalni status, izide zdravljenja in kvaliteto življenja (Dominick in Blyth, 2012).

4 VREDNOTENJE BOLEČINE

4.1 MERJENJE BOLEČINE

Merjenje bolečine (ang. *pain assessment*) poteka preko različnih poizvedovalnih tehnik oz. pripomočkov (npr. lestvice, vprašalniki, inventariji, intervjuji), nevroloških pregledov oz. testov (npr. nociceptivni refleksi, termotest, vibrometer, algometer, Freyevi laski, kosem vate, lesena bucika, glasbene vilice, obtežene igle, laserski izvabljeni odzivi, mikronevrografija) ter elektrofizioloških oz. slikovnih instrumentov (npr. EMG, EEG, MEG, PET, SPECT, fMRI) (Breivik idr., 2008; Rodi, 2012). Bolečina je peti vitalni znak - poleg srčnega utripa, dihanja, krvnega tlaka in telesne temperature. Posameznikovo samoporočanje je pri tem najbolj zanesljivo merilo (Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Zdravstveni delavci včasih podcenjujejo resnost bolečine, zato v zdravstveni negi obstaja načelo, da je bolečina vse, kar bolnik reče, da je in da obstaja, kadar bolnik tako pravi (Prkachin, Solomon in Ross, 2007). Rezultati bolečinskega merjenja s fMRI namreč dobro korelirajo s samoporočanjem bolnikov (Brown, Chatterjee, Younger in Mayke, 2011). Narava bolečine onemogoča objektivno merjenje - bolečinska izkušnja se včasih ne sklada z obsegom organske patologije (Dansie in Turk, 2013). Znotraj biopsihosocialnega modela proučujemo celoten bolečinski profil; a) nocicepcijo (draženje perifernih receptorjev, prenos po živčnih vlaknih) b) bolečinsko zaznavo (percepcija občutka bolečine) c) trpljenje (neprijetno čustveno stanje) d) bolečinsko vedenje (izražanje bolečine v ali izven socialnega konteksta). Če bolečina traja dlje časa, nas, poleg simptomov, zanima tudi funkcionalnost bolečinskega sindroma (Flor in Turk, 2011; Kovačič, 2014).



Slika 4.01. Loeserjev model proučevanja različnih dimenzij bolečine (Flor in Turk, 2011).

Prag bolečine določamo z jačanjem bolečinskega dražljaja (npr. jakost mraza, vročine, pritiska, električnega toka). Prag percepcije bolečine je točka, na kateri dražljaj postane boleč - pri testih z glodavci je to odmik repa, odskok, trzanje, lizanje tačke, ipd. Prag tolerance bolečine dosežemo takrat, ko posameznik želi ustaviti bolečino. Razlike v percepciji in toleranci so povezane s trenutnimi okoliščinami (npr. posameznikovo razpoloženje, pozornost, protibolečinska terapija, ki jo prejema). Pa tudi s spolom, starostjo, osebnostno strukturo, preteklimi izkušnjami, kulturnim in genetskim ozadjem (Mailis-Gagnon, 2010; Melzack in Wall, 1996; Scholz in Woolf, 2002). Akutno bolečino navadno ocenjujemo z enodimenzionalnimi pripomočki (npr. numerične lestvice, vizualne analogne lestvice). Vrednotenje kronične bolečine zahteva uporabo večdimenzionalnih kvalitativnih orodij, ki preverjajo fiziološko, čustveno in socialno funkcioniranje, strategije spoprijemanja, osebne lastnosti, kvaliteto življenja, ipd. Da bi določili jakost oz. kvantiteto, morajo bolniki svojo bolečino oceniti od nič do 10 (npr. lestvica NRS-11). Obliko oz. kvaliteto bolečine lahko določimo, če bolniki izpolnijo posebne vprašalnike, ki vsebujejo besede z najboljšim opisom njihovega stanja (npr. McGillov bolečinski vprašalnik - MPQ, ki meri senzorno, afektivno, kognitivno in druge dimenzije bolečine) (Breivik idr., 2008). Psihosocialno stanje bolnika s kronično bolečino ocenjujemo s Profilom razpoloženskih stanj (POMS), Beckovim inventarijem depresije (BDI), Kratko lestvico stresa (BSS), Vprašalnikom sprejemanja kronične bolečine (CPAQ) in Večdimenzionalnim bolečinskim inventarijem (MPI). Pri slednjem lahko bolnika uvrstimo v tri kategorije; a) prilagodljivost (izkušnja visoke socialne podpore, relativno malo bolečine in njenega vpliva na življenje, visoka samoaktivnost, visoka verjetnost uspešnega zdravljenja) b) socialna stiska (percepcija, da pomembni drugi niso dovolj podporni do njihove bolečine) c) disfunkcionalnost (percepcija bolečine kot visoko ogrožajoče, z globokim vplivom na kvaliteto življenja, visoka stopnja psihološkega stresa, strahu, izogibajočega vedenja in neopravilnosti, nizka samoaktivnost, nizka verjetnost uspešnega zdravljenja). Splošno zdravje, funkcionalnost in kvaliteto življenja bolnika z bolečino merimo s Kratko anketo zdravja (SF-36), Profilom bolezenskega vpliva (SIP), Indeksom bolečinske neopravilnosti (PDI), Inventarijem funkcionalne neopravilnosti (FDI), Morrisovim vprašalnikom neopravilnosti (MDQ), Kontrolnim seznamom bolečinskega vedenja (PBC), Vprašalnikom bolečinske samoučinkovitosti (PSEQ), Merilom funkcionalne neodvisnosti (FIM) in Lestvico kvalitete življenja (QOLS) (Dansie in Turk, 2013). Za boljše razumevanje bolnikovega stanja je priporočljivo kombinirati rezultate različnih merilnih pripomočkov in vodenje dnevnika bolečine. Več podatkov o bolnikovi bolečini pridobimo (npr. natančna lokacija, jakost, vrsta, čas nastanka, vzorec pojavljanja, dejavniki poslabšanja/izboljšanja, posameznikova prepričanja, pričakovanja, razpoloženje, socialni kontekst, pretekle izkušnje), lažje bomo izpeljali diferencialno diagnostiko in pripravili individualiziran program zdravljenja (Breivik idr., 2008). Da bi dobili dober vpogled v bolnikovo stanje in naredili ustrezen načrt obravnave sledimo akronimom SOCRATES (ang. *site, onset,*

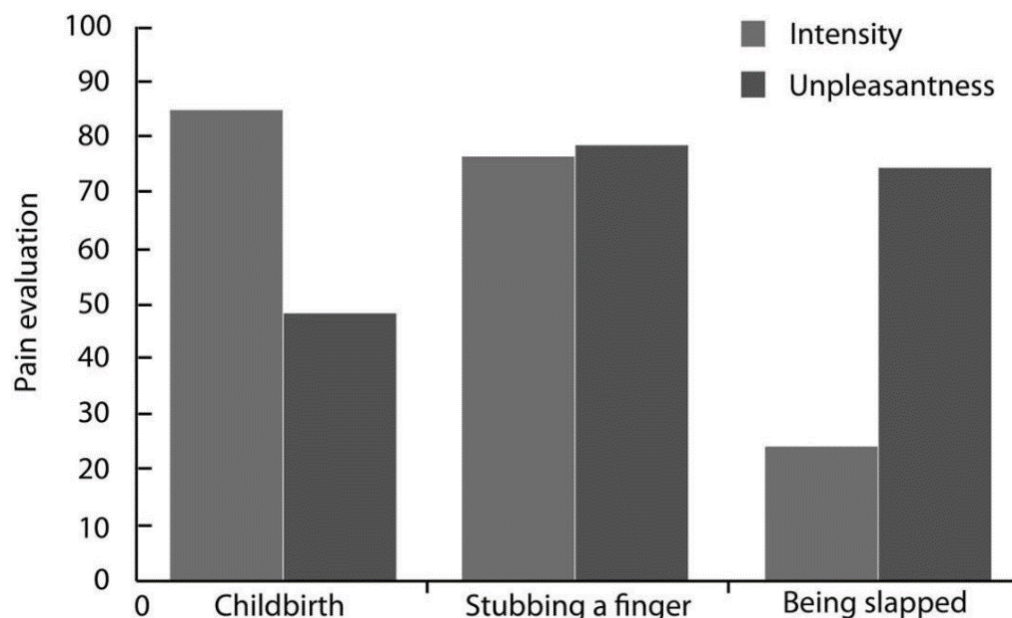
character, radiation, associations, time course, exacerbating/relieving factors, severity), ACT-UP (ang. *activity, coping, think, upset, people*) in PQRST (ang. *provocation/palliation, quality, radiation/region, severity, time/temporal*). Bolniku zastavimo naslednja vprašanja; kje vas boli, kako močno, kako pogosto, kakšne vrste je bolečina, kam se širi/seva, v kakšnih okoliščinah se pojavlja, kdaj se je prvič pojavila, kaj ste do sedaj poskusili za ublažitev, kaj je delovalo, kaj poslabša bolečino, kako vas ovira v vsakdanjem življenju (npr. pri delu, spanju, prehranjevanju, razpoloženju, medosebnih odnosih, pristočasnih aktivnostih, spolnosti), kako se na vašo bolečino odzivajo drugi, kaj je po vaše razlog za bolečino, menite, da se bo bolečina kdaj izboljšala, se ob bolečini pojavljajo še kakšni drugi simptomi, itn. (Flor in Turk, 2011). Na podlagi razširjenega intervjuja oz. anamneze (ang. *multiaxial assessment*) se odločimo za vrsto obravnave, ki je primerna za dotičnega bolnika. Skratka; osnovna pritožba, izpovedovanje, uglasovanje, tolažba, sprejemanje, empatija, šele potem iščemo rešitve - idealno znotraj strokovnega tima (Dansie in Turk, 2013). Pri obravnavi bolnika z bolečino je ključna komunikacija. Ta mora najprej prejeti psihosocialno podporo za svoje težave. Na podlagi tega se lahko razvije dober terapevtski odnos - ustrezna delovna aliansa lahko olajša potek zdravljenja. Tudi prostor, v katerem izvajamo vrednotenje, kontrolne preglede in terapijo mora biti udoben, prijeten, pomirjujoč in zaseben (Clayton, Reschak, Gaynor in Creamer, 2000). Vrednotenje bolečine pri otrocih je pogosto težavno zaradi kognitivnih omejitev, razvojnih stopenj, travmatskih izkušenj z bolečino, zato je opazovanje fizioloških in vedenjskih znakov ključno (npr. dojenčki izražajo bolečino le preko joka). Bolečinske lestvice za otroke vključujejo slike obrazov drugih otrok, obraznih simbolov ali telesnih figur, na podlagi katerih lahko izrazijo ujemanje s svojo bolečino (lokacija, jakost, vrsta, ipd.). Pri starejših otrocih in mladostnikih uporabljamo posebne vprašalnike, ki so namenjeni bolj poglobljenemu vrednotenju bolečine (npr. Otroku razumljiv bolečinski vprašalnik - CCPQ, Varni-Thompsonov pediatrični bolečinski vprašalnik - PPQ) (Quinn, Sheldon in Cooley, 2014). Pri nezmožnih komuniciranja se zanašamo na opazovanje. Ključno je spremljanje vedenjskih vzorcev, ki nakazujejo na bolečino (npr. obrazne grimase, stokanje, varovanje telesnih delov, omejeno gibanje, sprememba čustvenega stanja, rutinskega vedenja, socialna umaknjenost, znižan apetit) (Hadjistavropoulos idr., 2007). Pri posameznikih, ki lahko govorijo, a se ne morejo učinkovito izraziti (npr. dementni, izčrpani, izgoreli), lahko nemir, zmedenost ali agresivnost nakazujejo na notranji občutek nelagodja. Potrebna je neverbalna ocena bolečine, ki vključuje sorodnike ali prijatelje. Ti lahko prepoznajo spremembe, ki so neopazne zdravstvenemu osebju (Herr, Bjoro in Decker, 2006). Neustrezno naslavljanje bolečine lahko povzroči globoke funkcionalne in psihosocialne posledice, ki pomembno znižajo kvaliteto življenja bolnika (Svetovna zdravstvena organizacija, 2007).

4.2 MERILNI PRIPOMOČKI

Bolečinske lestvice merijo jakost bolečine in z njo povezane značilnosti. Temeljijo na samoporočanju, opazovanju vedenja ali fizioloških podatkih. Pomagajo določiti stopnjo, vrsto in trajanje bolečine. Z njimi lahko izboljšamo diagnostiko, načrt, učinkovitost in oceno zdravljenja. Poznamo lestvice za novorojenčke, malčke, adolescente, odrasle, starostnike in nezmožne komuniciranja (npr. nezavestni, dementni, duševno manj razviti) (Berry idr., 2001; Flor in Turk, 2011). Najbolj klasična je Numerična ocenjevalna lestvica (NRS-11), pri kateri bolnik oceni stopnjo svoje bolečine; nič (brez bolečine), od ena do tri (blaga bolečina, ki rahlo omejuje vsakdanje aktivnosti), od štiri do šest (zmerna bolečina, ki pomembno omejuje vsakdanje aktivnosti), od sedem do 10 (huda bolečina, ki pomeni nezmožnost opravljanja vsakdanjih aktivnosti). Pogosto uporabljamo tudi Vizualno analogno lestvico (VAS), ki vsebuje premico, na kateri bolnik označi stopnjo bolečine in Verbalno ocenjevalno lestvico (VRS), ki vsebuje besedne opise bolečinskih stopenj (Dansie in Turk, 2013). Pri otrocih uporabljamo Bolečinski termometer (IPT), Barvno analogno lestvico (CAS), Vedenjsko opazovalno bolečinsko lestvico (BOPS), Taktilno vizualno bolečinsko lestvico (TVP), Obrazno bolečinsko lestvico (FPS), Bolečinsko lestvico za dojenčke (NIPS) ter lestvice CRIES, COMFORT, CHEOPS, QUESTT in FLACC. Pri slednji opazujemo obraz, noge, telesno aktivnost, jok in utolažljivost (Stinson, Kavanagh, Yamada, Gill in Stevens, 2006; Von Baeyer in Spagrud, 2007). Pri odraslih uporabljamo Začetni inventarij vrednotenja bolečine (IPAI), Dallasovski bolečinski vprašalnik (DPQ), Lestvico besednega opisovanja (VDS), Vedenjsko lestvico bolečine (BPS), Diferencialno opisovalno lestvico (DDS), Seznam nebesednih pokazateljev bolečine (CNPI), Spominsko karto vrednotenja bolečine (MPAC), Numerično škatlo (BS-11), Opazovalno orodje bolečine v intenzivni negi (CPOT), Inventarij centralne senzitivacije (CSI), Tübingensko lestvico bolečinskega vedenja (TPBS), Vprašalnik spoprijemanja z bolečino (CAD-R) in Vanderbiltov inventarij obvladovanja bolečine (VPMI) (Berry idr., 2001; Flor in Turk, 2011). Pri starostnikih in paliativnih bolnikih uporabljamo Edmontonski simptomatski sistem vrednotenja (ESAS), ki meri različne dimenzije psihofiziološkega stresa (npr. bolečino, slabost, tesnoba, depresivnost, utrujenost, budnost, apetit, dihanje, blagostanje), Bolezensko lestvico bolečine (DSPI), ki meri povezanost bolečine z nevrodegenerativnimi in psihiatričnimi boleznimi, Lestvico vrednotenja bolečine pri napredovalni demenci (PAINAD), ki meri dihanje, negativne vokalizacije, obrazne izraze, telesno govorico in udobnost, Lestvico izida paliativne nege (POS), ki meri fiziološke, psihološke in duhovne aspekte bolnika ter Kratek bolečinski inventarij (BPI), ki je namenjen rakavim bolnikom. Meri jakost bolečine (senzorna dimenzija) in njeno poseganje v bolnikovo življenje (reaktivna dimenzija) (Caraceni idr., 2002; Walid in Zaytseva, 2009).

4.3 PSIHOLOŠKA NARAVNANOST

Psihološka naravnost (npr. prepričanja, pričakovanja, razpoloženje, učinek placebo/noceba) igra pomembno vlogo pri doživljanju bolečine. Gre za pomemben napovedni dejavnik pri izvidih zdravljenja (Rakovec-Felser, Vidmar in Holnhaner, 2009; Skevington, 1995). Sugestija lahko pomembno vpliva na izkušnjo bolečine (npr. nekateri bolniki doživijo izrazito olajšanje po injekciji fiziološke raztopine, če mislijo da so prejeli morfin). Placebo učinek je še bolj izrazit pri osebah, ki so nagnjene k tesnobe, saj začasno zmanjšanje strahu olajša doživljanje bolečine. Ker gre za placebo, se z vsakim naslednjim poskusom vnosa želeni učinek zmanjša (Melzack in Wall, 1996). Doživljanje bolečine lahko zmanjšamo tudi, če bolniku povemo, da je prejel placebo (npr. pri sindromu razdražljivega črevesja) (Kaptchuk idr., 2010). Zdravljenje s placebom ustvarja analgezijo preko spremenjenega senzornega prenosa bolečine, z bolečino povezanega čustvovanja (ang. *pain affect*) in samoaktivacije descendente kontrole bolečine (npr. sproščanje endorfinov). Aktivnost prefrontalnega korteksa (PFC), ki vključuje spremenjena pričakovanja, modulira aktivnost možganskih regij, ki so odgovorne za obdelavo bolečine (npr. talamus, inzula, ACC, hipokampus, amigdala, NAc, PAG). Zato posamezniki v različnih eksperimentalnih pogojih »isti« bolečinski dražljaj doživljajo kot bolj ali manj boleč (Wager idr., 2004). Doživljanje jakosti bolečine (čutni vidik) in neprijetnosti bolečine (čustveni vidik), lahko v različnih socialnih kontekstih močno variira (Marchand, 2012).



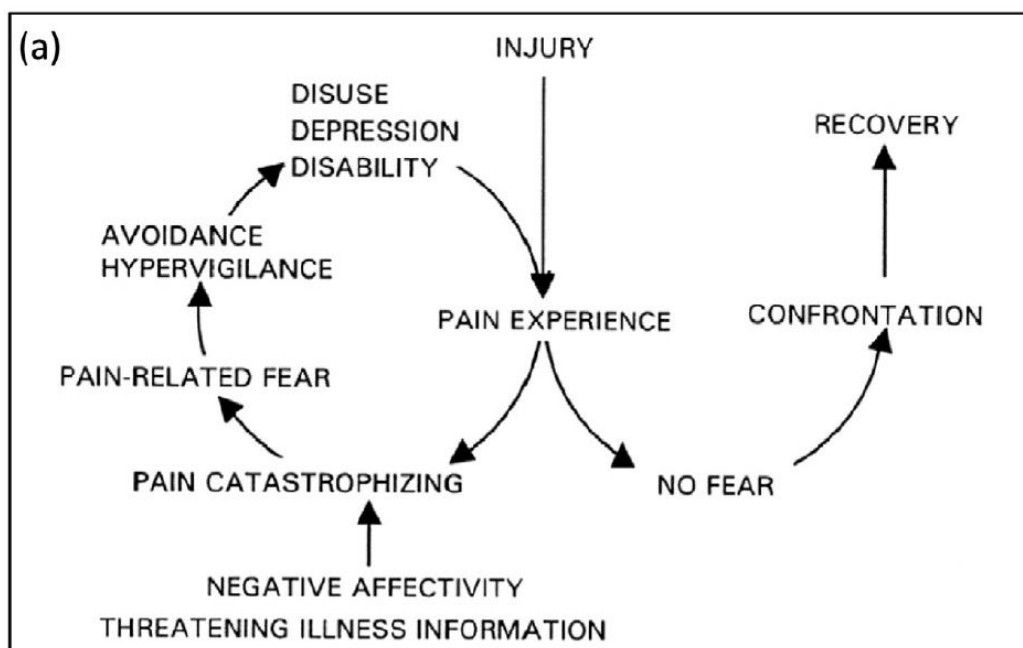
Slika 4.02. Jakost bolečine in občutek neprijetnosti v različnih socialnih kontekstih. a) Porod - jakost bolečine je visoka, občutek neprijetnosti zmeren. b) Priškrnjeni prsti - jakost bolečine in občutek neprijetnosti sta visoka. c) Udarec s strani druge osebe - jakost bolečine je nizka, občutek neprijetnosti visok (Marchand, 2012).

Nekateri ljudje se tako močno zatopijo v neko aktivnost (npr. zabavo), da bolečine preprosto ne čutijo več (epizodna analgezija) (Melzack in Wall, 1996). Pri bolnikih s kronično bolečino

igra socialna podpora pomembno vlogo. Jakosti, kontrola in odpornost na bolečino je v veliki meri odvisna od stopnje in vrste socialne podpore (npr. čustvena, informacijska, instrumentalna) (Turk in Monarch, 2002). Pogostejša in močnejša kot je bolečina, manj se posamezniki vključujejo v socialne aktivnosti. In obratno; bolj kot so posamezniki izključeni iz skupnosti, več bolečine se pojavlja (Eisenberger in Lieberman, 2005). Učinkovit način spoprijemanja z bolečino (ang. *coping strategy*) je vključenost v skupino posameznikov s podobnimi težavami (npr. društva bolnikov, socialna omrežja). Pridobitev širše podporne mreže oz. referenčne skupine je koristna predvsem zaradi podobne socialne resničnosti, možnosti zrcaljenja, normalizacije, edukacije, socialne motivacije, itn. Optimizem, samoučinkovitost (ang. *self-efficacy*) in občutek kontrole nad lastnim življenjem pomembno izboljšajo simptome kronične bolečine (Turk in Monarch, 2002). Doživljanje bolečine ima tudi sociokulturne značilnosti (Mailis-Gagnon, 2010). Starejši posamezniki se drugače odzivajo na bolečino kot mlajši. Njihova sposobnost zavedanja bolečine je lahko zamegljena zaradi bolezni, zdravil ali motenj zavesti. Pogosto se vzdržijo poročanja o bolečini, ker se bojijo operativnih posegov, odvisnosti od zdravil, izpasti šibki ali nevljudni (Kopf, 2010). Kulturne norme lahko ženskam nalagajo čustvenost in izražanje stisk, moškim pa trdnost in vzdržnost bolečine. Tudi religijska prepričanja lahko posamezniku preprečujejo, da poišče pomoč (npr. prepričanje da je bolečina znak bližanja smrti). Pripadniki nekaterih kultur (npr. Daljni vzhod) zadržijo breme bolečine zase, ker ne želijo izgubiti spoštovanja v družbi, med tem ko so pripadniki drugih kultur (npr. anglo-saksonski svet) nemudoma pripravljeni poročati o bolečini, da bi dobili takojšnje olajšanje (Mailis-Gagnon, 2010; Marchand, 2012).

4.4 KATASTROFIZIRANJE

Katastrofično mišljenje igra pomembno vlogo pri razvoju hipohodrije, tesnobnih motenj ter razvoju psihološke in kasneje fiziološke opravilne nesposobnosti. Gre za nagnjenost k napačnemu razumevanju in napihovanju ogrožajočih situacij (magnifikacija). Taki posamezniki svojo bolečino opisujejo z dramatičnimi izrazi (npr. »nikoli ne bo bolje«, »raje umrem, kot da trpim tako bolečino«), o njej neprestano razmišljajo, občutijo tesnobo, depresivnost, nemoč, agonijo. Svojo bolečino ocenjujejo kot bolj intenzivno, v primerjavi s posamezniki, ki imajo manj katastrofičnih misli (Van Damme, Crombez, Bijttebier, Goubert in Van Houdenhove, 2002). Katastrofiziranje vpliva na percepcijo bolečine preko preusmerjene pozornosti in lastnih pričakovanj, kar okrepi čustveni odziv na senzorni dražljaj (ruminacija). Hkrati pa zavira zmožnost descendente kontrole bolečine (Severeijns, Van Der Hout in Vlaeyen, 2005). Nekateri vidiki katastrofiziranja so bolj posledica intenzivne bolečinske izkušnje, kot pa njen vzrok. Močnejša kot se zdi bolečina, več katastrofičnega mišljenja se pojavi, bolj se okrepi nevroticizem, manj aktivnih/učinkovitih strategij spoprijemanja se uporablja (npr. strahu-izogibajoče vedenje). Gre za povratno zanko, ki pogosto vodi v razvoj ali poslabšanje kronične bolečine (Drnovšek in Frankovič, 2017; Kadimpati, Zale, Hooten, Ditte in Warner, 2015).



Slika 4.03. Shema povezanosti katastrofiziranja, negativnega čustvovanja, strahu-izogibajočega vedenja in izidov zdravljenja (Kadimpati, Zale, Hooten, Ditte in Warner, 2015).

Katastrofično mišljenje merimo z Lestvico bolečinskega katastrofiziranja (PCS), ki meri tri pod-kategorije; povečevanje, prekomerno razmišljanje in občutek nemoči. Uporabimo lahko tudi druga samoocenjevalna orodja, ki merijo kognitivno-afektivno dimenzijo spoprijemanja z bolečino; Vprašalnik strategij za obvladovanje bolečine (CSQ), Inventarij kognitivnih strategij za obvladovanje bolečine (CCS), Vprašalnik strahu-izogibajočih prepričanj (FABQ), Bolečinski tesnobnostni simptomatski rezultat (PASS), Bolečinske izjave (PRSS), Lestvica vrednotenja bolečine (PAS), Lestvica bolečinske samoučinkovitosti (PRSE) (Kadimpati, Zale, Hooten, Ditte in Warner, 2015; Van Damme, Crombez, Bijttebier, Goubert in Van Houdenhove, 2002).

4.5 OSEBNOSTNE ZNAČILNOSTI

Osebnost bolnikov s kronično bolečino najpogosteje merimo z Minnesotskim multifazičnim osebnostnim inventarijem (MMPI), Eysenckovim osebnostnim inventarijem (EPI) in Petfaktorskim osebnostnim inventarijem (FFPI) (Flor in Turk, 2011). Posamezniki s konverzivnim/disociativnim profilom izražajo somatske simptome in zanikajo občutja depresivnosti/tesnobnosti (visoka hipohondričnost in histeričnost). Kot odziv na psihološki stres razvijejo različne fiziološke simptome in imajo omejen vpogled v lastno čustvovanje. Z osredotočanjem na fiziološke simptome zmanjšajo zavedanje bolečih/nelagodnih občutij. So družabni, prilagodljivi in pasivno-odvisni (35-60% bolnikov s kronično bolečino). Posamezniki s profilom nevrotične triade izražajo somatske simptome, depresivna občutja (npr. pomanjkanje upanja, nezadovoljstvo z življenjem), motnje spanja in sekundarne pridobitve (npr. finančne/medosebne koristi zaradi bolezni/bolečine). Imajo nasprotujoča si

občutja glede odvisnosti od drugih ljudi - ali jih »držijo na distanci«, ali pa z njimi komunicirajo na zahteven/neprijeten način (visoka hipohondričnost, histeričnost in depresivnost). Posamezniki z invalidnim/plavajočim profilom izražajo somatske simptome in hudo čustveno stisko (npr. napadi tesnobe, izbruhi jeze, nerazumljivi strahovi, pretiran dvom, obsesivna kompulzivnost), ki nastane zaradi odsotnosti učinkovitih obrambnih mehanizmov za soočanje z življenjskimi stresorji (visoka hipohondričnost, histeričnost in psihasteničnost). Stiska je navadno povezana z mišično-skeletno bolečino in motnjami osebnosti, predvsem mejno osebnostno motnjo (Fishbain, Cole, Cutler, Lewis, Rosomoff in Rosomoff, 2006; Temnik in Marušič, 2009). Moški, mlajši in bolj ekstravertirani posamezniki privzemajo več aktivnih/učinkovitih strategij spoprijemanja z bolečino (npr. obvladovanje bolečine, ohranjanje funkcionalnosti navkljub bolečini). Ženske, starejši in bolj introvertirani posamezniki privzemajo več pasivnih/neučinkovitih strategij spoprijemanja z bolečino (npr. prepuščanje nadzora nad bolečino drugim osebam, dopuščanje negativnega vpliva bolečine na druga življenjska področja). Stopnja nevroticizma in ranljivosti posameznika v veliki meri določata jakost in vrsto bolečinske izkušnje ter verjetnost razvoja nepravilnosti (Rakovec-Felser, Vidmar in Holnhaner, 2009; Ramirez-Maestre, Lopez Martinez in Zarazaga, 2004). Ob ustreznem zdravljenju se osebnostna struktura prilagodi, spremeni oz. izboljša. S tem pa tudi doživljanje in način spoprijemanja z bolečino (Gatchel in Dersh, 2002; Strbad, 2012).

4.6 BOLEČINSKA MOTNJA

Trajna somatoformna bolečinska motnja (F45.4) se po klasifikaciji ICD-10 uvršča med »Nevrotske, stresne in somatoformne motnje« (F40-48). Gre za resno, trajno in neprijetno bolečino, ki je ni mogoče v celoti pojasniti s fiziološkimi procesi, motnjami, učinkovinami, ali pripisati k drugim duševnim motnjam (npr. panični motnji). Bolečina se pojavlja v povezavi s čustvenimi in psihosocialnimi težavami. Te morajo biti takšne, da zadostujejo sklepu, da so glavni razlog za njen obstoj. Njen rezultat je navadno povišana pozornost in podpora (npr. socialna, medicinska) (Inštitut za varovanje zdravja, 2008; Leo, 2007). Leta 2013 se je, ob posodobitvi DSM-5, bolečinska motnja preimenovala v simptomatsko somatsko motnjo (F45.1). Posamezniki s to motnjo imajo različne somatske simptome, ki so neprijetni ali pomembno motijo vsakdanje življenje. Lahko je prisoten le en simptom - najpogosteje bolečina. Glede svojega stanja so pretirano zaskrbljeni. Svoje telesne simptome ocenjujejo kot ogrožajoče, škodljive in težavne. Pogosto pričakujejo najslabše glede svojega zdravja, tudi če obstajajo dokazi za nasprotno. Pri hudi obliki lahko zdravstvene skrbi prevzamejo osrednjo vlogo v posameznikovem življenju in postanejo del njegove identitete, ki dominira medosebnim odnosom. Motnja se pogosto razvije po nesreči ali bolezni, ki je povzročila bolečino. Ta pa se, kljub fiziološki ozdravitvi, ohrani. Simptomi so lahko specifični (npr. lokalizirana bolečina) ali nespecifični (npr. utrujenost). Najpogosteje gre za negativno ali moteno mišljenje (npr. občutek brezupa), neaktivnost ali pasivnost, lahko tudi

neopravilnost, depresivnost ali tesnoba, motnje spanja in težave v medosebnih odnosih. Motnja je prisotna pri 5-7% odrasle populacije. Pogostejša je pri ženskah, starejših, nižje izobraženih in brezposelnih (Ameriško psihiatrično združenje, 2013; Sharma in Manjula, 2013). Nekateri raziskovalci trdijo, da je za kronične bolnike s pretirano skrbjo glede lastne bolečine, bolj primerna diagnoza prilagoditvene motnje (F43.2). Ta naj bi bila bolj točna, manj stigmatizirajoča in sprejemljivejša (Katz, Rosenbloom in Fashler, 2015). Sprva je veljalo, da je vzrok psihosomatskih motenj preveč psihološkega stresa, ki se prelije v telesne simptome (Ehlert in Straub, 1998). Novejša teorija pa pravi, da so taki posamezniki izjemno občutljivi na telesne spremembe (somatosenzorna okrepitev). Pogoste izkušnje (npr. prebavne motnje) se pomnožijo in okrepijo doživljanje (McEwen, 2008). Pri razvoju somatoformne bolečine so pomembni tudi drugi dejavniki; biološki (npr. genetska občutljivost, oslabljen imunski sistem, nespečnost, izgorelost), psihodinamski (npr. obrambni mehanizmi, nezavedni konflikti; potrebe/želje se pretvorijo v somatske simptome in posameznika ščitijo pred njihovim zavedanjem), travmatski (npr. psihološka ali fiziološka zloraba, stresni življenjski dogodki), razvojnopsihološki (npr. bolezensko vedenje v družini, delovni modeli, sekundarne pridobitve, pretirana strogost/zaščitnost staršev, negotov stil navezanosti; posvojenci petkrat pogosteje razvijejo somatoformne motnje), osebni (npr. visok nevroticizem, naučena nemoč), komunikacijski (npr. nezmožnost izražanja/obvladovanja čustev ali medosebnih odnosov) (Landa, Peterson in Fallon, 2012; Tyrer, 2006). Telesna bolečina lahko zmanjša psihološko bolečino oz. napetost (npr. samopoškodovano vedenje) (Temnik in Marušič, 2009). Posamezniku lahko prinaša tudi intrapsihični bolezenski dobiček (npr. notranjo razbremenitev, beg pred odgovornostjo, krivdo, strahom) ali funkcionalne medosebne koristi (npr. pritegnitev pozornosti, popustljivost okolja, obvladovanje medosebnih odnosov). Tovrstno bolečinsko vedenje bolečino krepi, potrjuje in podaljšuje - neodvisno od tega, ali poteka na zavedni, ali na nezavedni ravni (Rakovec-Felser, Vidmar in Holnthaner, 2009). Za okrepitev diferencialne diagnostike, odkrivanje prikrite psihopatologije in potencialne etiologije somatskih simptomov, lahko uporabimo različne projekcijske tehnike (npr. Tematski apersepcijski test - TAT, Test nedokončanih stavkov - RISB, Rorschachov diagnostični preizkus - RT) (Chaturvedi in Desai, 2013).

4.7 ZDRAVSTVENOPSIHOLOŠKI PREGLED

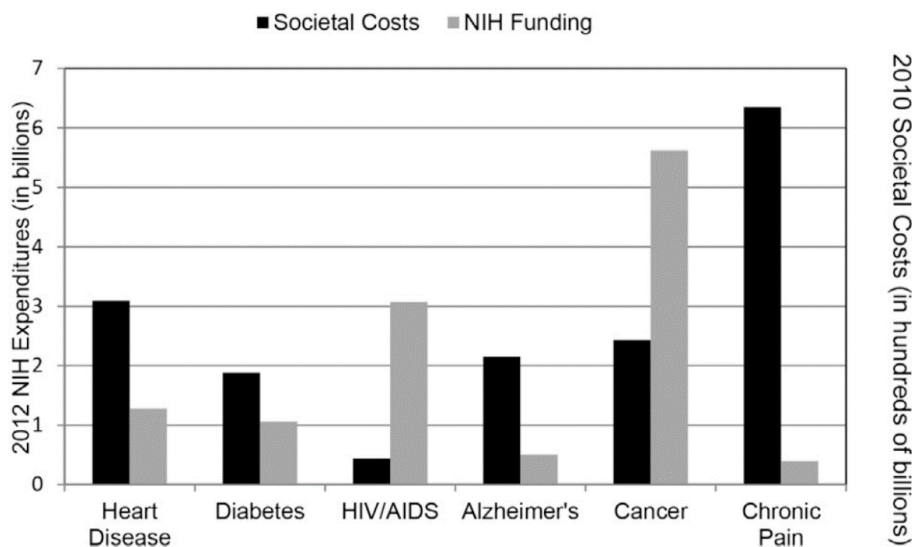
Zaščitno funkcijo ohranjanja telesne integritete navadno pripisujemo akutni bolečini, ne kronični, katera naj bi bila brez biološke vrednosti (Merskey in Bogduk, 1994). A v nekaterih primerih lahko tudi kronična bolečina sporoča, da je s posameznikom nekaj hudo narobe. Da mora ukrepati, še preden pride do nepopravljive škode ali celo smrti (npr. angina pectoris, bolečina v križu, psihogena bolečina). Kronična bolečina je marker slabega zdravja, visoke obolevnosti (ang. *multi-morbidity*), znižane funkcionalnosti in hitrejše umrljivosti (Dominick in Blyth, 2012; Torrance, Elliott, Lee in Smith, 2010; Temnik in Marušič, 2009).

Kot večina kroničnih bolezni, je tudi kronična bolečina posledica predhodnega patološkega procesa, ki najpogosteje izvira iz življenjskega sloga, polnega kroničnih napak. Do teh prihaja zaradi kulturnega odnosa do zdravja; nizke zdravstvene pismenosti, nizkega vrednotenja zdravja, ozkega/zunanjega lokusa kontrole, negativnih delovnih modelov, nepoznavanja/neupoštevanja dejavnikov tveganja, nizke motivacije za zdrav življenjski slog, destruktivnega hedonizma, pasivnega/fatalističnega odnosa do bolezni, toksičnega okolja, itn. (Brannon, Feist in Updegraff, 2018; Inštitut za merjenje in ocenjevanje zdravja, 2016; Kushner in Sorensen, 2013). Zato je pri bolniku s kronično bolečino še pred začetkom zdravljenja potrebno opraviti zdravstvenopsihološki pregled. Preveriti moramo dosedanje življenjske navade, izkušnje, vrednote, prepričanja, pričakovanja, stopnjo odgovornosti, motiviranosti, miselne fleksibilnosti, ipd. Ugotoviti moramo, s kakšno osebo imamo opravka, kakšen je potencial za uvajanje sprememb, kakšne terapevtske metode sploh lahko uporabimo, kaj je dostopno, s čim se je smiselno ukvarjati, kje poiskati vire za aktivno udeležbo v procesu zdravljenja, itn. (Brannon, Feist in Updegraff, 2018; Butt, 2016; Dansie in Turk, 2013; Jamnik in Horvat, 2015; Main in Keefe, 2015; Rakovec-Felser, Vidmar in Holnhaner, 2009).

5 ZDRAVLJENJE BOLEČINE

5.1 ALGIATRIJA

Algiatrija (gr. *algos* - bolečina, *iatreia* - zdraviti) oz. bolečinska medicina (ang. *pain medicine*) se je kot samostojna veda začela razvijati v sredini 20. stoletja. Njen oče, anesteziolog John J. Bonica, je prvi razmišljal o nujnosti multidisciplinarnega pristopa za zdravljenje bolečine (ang. *pain management*). Leta 1973 je skupaj s somišljeniki ustanovil IASP in začel z izdajo strokovne revije *Pain*, ki je še danes ena izmed najpomembnejših na področju proučevanja bolečine oz. algologije. Ker je bolečina inherentno subjektivna multifaktorska izkušnja, mora biti kot taka tudi obravnavana (Bonica, 1990; Gallagher in Fishman, 2009). Kljub širokemu spektru posledic, ki jih prinese posamezniku, je pogosto neustrezno zdravljena (Brennan, Carr in Cousins, 2007). To velja za celotne zdravstvene sisteme (Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Tako v splošni praksi in urgentnih centrih (Rupp in Delaney, 2004), kot na oddelkih za travmatologijo, kirurgijo, onkologijo, pediatrijo, intenzivno in paliativno nego (Ameriška pediatrična akademija, 2001; Brown, Christo in Wu, 2004; Cullen, Greiner in Titler, 2001; Deandrea, Montanari, Moja in Apolone, 2008; Perron in Schonwetter, 2001). Zadeva ljudi vseh starostnih skupin - še posebej starostnike (Godec in Omejc, 2004; Kopf, 2010). Ženska bolečina je deležna manj ustrezne obravnave, v primerjavi z moško (Hoffmann in Tarzian, 2001). Za ljudi tuje etnične pripadnosti obstaja večja verjetnost, da bodo tekom medicinske obravnave po nepotrebnem trpeli (Green idr., 2003). Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je leta 2008 ocenila, da 80% svetovne populacije nima dostopa do zdravljenja zmerne ali hude bolečine, predvsem zaradi nezadostne preskrbe z opioidi. Na globalni ravni vsako leto na milijone ljudi ob koncu svojega življenja trpi po nepotrebnem (npr. 5,5 milijonov bolnikov s terminalnim rakom). Kljub temu, da so protibolečinska zdravila poceni, varna in učinkovita (Human rights watch, 2011). Ustrezno zdravljenje kronične bolečine v Evropi prejema 60% bolnikov, od tega le 2% obiskuje specialista bolečinske medicine (Breivik, Collett, Vendafridda, Cohen in Gallacher, 2006). Organizacija združenih narodov (UN) je leta 1961 sprejela Samostojno konvencijo o narkotičnih zdravilih. Mednarodni sporazum je vključeval direkcijo, ki državam članicam nalaga, da morajo omogočiti dostop do opioidov in drugih analgetikov vsem svojim državljanom, saj so pri lajšanju bolečine nepogrešljivi. Sporazum je ostal večinoma neizpolnjen, še posebej v državah v razvoju (Human rights watch, 2011). Razlogi za neustrezno obravnavo bolečine vključujejo kulturne, religiozne in politične odnose do bolečine, neustrezno izobraževanje zdravstvenega kadra, nepoznavanje patofiziologije, objektivnih in subjektivnih komponent bolečine, odsotnost ustreznega raziskovanja in sistematičnega merjenja bolečine, zmedo s psihiatričnimi boleznimi, stigmatizacijo bolnikov, strah pred zlorabo zdravil in odpor do »nepotrebnih« stroškov zdravljenja. (Brennan, Carr in Cousins, 2007; Gereau idr., 2014).



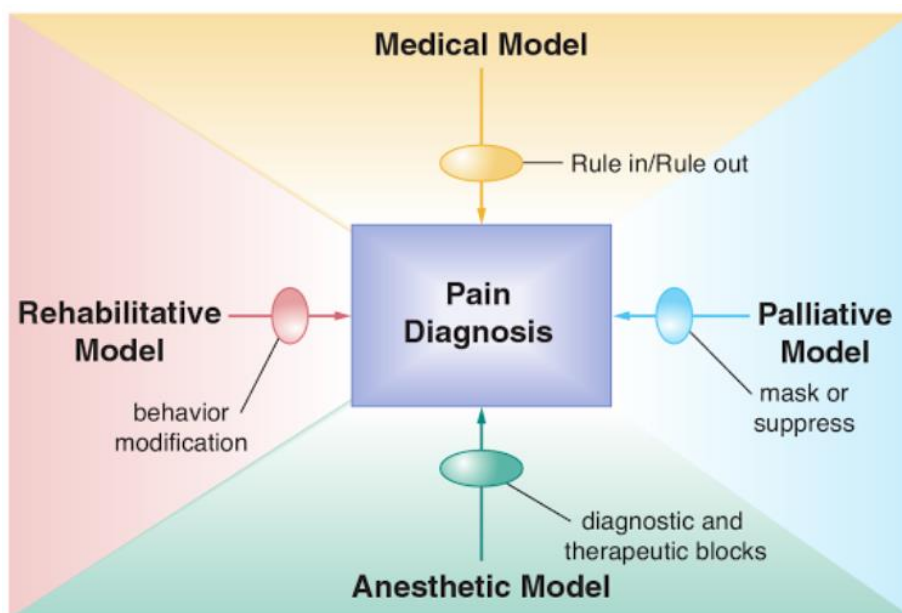
Slika 5.01. Primerjava stroškov zdravljenja (črno) in vlaganja v raziskovanje (sivo) pri različnih kroničnih boleznih v ZDA (Gereau idr., 2014).

Tradicionalni biomedicinski model, ki je osredotočen bolj na patofiziologijo, kot pa na kvaliteto življenja, marginalizira zdravljenje bolečine kot prioriteto v obravnavi. Slaba vpeljava biopsihosocialnega modela v zdravstvene sisteme ohranja slabe izide zdravljenja, predvsem pri kroničnih bolnikih (Flor in Turk, 2011; Jamnik in Horvat, 2015; Leo, 2007; Rakovec-Felser, Vidmar in Holthamer, 2009).

	Traditional pain model	Biopsychosocial model
View of pain	As an illness	As an experience
Determinants of pain	Disease	Biological, social, and psychological factors
Responsibility for treatment	Physician	Patient
Role of clinician	Expert on pain relief	Educator, motivator, physician-healer
Role of patient	Passive	Proactive
Goal(s) of treatment	Cure or pain relief	Increased function Improved quality of life Restored or improved relationships
Methods	Pharmacologic Technical	Educational Motivational Interpersonal Psychological Pharmacologic Technical
Focus of attention	Somatic complaints Pain as corresponding to pathology; if pain does not correspond, it is not real Disregard for patient's beliefs related to pain Focus on cause of pain	Reciprocal relationship between somatic complaints and emotion, psychological processes, and interpersonal functions Regard for patient's beliefs related to pain Focus on widespread impact of pain on life

Slika 5.02. Determinante, pogled in osredotočenost na bolečino, odgovornost za zdravljenje, vloga terapevta in bolnika, metode in cilji zdravljenja pri tradicionalnem modelu bolečine (1. stolpec) ter biopsihosocialnemu modelu bolečine (2. stolpec) (Leo, 2007).

WHO in IASP zagovarjata stališče, da je lajšanje bolečine človekova pravica, da je kronična bolečina samostojna bolezen (kar ICD-11 tudi predvideva), da države sprejmejo nacionalne plane za preventivo, zdravljenje in raziskovanje bolečine (npr. praktične smernice, klinične poti, dostopnost zdravil, sistem financiranja, mreža protibolečinskih ambulant, centrov, klinik) ter da bolečinska medicina pridobi poln status specialnosti (Brennan, Carr in Cousins, 2007; Gereau idr., 2014; Kress idr., 2015; Rajagopal, 2010; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Samostojno specializacijo iz bolečinske medicine lahko opravljajo le zdravniki v Avstraliji in na Kitajskem. Drugod poteka v okviru izrednega izobraževanja, certificiranih tečajev ali subspecializacije nekaterih zdravniških disciplin; anesteziologije, nevrologije, psihiatrije, fizioterapije, ortopedije, revmatologije, onkologije, rehabilitacijske in paliativne medicine (Borsook in Kalso, 2013; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Akutno bolečino najpogosteje zdravimo z analgetiki in anestetiki. Pri tem smo relativno uspešni. Analgetike lahko razdelimo v tri osnovne skupine; a) paracetamol, metamizol, fenazon in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) za lajšanje šibke bolečine (npr. aspirin, ibuprofen, naproksen) b) šibki opioidi za lajšanje zmerne bolečine (npr. kodein, tramadol) c) močni opioidi za lajšanje hude bolečine (npr. morfin, oksikodon, metadon, fentanil). Akutna bolečina se umakne takoj, ko se poškodba/bolezen pozdravi. Zadostuje vpletenost enega terapevta (navadno zdravnika), ki predpiše ustrezno terapijo (navadno farmakološko) (Teodore, Weinberg, Witkin, Giambone, Faggiani in Fleischut, 2015). Zdravljenje kronične bolečine je bistveno težje, manj dostopno in bolj kompleksno (Ameriško anesteziološko združenje, 2010). Zato ne preseneča dejstvo, da je kronična bolečina najpogostejši razlog za uporabo alternativnih pristopov zdravljenja (npr. homeopatija, naturopatija, bioenergetika, kiropraktika, aromaterapija, zeliščarstvo, refleksoterapija, vakuumska terapija, kromoterapija, akupresura, joga, savna, senzorna deprivacija, holotropno dihanje, zeliščarstvo) (Kress idr., 2015; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Konvencionalne metode zdravljenja lahko v osnovi razdelimo v štiri kategorije; farmakoterapija, psihoterapija, fizioterapija in interventni posegi. Najbolj optimalne rezultate prinese kombinacija različnih pristopov (Lussier in Beaulieu, 2015). Pri obravnavi bolnika z bolečino uporabljamo različne pristope, odvisno od kliničnega konteksta; a) medicinski model - bolečina je posledica disfunkcije organskega sistema, poudarek na zdravljenju osnovnega vzroka, diagnostični kriteriji, bolečina je koristna b) rehabilitacijski model - bolečina nima jasnega organskega vzroka, poudarek na zmanjševanju vpliva bolečine na kvaliteto življenja, odvajanje disfunkcionalnega vedenja, bolečina je nekoristna c) anestezijski model - bolečina je posledica disfunkcije živčnega sistema, poudarek na blokadi živcev, uporaba anestetikov/nevrolitikov, bolečina je nekoristna d) paliativni model - bolečina je posledica znanega vzroka, poudarek na prikrivanju bolečine, podporna oskrba bolnika, bolečina je nekoristna (Gallagher in Fishman, 2009; Main in Spanswick, 2000).

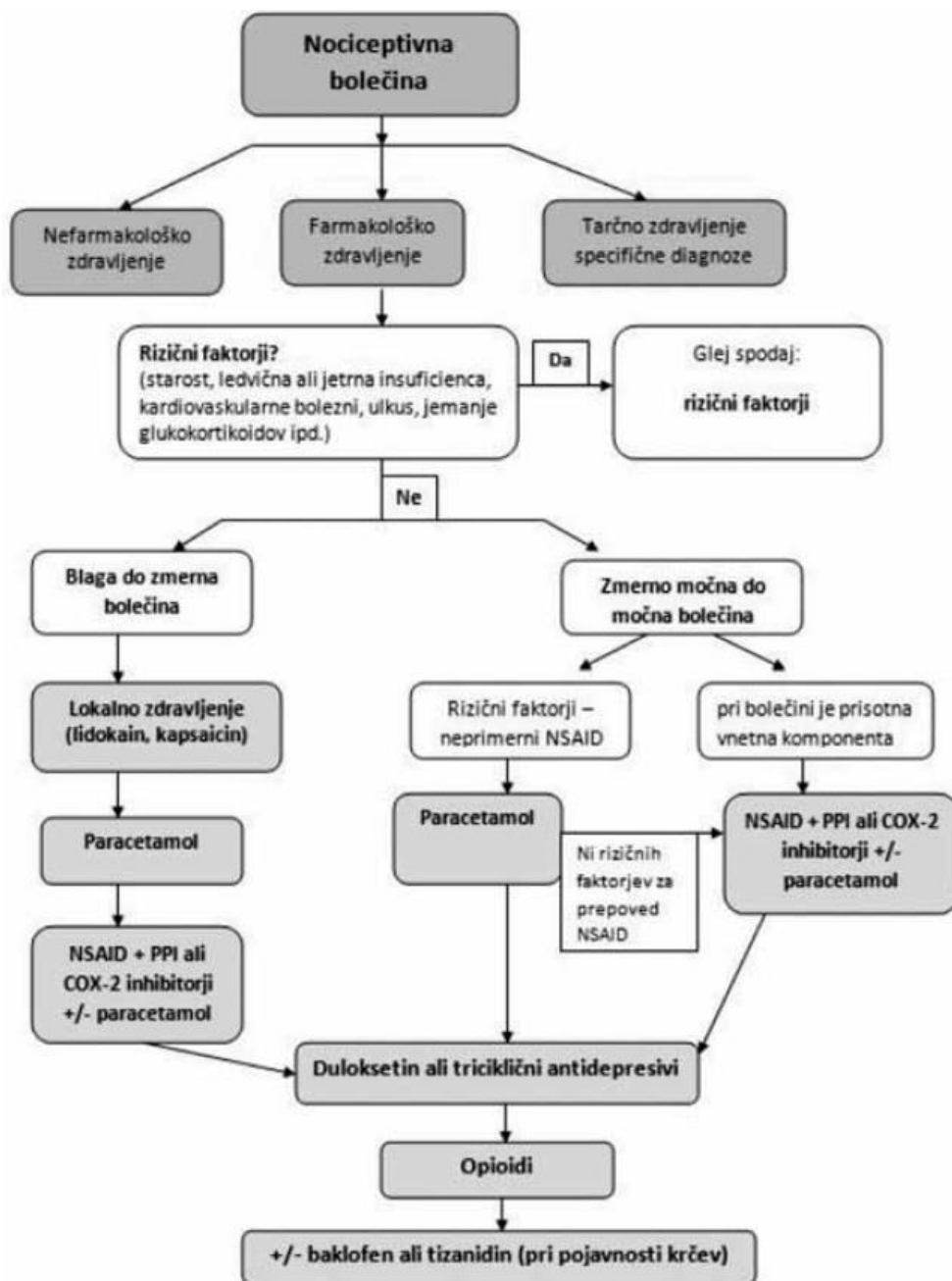


Slika 5.03. Model različnih kliničnih pristopov pri obravnavi bolnika z bolečino - medicinski, rehabilitacijski, anestezijski, paliativni (Gallagher in Fishman, 2009).

Algijatrija je veja medicine, ki zahteva interdisciplinarni/celostni pristop (Kress idr., 2015). Koordiniran interdisciplinarni tim vključuje; zdravnike različnih specialnosti, farmacevte, fizioterapevte, psihologe, socialne delavce, delovne terapevte, nutricioniste, zdravstvene tehnike in negovalce (Main in Spanswick, 2000). Bolnik je del tima - prevzema aktivno vlogo in odgovornost za svoje zdravje (ang. *self-management*). Nenazadnje je največji »strokovnjak« za svojo bolečino. Vključimo lahko tudi družinske člane in druge pomembne osebe, kar omogoča širšo anamnezo, višjo psihosocialno podporo, pomoč pri oskrbi in izvajanje edukacije (Flor in Turk, 2011). Pri celostnem modelu nismo osredotočeni na bolezen/patogenezo, pač pa na zdravje/salutogenezo. Bolezen je lahko kreativna priložnost za večplastno biopsihosocialno reorganizacijo življenjskega poteka. Če popolna ozdravitev ni več mogoča, skušamo doseči stanje »še sprejemljive« bolečine, s katero bo bolnik lažje živel (Ameriško anesteziološko združenje, 2010; Jamnik in Horvat, 2015; Kress idr., 2015). Cilji celostne obravnave oz. individualiziranega programa morajo biti jasno določeni, sistematični, merljivi in dosegljivi; a) zmanjšati bolečino, psihološki stres, opravilno nesposobnost, komorbidnosti, neželene stranske učinke, uporabo zdravstvenih storitev in povratništvo b) optimizirati disfunkcionalno vedenje, kognitivno spoprijemanje, spanje, gibanje, prehranjevanje in medosebne odnose c) povrniti pozitivno samopodobo, samostojnost, delazmožnost in življenjski smisel. Skratka; olajšati trpljenje, okrepiti zaščitno vedenje in izboljšati kvaliteto življenja (Borsook in Kalso, 2013; Jamnik in Horvat, 2015; Kress idr., 2015; Leo, 2007; Moore, 2015; Rakovec-Felser, Vidmar in Holnhaner, 2009; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Sistematičen pregled iz leta 2006 je pokazal, da so tovrstni programi zdravljenja kronične bolečine učinkovitejši in dolgoročno/sistemske cenejši od konvencionalnih/unimodalnih pristopov (Gatchel in Okifuji, 2006).

5.2 FARMAKOTERAPIJA

Paracetamol je najpogosteje uporabljeno zdravilo za lajšanje zmerne/akutne bolečine, predvsem mišično-skeletnega izvora. Kronična uporaba prinaša zdravstvena tveganja (npr. jetrna toksičnost, okvare ledvic). NSAID (npr. aspirin, ibuprofen, ketoprofen, naproksen, piroksikam) so pomembna skupina protibolečinskih zdravil. Namenjena so lajšanju akutne bolečine in vnetja. Njihova učinkovitost pri zdravljenju kronične bolečine je omejena, saj pogosto povzročajo neželene stranske učinke (npr. trebušna toksičnost, okvare ledvic, zadrževanje vode, hiperkaliemija, odpoved srca). Koksibi oz. selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2) prav tako zavirajo vnetje in bolečino, a povzročajo manj neželenih stranskih učinkov. Ob dolgoročni uporabi, predvsem zaradi zaviranja produkcije prostacilina, predstavljajo resna srčno-žilna (CV) tveganja (npr. srčni infarkt, možganska kap). Antidepresivi (npr. TCA, SSRI, SNRI, MAOI) in antikonvulzivi (npr. gabapentin, pregabalin, karbamazepin, valproat, lamotrigin) so uporabni pri nekaterih oblikah kronične bolečine (npr. nevropatska bolečina, kompleksni regionalni bolečinski sindrom). Delujejo primarno na centralno živčevje (CNS), redko tudi na periferno živčevje (PNS). Neželeni stranski učinki so pogosti (npr. spolna disfunkcija, omotica). Mišični relaksanti (npr. baklofen, tizanidin) in adrenergični agonisti (npr. klonidin) so učinkoviti pri zdravljenju mišično-skeletne bolečine. Antiholinergiki (npr. orfenadrin, ciklobenzaprin, trazodon) so v kombinaciji z opioidi učinkoviti pri zdravljenju nevropatske bolečine (Kerec Kos, 2012; Lussier in Beaulieu, 2010; Minur, Enany in Zhang, 2007; Premuš Marušič, 2012).

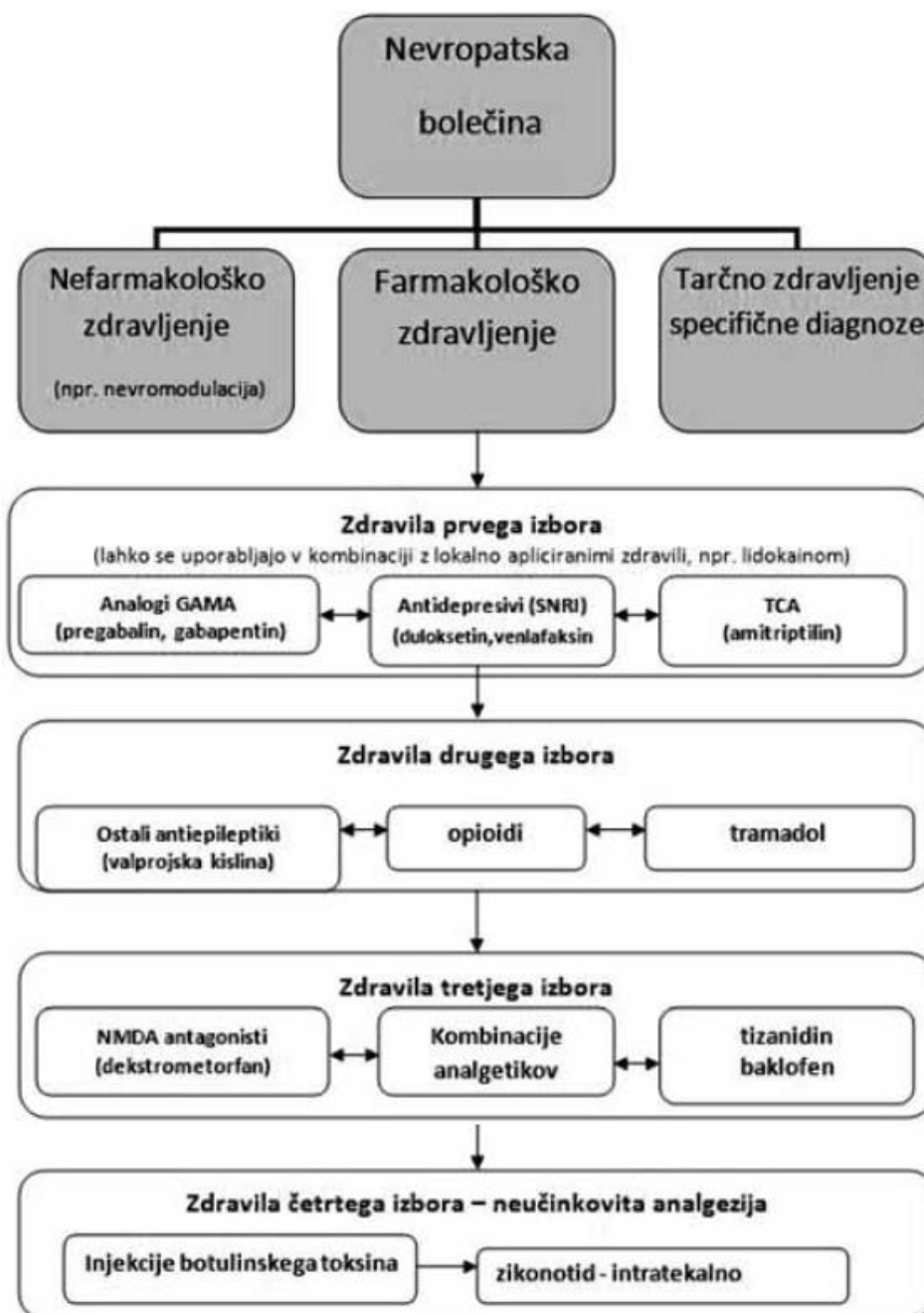


Slika 5.04. Shema farmakoterapije nociceptivne bolečine (Premuš Marušič, 2012).

Kanabinoidi (npr. sintetični nabilon, dronabinol, nabiksimoli, naravni fitokanabinoidi) imajo močan analgetičen učinek - zaviranje nocicepcije na ravni spinotalamičnega trakta. Uporabni so predvsem pri nevropatski bolečini, ne-kardiološki bolečini v prsih in simptomatskem/komplementarnem zdravljenju rakave bolečine (Lahajnar Čavlovič, 2015; Mele in Drevenšek, 2015). Nacionalna akademija znanosti (NAS) je leta 2017 izdala obširno poročilo glede zdravnih učinkov konoplje in kanabinoidov. Ugotovila je, da so pri zdravljenju kronične bolečine zagotovo učinkoviti in primerljivi z opioidi (Nacionalna akademija znanosti, 2017). Opioidni analgetiki so varni, učinkoviti in redko povzročijo odvisnost, če jih bolniki jemljejo v skladu z natančnimi navodili zdravnika. Omogočajo

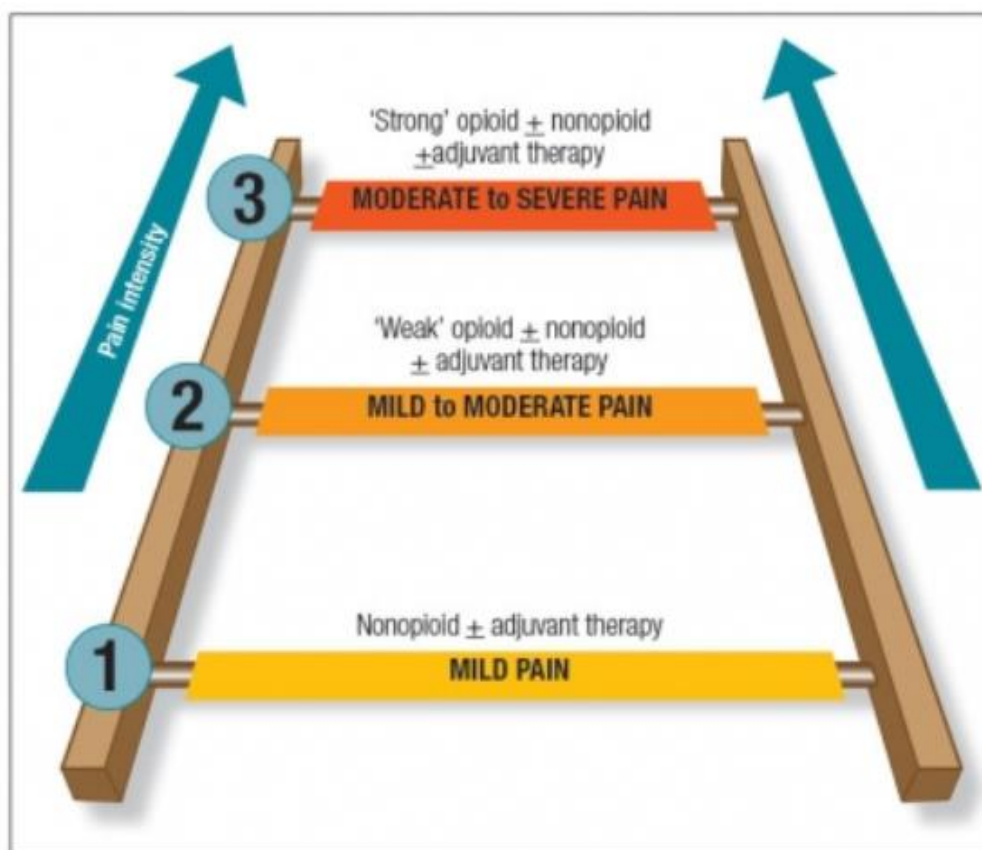
kratkotrajno in dolgotrajno analgezijo, odvisno od specifičnih lastnosti zdravila. Pri kronični bolečini predpisujemo kombinacijo dolgotrajnega zdravila za podaljšano sproščanje (npr. oksikodon, metadon) in kratkotrajnega za primer prebojne bolečine ali akutnega poslabšanja (npr. kodein, morfin, fentanil). Vnos zdravila je lahko oralen, nazalen, rektalen, inhalacijski, sublingualen, subkutan, transdermalen, intravenozen, epiduralen ali intratekalen. Izvenbolnišnično zdravljenje z opioidi je večinoma oralno (npr. tablete, kapsule, tekočina; občasno tudi svečke, dermalni obliži). Opioidne injekcije so redko potrebne (Kerec Kos, 2012; Leppert, Krajnik in Wordliczek, 2013). Čeprav so opioidi močni analgetiki, ne omogočajo popolne analgezije, neodvisno od izvora. Učinkoviti so pri nekaterih oblikah nevropatske bolečine, postoperativni in maligni bolečini. Pri ne-malignih oblikah bolečine je njihova učinkovitost omejena (Daubresse idr., 2013). Neželeni stranski učinki se navadno pojavijo ob pričetku terapije ali ob spremembi odmerka. Ob dolgoročni uporabi se lahko razvije toleranca, kemična odvisnost in krog zasvojenosti. Zloraba in nedovoljeno posredovanje opioidnih zdravil je dokaj pogosto (Carinci in Mao, 2010). Smernice predpisovanja opioidov za kronično bolečino izdajajo Center za preventivo in obvladovanje bolezni (CDC), Ameriško bolečinsko združenje (APS), Ameriška akademija za bolečinsko medicino (AAPM), IASP in WHO (Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Pri individualnem predpisovanju opioidnih zdravil je pomembna ocena tveganja za zlorabo in zasvojenost. Osebna ali družinska zgodovina zlorabe zdravil je pomemben napovedni dejavnik za neustrezno ravnanje z zdravilom, ki lahko vodi v razvoj sekundarnih motenj, predoziranje ali celo smrt. Zdravnik, ki predpisuje opioidna zdravila, mora svojo namero vključiti v psihoterapevtsko intervencijo, ki jo prejema bolnik. Da izključi možnost zlorabe, mora ob bolečini spremljati tudi izboljšanje funkcionalnosti oz. napredek pri doseganju terapevtskih ciljev (King, 2010). Upoštevati mora naslednje smernice in priporočila; a) ne-opioidna terapija kronične bolečine je vedno bolj zaželena od opioidne b) opioide lahko predpišemo samo takrat, ko potencialne koristi za bolečino in vsakdanje funkcioniranje pretehtajo tveganja c) preden predpišemo opioide moramo skupaj z bolnikom načrtovati terapevtske cilje in pojasniti, da jih bomo v primeru povišanega tveganja ali zmanjšane koristi ukinili d) začeti moramo z najmanjšim učinkovitim odmerkom, ob vsakem povišanju previdno pretehtati koristi in tveganja ter se izogniti sočasni uporabi opioidov in drugih depresantov (npr. benzodiazepini, alkohol, GHB; nevarnost respiratorne depresije) (Dowell, Haegerich in Chou, 2016; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Potencialni neželeni stranski učinki opioidne terapije so zaprtje, slabost, utrujenost, sedacija, mišična rigidnost, vrtoglavica, zmanjšana produkcija spolnih hormonov, neplodnost, oslabljen imunski sistem, srčna disfunkcija, spalna apneja, nezmožnost kašljanja, zastoj urina, hiperalgezija, srbenje, potenje, fiziološka odvisnost, zasvojenost, predoziranje, odtegnitveni sindrom pri novorojenčkih, padci pri starostniki, itn. Pravilna titracija, menjava poti vnosa, rotacija opioidov in uporaba opioidnih antagonistov (npr. nalokson, kanabinoidi) lahko zmanjšajo omenjena tveganja in neželene stranske učinke. Nekatera adjuvantna zdravila lahko

potencirajo učinke opioidov (npr. gabapentin, cimetidin, ibogain; celo sok grenivke), saj zavirajo citokrome P450, ki v jetrih katalizirajo oksidacijo organskih snovi in posledično upočasnjujejo njihovo presnovo (Dowell, Haegerich in Chou, 2016; Franklin, 2014; Premuš Marušič, 2012). Tramadol je centralno-delujoči atipični šibki opioid. Poleg agonističnega delovanja na μ -opioidne receptorje, zavira ponovni privzem serotonina in noradrenalina, kar zmanjša prenos in zaznavo bolečine. Učinkovit je pri zdravljenju nevropatske bolečine. V primerjavi s klasičnimi opioidi, povzroča manj neželenih stranskih učinkov in predstavlja nižje tveganje za razvoj odvisnosti (Franklin, 2014; Kerec Kos, 2012).



Slika 5.05. Shema farmakoterapije nevropatske bolečine (Premuš Marušič, 2012).

WHO je leta 1986 uvedla »bolečinsko lestev« (ang. *pain ladder*) kot priporočilo/način izbora zdravil za zdravljenje bolečine. Sprva je bila namenjena rakavi bolečini, danes pa jo uporabljamo pri skoraj vseh oblikah kronične bolečine (Schug in Auret, 2008). Osnovno načelo nalaga, da začnemo z zdravlili »začetnega koraka«. To so najpogostejši/šibkejši analgetiki (npr. paracetamol, NSAID, koksibi). Če bolečine ne olajšamo, se vzpenjamo po »lestvi«. Poleg ne-opioidnih analgetikov dodamo šibke opioide (npr. kodein, nalokson, tramadol). Če tudi to ne olajša bolečine, šibki opioid zamenjamo za močnega (npr. morfin, metadon, oksikodon, fentanil, buprenorfin) in nadaljujejo z uporabo ne-opioidov. Odmerek višamo, dokler bolečina ne izgine oz. ko dosežemo maksimalno olajšanje, brez nevzdržnih stranskih učinkov. Če je huda bolečina prisotna že od začetka, preskočimo proces stopnjevanja in takoj uporabimo močne opioide v kombinaciji z ne-opioidnimi analgetiki (Lussier in Beaulieu, 2010). Bolniki s terminalnim rakom morajo imeti takojšen dostop do močnih analgetikov, kljub resnim tveganjem, ki jih prinašajo (Schug in Auret, 2008).



Slika 5.06. WHO-jeva bolečinska lestev (Lussier in Beaulieu, 2010).

Ob klasičnih analgetikih uporabljamo tudi adjuvante, ki niso primarno protibolečinska sredstva, a lahko olajšajo nekatera bolečinska stanja - koanalgetike (npr. antikonvulzive, antidepresive, lokalni anestetike, NMDA antagoniste, ketamin) in adjuvantna zdravila (npr. antiemetike, antipiretike, anksiolitike, antipsihotike, hipnotike, sedative, benzodiazepine, kortikosteroide, mišične relaksante) (Lussier in Beaulieu, 2015; Svetovna zdravstvena

organizacija, 2007). Poseben potencial za lajšanje bolečine so pokazali mambalгинi - peptidni toksini, ki se nahajajo v strupu črne mambe. Gre za zaviralce kislinsko-zaznavnih ionskih kanalov (ASIC), ki imajo pomembno vlogo pri prenosu bolečine. Analgetični učinek je primerljiv z morfinom, in hkrati ne povzroča respiratorne depresije, toksičnosti in tolerance, ki je značilna za opioide (Diocot idr., 2012). Protibolečinski potencial je pokazal tudi salvinorin A - terpenoidni disociativ, ki ga vsebuje rastlina božanska kadulja. Deluje agonistično na kapa-opioidne in CB-1 kanabinoidne receptorje. Na živalskih modelih učinkovito olajša nevropatsko in vnetno bolečino, z dodatnim antidepresivnim in antidodvisnostnim učinkom (Cunningham, Rothman in Prisinzano, 2011). Podoben mehanizem delovanja, potencial za zdravljenje kronične bolečine in substitucijsko terapijo odvisnosti od opioidov ima tudi mitraginin - indolaminski alkaloid, ki ga vsebuje rastlina kratom (Shamima, Fakurazi, Hidayat, Hairuszah, Moklas in Arulselvan, 2012). Protibolečinski potencial je pokazal tudi kavain - kavalakton, ki ga vsebuje rastlina kava kava. Zaradi vpliva na ionske kanale in GABA receptorje sočasno deluje kot antikonvulziv in anksiolitik (Kormann, Amaral Pde, David, Eifler-Lima, Cechinel Filho in Campos Buzzi, 2012). Potencial za zdravljenje nevropatske bolečine je pokazal tudi memantin - primarno namenjen zdravljenju Alzheimerjevi bolezni. Zaradi antagonističnega vpliva na NMDA receptorje, pozitivnega vpliva na kognitivne funkcije in odsotnosti neželenih stranskih učinkov, je uporaben pri preventivi postoperativne nevralgije in terapiji funkcionalnih bolečinskih sindromov (Rogers, Rasheed, Moradimehr in Baumrucker, 2009). Protibolečinski potencial je pokazal tudi botulinski toksin A - nevrotoksin, ki ga proizvaja bakterija *Clostridium botulinum*. Na ravni živčno-mišičnega stika zavira sproščanje acetilholina, kar povzroča paralizo. Zavira tudi sproščanje perifernih živčnih prenašalcev in vnetnih mediatorjev, kar onemogoča prenos bolečine. Učinkovit je pri različnih oblikah nevropatske bolečine in glavobolih (Oh in Chung, 2015).

5.3 PSIHOTERAPIJA

Zgodnje življenjske izkušnje imajo močan epigenetski vpliv na razvoj živčevja, možganskih funkcij, tveganih vedenj in nevropsihiatričnih motenj. Zgodnji psihološki stres, predvsem kumulativna travma, lahko povzroči pomembne patofiziološke spremembe (npr. nezmožnost kortiko-limbične inhibicije) (McEwen, 2008; Pinel in Barnes, 2014). Komorbidnost med depresijo, tesnobo, posttravmatsko stresno motnjo (PTSD), motnjami odvisnosti in funkcionalnimi bolečinskimi sindromi je zelo visoka (Gatchel in Dersh, 2002; Temnik in Marušič, 2009). Prekomerna aktivacija HPA osi ima negativen vpliv na delovanje živčnega, endokrinega in imunskega sistema, sproščanje živčnih prenašalcev, hormonov, peptidov in imunskih celic, kar sproža različne biološke odzive (npr. povišana aktivnost astrocitov, mikroglije, NO, COX-2, znižan bolečinski prag, motnje delovanja krvno-možganske pregrade) (McEwen, 2008; Pinel in Barnes, 2014). Psihološko povzročene spremembe v vedenju (npr. deloholizem, kompulzivna telovadba, nespečnost), lahko vodijo

do razvoja sekundarnih patofizioloških sprememb in simptomov (npr. mišična napetost, glavobol, mišično-skeletna bolečina, izgorelost) (Traue, Jerg-Bretzke, Pflingsten in Hrabal, 2010). In obratno; intervencije, ki znižujejo psihološki stres, lahko povrnejo fiziološko blagostanje (npr. stimulacija parasimpatika, preoblikovanje distresa v evstres). Pri zniževanju psihofiziološke napetosti je pomembna tudi čustvena razbremenitev (npr. smeh, jok, izpovedovanje; lahko tudi spoved, preklinjanje, kričanje, petje, ples, spolna aktivnost) (Kaiser, Mooreville in Kannan, 2015; Williams, Eccleston in Morley, 2012).

Intervention	Therapeutic Targets	Treatment Context	Need for Psychological Expertise*
Patient training	Educate, i.e., expand patient's subjective pain theory (integration of psychosocial aspects)	General medicine	+
Handling of medications	Reduce medication, use correct medication, and prevent misuse	General medicine	++
Relaxation training	Learn how to use relaxation to cope with pain and stress	Psychologist + physiotherapist	+
Resource optimization	Analyze and strengthen own resources for coping with pain	General medicine	+
Activity regulation	Optimize activity levels (balance between rest and activity); reduce fear-motivated avoidance and increase activity level	Physician + psychologist/psychiatrist	++
Pain and coping	Optimize pain-coping capabilities	Psychologist/psychiatrist	++
Involvement of caregivers	Involve patient's caregivers in reaching therapy targets	General medicine	+
Improvement of self-observation	Find a personal connection between the pain and internal or external events, which can help establish ways to control the pain. Analyze conditions that increase pain and stress	Psychologist/psychiatrist	+++
Stress management	Learn systematic problem-solving tools and how to cope with stress	Psychologist/psychiatrist	+++
Learning how to enjoy activities	Strengthen activities the patient enjoys and likes to do	General medicine/physiotherapist	+
Communication	Change inadequate pain communication and interaction	General medicine or psychologist	+
Developing perspectives for the future	Develop realistic perspectives for the future (professional, private) and initiate action plans	General medicine	+
Special Therapies			
Cognitive restructuring	Modify catastrophizing and depressive cognitions	Psychologist/psychiatrist	+++
Biofeedback	Learn how to activate specific motor and neuronal (vegetative and central nervous) functions and learn better self-regulation	Psychologist	++++
Functional restoration	Restore private and professional functionality; reduce subjective impairment perception and movement-related anxiety	Interdisciplinary: orthopedic physician + physiologist	++++

Slika 5.07. Nabor intervencij, pristopov in priporočil za psihoterapijo bolnikov s kronično bolečino (Traue, Jerg-Bretzke, Pflingsten in Hrabal, 2010).

Kognitivno-vedenjska terapija (CBT) posamezniku pomaga pri razumevanju odnosa med lastnimi čustvi, mislimi, vedenji in fiziološkimi stanji (npr. bolečina, izčrpanost, napetost). Osnovni cilj terapije je kognitivna rekonstrukcija/preokvirjanje, ki spodbuja konstruktivne miselne vzorce (npr. sprejemanje, odpuščanje) in reaktivacijo zaščitnih vedenjskih aktivnosti (npr. telovadba, zadovoljivo spanje, odvajanje kemičnih/nekemičnih odvisnosti, hobiji, druženje, zabava) (Ehde, Dillworth in Turner, 2014; Williams, Eccleston in Morley, 2012). Z uporabo različnih sprostitvenih tehnik, samoregulacije, domačih nalog, terapevtskih dogovorov in psihoedukacije (npr. globoko dihanje, vodena imaginacija, vizualizacija, mentalizacija, distrakcija, desenzitizacijsko izpostavljanje, operantno pogojevanje, postopna reaktivacija, uporaba ne-dominantne roke/noge, zrcalna terapija, igranje vlog, urnik dnevnih aktivnosti, vodenje dnevnika) uvajamo spremembe vedenja oz. življenjskega sloga, ki vodijo do razvoja veščin za spoprijemanje z bolečino - odvajanje pasivnih/neučinkovitih strategij, uvajanje aktivnih/učinkovitih strategij, obvladovanje življenjskih stresorjev/lastnih čustev, privzemanje konstruktivnih načinov reševanja problemov, učenje socialnih/komunikacijskih veščin, obvladovanje negativnih misli, soočanje z izkrivljenimi prepričanji (ang. *cognitive distortions*), zmanjševanje uporabe zdravstvenih storitev (ang. *medical shopping*), itn. Tovrsten pristop od bolnika zahteva vztrajnost in potrpežljivost (od tod izraz »vaja dela mojstra, če mojster dela vajo«). Cilj CBT je zagotavljanje pogojev, v katerih bo prišlo do nove/konstruktivne nevroplastičnosti, ki bo prekrila staro/patološko nevroplastičnost, v kateri je ujeta kronična bolečina (Drnovšek in Frankovič, 2017; Ehde, Dillworth in Turner, 2014; Traue, Jerg-Bretzke, Pfingsten in Hrabal, 2010).

Component	Aim	Method
Psycho-education	To improve knowledge and understanding of chronic pain and to explain treatment rationale for improving subsequent adherence to the treatment process	Can be didactic, interactive or a combination of both Topics of discussion may include: pain causes and mechanisms; distinction between acute and chronic pain; psychology of chronic pain; pros and cons of available treatment strategies for chronic pain; lifestyle factors (e.g., work, stress, diet, weight, smoking, alcohol, exercise, physical activity, use of medications) affecting chronic pain
Physical exercise ^a	To increase the amount of physical activity for improving fitness, strength, stamina, flexibility, and overall physical health	May take the form of walking, gym circuit exercise, aerobic, tai chi, yoga, pilates etc. implemented by prescribing, demonstrating and facilitating the execution of simple repetitive exercise according to personal goals or agreed upon quotas; by altering the rate and amount of exercise over time as per ability; by purposeful activity scheduling; by signing up to gym classes
Relaxation	To identify the state of tension and to recognise the role of physiological tension and emotional distress in worsening pain experience; a self-regulatory strategy for improving control	May take the form of breathing exercise; progressive muscle relaxation; guided imagery
Graded activation ^a	To re-engage and to improve the amount of healthy activity as per the patient's goal	May involve goal-setting; identification and management of barriers to valued activity; activity scheduling, pacing, and continuous practice
Graded exposure ^a	To confront and disconfirm pain-related fear of movement and catastrophic thinking that promotes avoidance behaviour	May involve structured and gradual reintroduction to feared movement and activity in the form of a behavioural experiment
Cognitive restructuring	To identify and challenge maladaptive thoughts and beliefs that promote distress and suffering	May involve discussion; challenging and replacing automatic thoughts; behavioural experiments
Mindfulness	To promote awareness, acceptance of pain experience, non-judgemental thinking; a self-regulatory attention training strategy	May take the form of mindfulness breathing exercises and meditation
Communication skills training	To improve communication with family, friends, colleagues, employers, and health care providers for strengthening social support and minimising unnecessary misunderstanding and conflicts	May involve reflective listening; assertiveness training; perspective taking; education about the role of health care providers and the organisation and co-ordination between different service units.
Self management and relapse prevention	To integrate new coping skills and behavioural patterns into real day-to-day life outside of treatment settings, for generalising and maintaining treatment gain	May involve making medium to long-term plans; self-monitoring techniques; discussions on setback management and appropriate goal adjustment

Slika 5.08. Namen, metode in komponente kognitivno-vedenjske terapije za bolnike s kronično bolečino (Ehde, Dillworth in Turner, 2014).

Bolečinska CBT je razdeljena na šest stopenj; a) vrednotenje b) rekonceptualizacija c) pridobivanje in utrjevanje spretnosti d) vaja in uporaba spretnosti e) posploševanje in vzdrževanje f) spremljanje izidov zdravljenja. Poteka lahko individualno ali skupinsko (Flor in Turk, 2011). CBT je učinkovitejša od standardne obravnave pri zdravljenju kronične razširjene telesne bolečine (npr. fibromialgije) - še posebej ob vpeljavi redne telovadbe (McBeth idr., 2012; Williams, Eccleston in Morley, 2012). Sistematičen pregled iz leta 2012 je pokazal, da CBT zmanjša doživljanje bolečine, opravilno nesposobnost, katastrofiziranje in izboljša razpoloženje, a ne dolgoročno (Williams, Eccleston in Morley, 2012). Terapija predanega sprejemanja (ACT) je oblika CBT, ki uporablja strategije soočanja z neprijetnimi občutki in težavnim vedenjem z namenom povišanja psihološke fleksibilnosti. Sistematičen pregled iz leta 2014 je pokazal, da je pri zdravljenju kronične bolečine verjetno učinkovita (Ost, 2014). Na čuječnostni-temelječe intervencije (MBI) poudarjajo neobsojajoč odnos do bolnikovega trenutnega stanja - gre za obliko meditacije (Flor in Turk, 2011). Meta-analiza iz leta 2013 je pokazala, da z vplivom na pozornost in čustvovanje pomembno znižajo bolečino, tudi dolgoročno (Reiner, Tibi, in Lipsitz, 2013). Biofeedback je terapevtska tehnika, ki preko učenja samournavanja telesnih funkcij pomembno olajša bolečino in tesnobo pri bolnikih s kronično bolečino, predvsem pri glavobolu (Weeks, Whitney, Tindall in Carter, 2015). Hipnoza je varna in učinkovita metoda za lajšanje akutne in kronične bolečine. Zaradi vpliva na nevrofiziološke procese, ki so vključeni v procesiranje bolečine, je uporabna v različnih bolečih okoliščinah (npr. porodi, neprijetni diagnostični postopki, nekateri operativni posegi). Učinki so podobni progresivni mišični relaksaciji oz. avtogenemu treningu (Flor in Turk, 2011; Jensen in Patterson, 2006). Z napredkom v nevroznanosti in tehnologiji postajajo vse bolj dostopne in uporabne tehnike navidezne resničnosti (VR). Podobno kot hipnoza in biofeedback, tudi VR vpliva na posameznikovo pozornost, spomin, vzburjenost, čutno in čustveno zaznavo. S tem se zmanjša percepcija bolečine, neprijetnost oz. stiska pri različnih akutnih posegih, ki so del rehabilitacijskih programov za zdravljenje bolečine. Tehnike VR (npr. interaktivne video igre) so pokazale, da je stimulacija prijetnega vzburjenja pogosto bolj učinkovita od tehnik sproščanja. VR naj bi čez čas postala primarna intervencija protibolečinske terapije, komplementarna farmakološkemu pristopu - tako v nadzorovanem/medicinskem okolju, kot za domačo/dolgotrajno uporabo (Li, Montano, Chen in Gold, 2011). Pri bolečini z izrazitim somatoformnim ozadjem lahko uporabimo tudi bolj klasične psihoterapevtske metode (npr. psihodramo, delovno terapijo, umetnostno terapijo, muzikoterapijo, logoterapijo; lahko tudi duhovno, transpersonalno ali psihedelično terapijo) (Gatchel in Dersh, 2002; Kaiser, Mooreville in Kannan, 2015; Williams, Eccleston in Morley, 2012).

5.4 FIZIOTERAPIJA

Fizikalna/rehabilitacijska medicina pri zdravljenju bolečine uporablja različne fizioterapevtske pristope; masaža, razgibavanje, vaje za moč, vaje za vzdržljivost, hidroterapija/brezgravitacijski trening, hladilna/toplotna sredstva, oporni pasovi, kinesio trakovi, živčna mobilizacija, diadinamični tokovi (DDC), interferenčni tokovi (IFC), globinski udarni valovi (ESWT), visoko energijski laser (HIL), terapevtski ultrazvok (US), pulzirajoča elektromagnetna terapija (PEMFT), transkutana električna živčna stimulacija (TENS), transkutana živčna blokada (TNB), transkranijska električna stimulacija (tDCS), repetitivna transkranijska magnetna stimulacija (rTMS), ergonomske prilagoditve delovnega okolja (npr. optimizacija sedenja, ponavljajočih se gibov, prekomernega napora, možnost raztezanja, zadostnega počitka). Fizioterapija navadno poteka v kombinaciji s farmakoterapijo, psihoterapijo ali interventnimi posegi, kot sestavni del multimodalnega zdravljenja bolečine (Geertzen, Van Wilgen, Schrier in Dijkstra, 2006; Geneen, Moore, Clarke, Martin, Colvin in Smith, 2017; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Pri otrocih in mladostnikih so fizioterapevtski pristopi pogosto varnejši in cenejši, v primerjavi s farmakološkimi. Pri dojenčkih pomaga že distrakcija, tolažba, objemanje, zibanje, zavijanje v povoje, hranjenje s sladkorjem - predvsem zaradi neposredne stimulacije PAG in NAc, višje odzivnosti na dražljaje ugodja/neugodja, omejene kognicije ter prisotnosti »v trenutku« (Wente, 2013). TENS pomaga pri diabetični nevropatiji, bolečini v križu in mišično-skeletni bolečini (npr. lažji zlom reber). Teorija kontrolnih vrat razlaga, da senzorna vlakna prenašajo signale hitreje kot bolečinska. Zato se ti prej znajdejo v dorzalnih ganglijih hrbtnjače oz. pri »kontrolnih vratih«. Tako lahko »umetni« senzorni signali, ki jih ustvarja TENS, blokirajo bolečinske. Ta teorija tudi razlaga zakaj ob udarcu v prst takojšnje stiskanje, upogibanje ali drgnjenje ublaži bolečino (Dubinsky in Miyasaki, 2010). Akupunktura je komplementarna fizioterapevtska metoda, ki zahteva vstavljanje drobnih igel na točno določena mesta v telesu (meridiani). Ta v tradicionalni kitajski medicini označujejo energijske točke, preko katerih se pretaka »življenjska energija« (kit. *chi*) (Hsu, Wu, in Lai, 2018). Pomemben del akupunkture so spremljajoče interakcije med terapevtom in bolnikom (npr. dotik, empatija, pozornost, pričakovanje). Akupunktura stimulira produkcijo endorfinov, sproščanje substance P in kalcitonin gensko-povezanega peptida (CGRP), kar čez čas zmanjša doživljanje bolečine (Ernst, Lee in Choi, 2011; Madsen, Gotzsche in Hrobjartsson, 2009). Posamezne klinične študije nakazujejo na njeno učinkovitost pri zdravljenju glavobola (Cady in Farmer, 2015), lumboishialgije (Ji, Wang, Chen, Shen, Zhang in Yang, 2015), bolečine v križu (Berman, Langevin, Witt in Dubner, 2010), bolečine v vratu (MacPherson idr., 2015), kolenskega osteoartritisa (Dai, Liu, Bai, Liu, Yang in Wang, 2012) in rakave bolečine (Chiu, Hsieh in Tsai, 2017). Meta-analiza iz leta 2009 je pokazala na blag analgetičen učinek, ki ga ne moremo razlikovati od placeba (Madsen, Gotzsche in Hrobjartsson, 2009). Sistematičen pregled iz leta 2011 je pokazal na visoko kontroverznost raziskovalnih podatkov, nizko prepričljivost dokazov za učinkovitost in

možnost pojava resnih zdravstvenih zapletov, predvsem pri nelicenciranih izvajalcih (Ernst, Lee in Choi, 2011). Kljub temu ostaja akupunktura ena od osnovnih metod zdravljenja v protibolečinski praksi (Hsu, Wu in Lai, 2018).

5.5 INTERVENTNI POSEGI

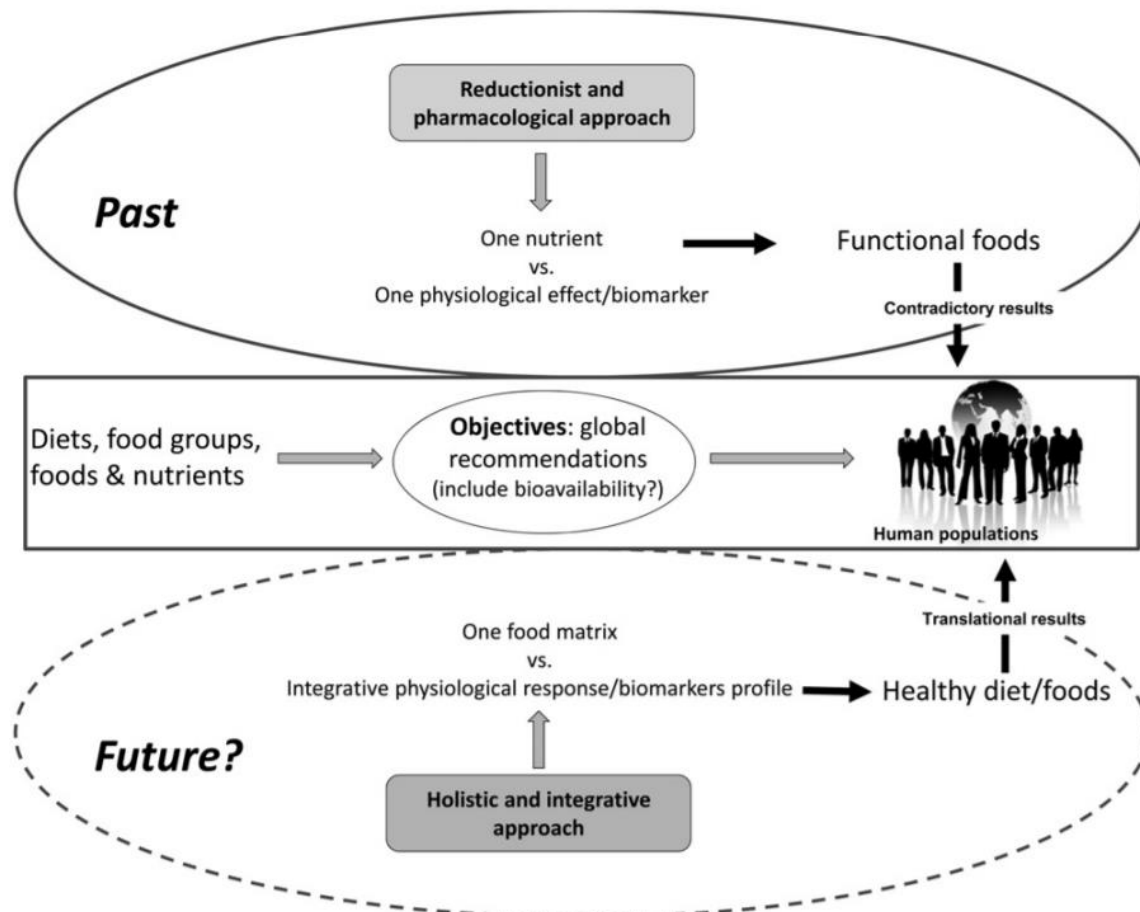
Invazivne interventne posege za lajšanje bolečine izvajajo anesteziologi, kirurgi, ortopedi, travmatologi, idr. Ti vključujejo; živčne blokade (diagnostično, prognostično, terapevtsko, centralno, periferno, simpatično, parasimpatično, epiduralno, subarahnoidno, intratekalno, fasetno, artikularno, visceralno, z uporabo ultrazvoka/fluoroskopije), električne stimulatorje/nevromodulatorje živcev (na ravni korteksa, hrbtenjače ali perifernega živčevja), globoko-možgansko stimulacijo (DBS), pulzirajočo radiofrekvenčno ablacijo (RFA). Intratekalna črpalka je namenjena vnosu nizkih odmerkov zdravil, neposredno v cerebrospinalno tekočino (CSF). Podobna je epiduralni infuziji, ki se uporablja med ali po operativnih posegih. DBS uporabljamo pri lajšanju nevropatske in rakave bolečine (Cosgrove, Towns, Fanciullo in Kaye, 2011; Svetovna zdravstvena organizacija, 2007). Stimulator hrbtenjače je medicinski vsadek, ki ustvarja električne tokove, ki se prenesejo na dorzalni rog hrbtenjače in povzročajo občutek mravljinčenja (parestezija). Ta spremeni percepcijo doživljanja bolečine (Meglio, 2004). Kirurški posegi na ravni CNS in PNS so redki (npr. nevrotomija, cingulotomija, kordotomija, hipofizektomija, kemična nevroliza). Večinoma so namenjeni bolnikom s hudo bolečino, ki imajo neozdravljivo/terminalno bolezen, kratko pričakovano življenjsko dobo, intoleranco na zdravila, ipd. (Romanelli, Esposito in Adler, 2004). Radioterapijo uporabljamo takrat, ko zdravljenje z zdravili (npr. kemoterapevtiki, analgetiki) ne olajša bolečine, ki jo povzroča rast tumorja - ko pritiska na senzorne živce, penetrira mehko tkivo, se metastazira v kosteh ali sprošča boleče kemične snovi, najpogosteje v fazi paliative (Hoskin, 2008).

6 FITOTERAPIJA BOLEČINE

6.1 OPREDELITEV FITOTERAPIJE

Fitoterapija (gr. *phuton* - rastlina, *therapeia* - zdravljenje) je oblika komplementarne medicine. Pomeni uporabo rastlinskih izvlečkov (npr. nutracevtikov, vitaminov, mineralov, eteričnih olj, mazil, tinktur, čajev, sirupov), rastlinskih delov (npr. korenin, plodov, listov; svežih ali sušenih; celih ali zdrobljenih) in skupin živil rastlinskega izvora (npr. sadje, zelenjava, začimbe; tudi glive, alge) za terapevtske namene. V širšem smislu lahko pomeni tudi sistemsko/večtirno prehransko terapijo oz. dieto, z namenom doseganja optimalnega zdravja (npr. uvajanje zaščitnih živil, izločanje škodljivih živil; navadno brez kalorične restrikcije). Moderna fitoterapija se razlikuje od tradicionalnega zeliščarstva. Uporablja znanstvene metode preverjanja vsebnosti, učinkovitosti in varnosti naravnih zdravil, fitoterapevtikov in lastnih intervencij (ang. *evidence-based medicine*) (Capasso, Gaginella, Grandolini in Izzo, 2003). Zeliščarstvo (ang. *herbalism*) je najstarejša oblika zdravljenja. Rastlinski pripravki so bili osnova ljudske medicine oz. zdravilstva skozi večino človeške zgodovine (npr. šentjanževka za depresijo, baldrijan za nespečnost, ameriški slamnik za prehlad, navadna arnika za celjenje ran, dvokrpi ginko za kognitivni upad) (Gagnier, 2010; Svetovna zdravstvena organizacija, 2013). Zanimivo je, da primitivno obliko samozdravljenja z rastlinami izvajajo tudi živali (farmakognostično vedenje). Tradicionalno zeliščarstvo se na široko prakticira tudi danes, saj ga 80% ljudi v razvijajočih se državah uporablja kot obliko primarne zdravstvene oskrbe. Veliko modernih farmacevtskih izdelkov se je v preteklosti uporabljalo v obliki naravnih zdravil (npr. penicilin, aspirin, morfin, lovastatin, vinkristin, emetin, kinin, digoksin, kolhicin) (Singh, 2007; Svetovna zdravstvena organizacija, 2013). Fitoterapija je po svoji obliki precej podobna farmakoterapiji. Prav tako moramo vedeti, kaj je primerno uporabiti, v kakšni količini, kako bomo vnašali zdravilo, kako pogosto, kako dolgo, kakšne izide lahko pričakujemo, spremljati fiziološke/psihološke znake, zelene/nezelene učinke, določiti učinkovitost intervencije oz. vpliv placeba, poznati priporočen dnevni vnos (RDA), tveganja, kontraindikacije, toksičnost, toleranco, potencialne mehanizme delovanja, relativne stroške zdravljenja, itn. (Capasso, Gaginella, Grandolini in Izzo, 2003). Farmakoterapija sledi redukcionističnemu pristopu. Preferira uporabo izoliranih učinkovin, mikro sestavin in posameznih fitokemikalij, z namenom lažje kontrole, kvantificiranja, patentiranja in trženja. Fitoterapija sledi holističnemu pristopu in zavrača idejo o posameznih aktivnih učinkovinah (v smislu »en vzrok, ena bolezen, ena tarča, eno zdravilo«), saj na tisoče različnih fitohranil, prisotnih v posameznih rastlinah, nastopa v interakciji in sočasno vpliva na različne celične poti (v smislu »celota je več kot vsota njenih delov«). Kljub načeloma slabši biološki razpoložljivosti in priročnosti za uporabnika (v primerjavi s selektivnimi sintetičnimi zdravili), je lahko rezultat njihovega sinergističnega/večtarčnega delovanja višja terapevtska učinkovitost, nižja toksičnost, dostopnejša cena in dolgotrajnejša uporaba. S tem razlogom se spreminjajo tudi trendi v

farmaciji (npr. razvoj bioloških zdravil) (Campbell, 2014; Fardet in Rock, 2014; Jacobs, Gross in Tapsell, 2009; Singh, 2007; Williamson, 2001).



Slika 6.01. Primerjava povezanosti prehrane in zdravja z redukcionistične/farmakološke in holistične/integrativne perspektive, z namenom razvoja optimalnih vedenjskih smernic (Fardet in Rock, 2014).

6.2 PREHRANSKA TERAPIJA BOLEČINE

Iz vedenjskega vidika je prehranjevanje biopsihološki fenomen (Pinel in Barnes, 2014). Vzorec prehranjevanja (npr. količina, kvaliteta, raznolikost zaužitih fitohranil) je hkrati najpomembnejša »farmakoterapija«, ki jo kadarkoli izkusimo (Carlsen idr., 2010; Craig, 1997; McCarty, 2004). Rezultati najobsežnejše epidemiološke študije v zgodovini (ang. *The global burden of disease study*) so pokazali, da je prehranski slog najpomembnejši dejavnik tveganja za smrtnost in neopravnost (ang. *disability adjusted life years*) na globalni ravni, pomembnejši celo od kajenja. K temu v največji meri pripomore previsok vnos soli, nato prenizek vnos polnovrednih žitaric, nato prenizek vnos sadja, nato prenizek vnos oreščkov/ semen, nato prenizek vnos zelenjave, itn. (Inštitut za merjenje in ocenjevanje zdravja, 2016). Fitohranila pomembno vplivajo na našo fiziologijo - z rastlinami si delimo podobne biokemične poti in sisteme signaliziranja (Schultz, 2002). Zaradi nezmožnosti

premikanja so rastline razvile prefinjene načine odzivanja na stres (npr. antioksidante), ki lahko koristijo tudi nam (ksenohormeza). Načeloma več okoljskega stresa, kot je rastlina izkusila (npr. ekološka pridelava, divje rastline), več in širši spekter fitohranil vsebuje. Uživanje posameznih rastlin (npr. kurkuma, ingver, česen, kakakovec, čajevac, meta, kamilica, konoplja, klorela, amla, borovnica, pesa, leča, soja, lan, brokoli, šampinjoni) lahko ima večkratne zaščitne in terapevtske učinke (Bohn idr., 2010; Craig, 1997; Hooper, Hooper, Tytell in Vigh, 2010). Polnovredna rastlinska dieta (ang. *whole-food plant-based diet*) je ena od osnovnih intervencij (ang. *the gold standard*) medicine življenjskega sloga (ang. *lifestyle medicine*), ki je pri zdravljenju kroničnih bolezni izredno uspešna (Kushner in Sorensen, 2013; Tusso, Ismail, Ha in Bartolotto, 2013). Prehranska fitoterapija lahko predstavlja odlično adjuvantno ali celo primarno zdravljenje različnih bolečinskih stanj (Barnard, 1998; Zareba, 2009).

6.3 GLAVOBOL

Glavobol je tretji najpogostejši razlog za opravilno nesposobnost na globalni ravni (ang. *years lost due to disability*) (Rice, Smith in Blyth, 2016). Vsaj enega na leto izkusi 47% odraslih. Samozdravljenje prakticira 50% ljudi. Kljub temu, da je vsak tretji obisk pri nevrologu povezan z glavobolom, to predstavlja le 10% dejanskih glavobolov. Glavobole najpogosteje lajšamo z NSAID (npr. aspirin, ibuprofen, naproksen), paracetamolom, fizioterapijo (npr. telovadba, masaža, akupunktura, joga, refleksoterapija), nevromodulacijo (npr. rTMS, STS, VNS), psihoterapijo (npr. CBT, sprostitvene tehnike, biofeedback) in naravnimi zdravili (npr. oralno, topično, inhalacijsko) (Svetovna zdravstvena organizacija, 2006). Obstajajo 4 osnove različice; migrena, tenzijski glavobol, rafalni glavobol in glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil. Tenzijski glavobol je najpogostejši primarni glavobol. Epizodna oblika, manj kot polovico dni v mesecu, se pojavlja pri 70-80% populacije. Kronična oblika, več kot polovico dni v mesecu, se pojavlja pri 1-3% populacije. Najpogosteje prizadene posameznike v starosti 30-40 let, navadno z začetkom v adolescenci. Bolečina nastane zaradi mišično-skeletnih težav v predelu vratu ali prekomernega psihološkega stresa. Epizodni napad traja nekaj ur ali dni, kronični bistveno dlje. Spremlja ga občutek pritiska okrog glave, ki se širi v vrat ali iz njega. Glavobol zaradi zdravil je najpogostejši sekundarni glavobol. Nastane zaradi kronične/prekomerne uporabe zdravil, ki so namenjena primarnemu glavobolu. Prizadene 3% odraslih in 1% otrok, petkrat pogosteje ženske. Prisoten je večino dni v mesecu in je najmočnejši v času prebujanja (Svetovna zdravstvena organizacija, 2011). Sekundarni glavobol je lahko tudi simptom bolezni zob, oči, ušesa, grla, nosu ali vratu. Izrazi se lahko kot kranialna nevralgija ali centralna facialna bolečina. Lahko pa kaže tudi na življenjsko ogrožajoča stanja (npr. možganska kap, možganski tumor, meningitis, virusni encefalitis, druge okužbe CNS). Razmejitev med primarnim in sekundarnim, nevarnim in ne-nevarnim, je za bolnika ključna (Žvan, 2011). Kronični glavobol je lahko posledica tuberkuloze, nevrosarkoidoze ali nevrocisticerkoze -

okužbe s prašičjo trakuljo *Taenia solium* (Svetovna zdravstvena organizacija, 2006). Slednja je najpogostejša parazitska bolezen možganov in najpogostejši razlog za pridobljeno (ang. *adult-onset*) epilepsijo na globalni ravni. Glavobole ima 38% bolnikov z nevrocisticerkozo. In obratno; do 5% bolnikov s primarnim glavobolom ima nevrocisticerkozo. Ker je bolezen pogosto skrita oz. spregledana, je v primeru idiopatskega glavobola dobro izvesti tudi diagnostične teste za nevrocisticerkozo (npr. MRI, ELISA) (Garcia, Nash in Del Brutto, 2014). Rafalni glavobol (CH) prizadene 0.2% odraslih, šestkrat pogosteje moške. Navadno se začne v zgodnji odraslosti. Pojavlja se v epizodni ali kronični obliki. Gre za kratke (15-180 min), a izjemno hude glavobole, ki se ponovijo tudi večkrat dnevno. Glavobole povzročajo dilatacije arterij, ki navadno pritiskajo na trigeminalni živec. Bolečina nastaja na eni strani glave. Navadno je fokusirana v področju enega očesa, ki pordeči, se solzi, upade veka. Jakost bolečine ob napadu je izjemna - bolniki jo opisujejo kot najhujšo možno bolečino, ki so jo kadarkoli izkusili, vključno s porodom. CH ima vzdevek »samomorilni glavobol«, saj bolniki pogosto razmišljajo o samomoru, ali ga celo izvedejo. Zdravljenje akutnih napadov vključuje vdihavanje 100% kisika in parenteralni vnos triptanov (npr. sumatriptan). Preventivno zdravljenje vključuje; farmakoterapijo (npr. kortikosteroidi, verapamil, metisergid, litij), živčne blokade (npr. dihidroergotamin, lokalni anestetiki), nevromodulacijo (npr. DBS, ONS, PHS) (Svetovna zdravstvena organizacija, 2011). Topična aplikacija kapsaicina (300 µg v emulziji, v nosnico na boleči strani glave, enkrat dnevno) po sedmih dneh olajša napade pri 70% bolnikov z epizodno obliko CH (skupno 50% manj napadov, 50% popolnoma brez napadov, placebo brez olajšanja). Učinkovitost konvencionalnih zdravil je sicer primerljiva (kortikosteroidi 70%, verapamil 70%, metisergid 60%, litij 50%), a navadno povzročajo več neželenih stranskih učinkov. Edini neželeni stranski učinek kapsaicina je pekoč občutek, rdečica, smrkanje in kihanje, ki traja nekaj minut in izzveni po nekaj dneh (desenzitizacija). Zaradi redne izpostavljenosti kapsaicinu, ki deluje na periferne nociceptorje in vaniloidne receptorje (TRPV1), se zmanjša koncentracija živčnih peptidov (npr. substanca P, CGRP), ki po senzornih vlaknih prenašajo bolečinske signale. Pri bolnikih s CH je to zaželeno - nazalni senzorni živec je del trigeminusa, ki ima ključno vlogo v patogenezi glavobola (Fusco, Marabini, Maggi, Fiore in Geppetti, 1994).

6.4 MIGRENA

Migrena je nevrolško-vaskularna motnja, ki vključuje prekomerno vzdraženost živčnega sistema. Pojavlja se pri 11% populacije, trikrat pogosteje pri ženskah - predvsem zaradi hormonskih vplivov. Najpogosteje prizadene posameznike v starosti 35-45 let. Migrenski napadi so navadno epizodni. Ponavljajo se ciklično (tedensko, mesečno ali letno), pogosto tekom celega življenja, navadno z začetkom v adolescenci. Napad traja nekaj ur, včasih tudi od dva do tri dni. Spremlja ga pulzirajoča bolečina na eni strani glave, slabost ali bruhanje, fotofobija ali fonofobija, 25% napadov vključuje avro. Motnja nastaja v osrednjem delu

možganov, iz katerega se sproščajo vnetni mediatorji, ki v kranialnih živcih in žilah povzročajo bolečino. Navadno vključuje štiri faze; prodrom, aura, bolečina in postdrom. Selektivna vazokonstrikcija karotidnih in kranialnih žil ter zaviranje trigeminalnega vnetja prekine bolečino. Farmakoterapija vključuje; NSAID, paracetamol, ergotamin, triptane, antikonvulzive (npr. valproat, topiramid, gabapentin), antidepresive (npr. amitriptilin), antiemetike, barbiturate, opioide, kortikosteroide, lokalne/topične anestetike (npr. lidokain, kapsaicin, botulinski toksin A). Bolj podrobno; serotoninški antagonisti (npr. fluoksetin, paroksetin, sertralin, pizotifen, metisergid), dopaminski antagonisti (npr. metoklopramid, butirofenon, fenotianin), antagonisti kalcijevih kanalov (npr. diltiazem, nifedipin, flunarizin), antagonisti CGRP receptorjev, beta blokatorji (npr. propranolol, timolol), zaviralci NO sintaze (Silberstein, 2004; Svetovna zdravstvena organizacija, 2011). Obstajajo različni endogeni in eksogeni sprožilci migrene, ki preko oksidativnega stresa sprožajo živčno vnetje (ang. *neuroinflammation*). Okoljski dejavniki so nenadna svetloba, močne vonjave, glasni zvoki, sprememba zračnega pritiska, povišana koncentracija zračnih polutantov. Vedenjski dejavniki so psihološka preobremenjenost, telesni napor, spalna deprivacija, dehidracija, hipoksija, hipoglikemija. Enteralni dejavniki so alkohol, kofein, tiramin, aspartam, sukraloza, natrijev glutamat, arahidonska kislina, nitrozamini, kontraceptivi, vazodilatatorji. Migrenski bolniki so navadno bolj občutljivi posamezniki. Zato lahko izogibanje potencialnim sprožilcem zmanjša pogostost migrenskih napadov (Alpay, Ertas, Orhan, Ustaym Lieners in Baykan, 2010; Borkum, 2016). Ameriška akademija za nevrologijo (AAN) je leta 2012 izdala smernice za uporabo NSAID in drugih komplementarnih zdravil za preventivno/profilaktično zdravljenje epizodne migrene pri odraslih. Estrogen, flurbiprofen, ciproheptadin, mefenamična kislina in koencim Q10 so morda učinkoviti. Ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, naproksen, histamin, vitamin B2, magnezij in beli vratič so verjetno učinkoviti. Navadni repuh je zagotovo učinkovit (Holland, Silberstein, Freitag, Dodick, Argoff in Ashman, 2012). Uživanje ekstrakta korenine navadnega repuha (75 mg oralno, dvakrat dnevno) po štirih mesecih zmanjša pogostost migrenskih napadov za -48% (placebo -26%). Neželeni stranski učinek je spahovanje (Lipton, Gobel, Einhaupl, Wilks in Mauskop, 2004). Zaužitje ingverjeve korenine v prahu (250 mg oralno, ob akutnem nastopu navadne migrene brez avre) po dveh urah zniža bolečino za -88% (sumatriptan 50 mg -84%). Neželeni stranski učinek je dispepsija pri 4% bolnikov (sumatriptan; zgaga, vrtoglavica, omotica in sedacija pri 20% bolnikov) (Maghbooli, Golipour, Moghimi Esfandabadi in Yousefi, 2014). Inhalacija eteričnega olja sivke (tri kapljice pod nos, vdihavanje 15 min, ob akutnem nastopu migrene) po dveh urah olajša glavobol pri 71% bolnikov (placebo 47%, paracetamol 1000 mg 52%, ibuprofen 400 mg 57%, sumatriptan 100 mg 59%, sumatriptan subkutano 70%). Pri 74% bolnikov se izboljšajo tudi drugi simptomi migrene; slabost, bruhanje, omotica, utrujenost, fotofobija, fonofobija, osmofobija (Sasannejad, Saeedi, Shoeibi, Gorji, Abbasi in Foroughipour, 2012). Pri kronični, transformativni oz. evolutivni migreni, a ne pri epizodni, lahko uporabimo

pristop s kapsaicinom. Redna topična aplikacija (300 µg kapsaicina v emulziji, v obe nosnici hkrati, enkrat dnevno) pomembno olajša migrenske napade pri 65% bolnikov (placebo 5%) (Fusco, Barzoi in Agro, 2003). Mineral magnezij je vključen v številne celične funkcije. Njegovo pomanjkanje igra pomembno vlogo v patogenezi migrenskega glavobola (npr. sprememba sinteze živčnih prenašalcev, sprememba funkcije serotoninskih receptorjev, širjenje kortikalne depresije, hiperagregacija trombocitov). Hipomagneziemija je prisotna pri 15% populacije, 29% bolnikov z glavobolom in 50% bolnikov z migreno (Mauskop in Varughese, 2012). Meta-analiza iz leta 2016 je ugotovila, da intravenski vnos magnezija ob akutnem napadu migrene pomembno olajša njegovo jakost. Profilaktično zdravljenje z oralnim dodajanjem magnezija zmanjša pogostost in jakost napadov (Chiu, Yeh, Huang in Chen, 2016). Povišanje prehranskega vnosa magnezija je ustrežnejši ukrep. Gre za enega od markerjev zdravega prehranjevanja. Nahaja se predvsem v neprocesiranih žitaricah, stročnicah, oreščkih, semenih in listnati zelenjavi, ki, preko zaviranja mehanizmov systemskega vnetja, ščitijo pred razvojem kroničnih bolezni (Jacobs, Gross in Tapsell, 2009). Rastlinska dieta (brez potencialnih sprožilcev migrene, ki se nahajajo v mesnih, ribjih, jajčnih in mlečnih izdelkih, z malo maščobami, bogata z vlakninami, antioksidanti in protivnetnimi učinkovinami) po 16 tednih pomembno izboljša simptome migrene; zmanjša jakost glavobolov za -34% (placebo -12%), trajanje glavobolov za -21% (placebo -2%), neopravilnost za -10% (placebo -2%), utrujenost za -9% (placebo -1%) in porabo analgetikov za -24% (placebo -4%). Ob zaključku študije so imeli posamezniki na rastlinski dieti 5% nižjo telesno težo in 9% nižji skupni holesterol. Pomembno izboljšanje simptomov je izkusilo 88% udeležencev. Posamezniki, ki so ostali na omnivorni dieti z dodatkom placeba, niso znižali telesne teže ali skupnega holesterola. Pomembno izboljšanje simptomov je izkusilo le 50% udeležencev (Bunner, Agarwal, Gonzales, Valente in Barnard, 2014). Z zmanjšanim vnosom maščob in prenehanjem uživanja živalskih izdelkov (predvsem mesnih in jajčnih), se drastično zniža vnos eksogene arahidonske kisline ter oksidacija njenih presnovnih produktov (npr. prostaglandinov, levkotrienov, tromboksanov). S tem se omeji možnost nastanka možganskega vnetja, ki igra ključno vlogo pri boleznih CNS, vključno z migreno (Farooqui, Horrocks in Farooqui, 2007).

6.5 FIBROMIALGIJA

Fibromialgija (FM) je multifaktorska motnja, ki prizadene 2-8% populacije, dvakrat pogosteje ženske. Navadno se začne okrog 40. leta starosti. Gre za kronično razširjeno mišično-skeletno bolečino na 19 telesnih točkah, ki jo spremlja vsaj 10 od 36 nespecifičnih znakov; kronična utrujenost (20-70% komorbidnost s sindromom kronične utrujenosti), glavoboli, motnje prebave, presnove, gibanja, spanja (neosvežujoč spanec), mišljenja (ang. *fibro fog*), razpoloženja (visoka komorbidnost z depresijo). Ker se simptomi medsebojno dopolnjujejo oz. krepijo, gre za funkcionalni sindrom. Bolniki se vrtijo v začaranem krogu, iz katerega težko izstopijo. Obdobjem izboljšanja sledijo obdobja poslabšanja, kar je v veliki

meri odvisno od psihološkega stresa. Sprva je veljala za psihogeno motnjo, brez jasnega organskega vzroka. Čeprav psihosocialni/vedenjski dejavniki pri nekaterih bolnikih igrajo vidno vlogo, so tehnike funkcionalnega slikanja možganov pokazale na pomembno biološko ozadje. Patofiziologija FM vključuje občutljiv oz. hiperaktiven CNS, ki vodi do povišanega senzornega procesiranja in nastanka bolečine. Motnja je pogosto komorbidna z boleznimi, ki jih spremlja trajna periferna okvara oz. vnetje (npr. debelost, artritis, druge avtoimunske bolezni). Čeprav bolečino najverjetneje povzročajo periferni dejavniki (npr. poškodbe tankih živčnih vlaken v koži), se v CNS bolečina dodatno okrepi oz. nadgradi. Gre za tip centralizirane bolečine, ki se odziva le na centralno-delujoče koanalgetike (npr. antidepressivi, antikonvulzivi) ter nefarmakološke terapije (npr. CBT, fizioterapija, akupunktura), in ne na zdravljenje, ki učinkuje pri periferni bolečini (npr. NSAID, opiodi, glukokortikoidi, operativni posegi) (Clauw, 2015). Čeprav je sprva veljalo, da FM ni vnetna bolezen (ker protivnetna zdravila niso učinkovala), so novejša raziskava pokazale na pomembno imunsko oz. vnetno ozadje (npr. povišan IL-8, MCP-1) (Ang, Moore, Hilligoss in Tabbey, 2011). Kronično mišično-skeletno bolečino lahko povzroča tudi uživanje kofeina, aspartama, natrijevega glutamata ali arahidonske kisline. Razlog je v stimulativnih, vnetnih in nevrotoksičnih lastnostih omenjenih snovi. Nekateri bolniki doživijo pomembno olajšanje simptomov, če jih izločijo iz prehrane. Ob ponovni uvedbi se simptomi pogosto povrnejo. Ker je lahko korist za take bolnike velika, sočasno pa gre za zdravju škodljiva živila, je vredno poskusiti (Cairns, 2016). FM je pogosto pridružen sindrom razdražljivega črevesja in drugi prebavni (GI) simptomi (npr. dispepsija, gastritis, abdominalna bolečina, slabost, bruhanje). Potencialni razlogi so občutljivost na hrano (npr. gluten, laktoza, fruktoza), prerast bakterij v tankem črevesju (SIBO), spremembe na osi možgani-črevesje (npr. hiperalgezija) ali subklinične okužbe (npr. giardioza) (Slim, Calandre in Rico-Villademoros, 2015). Oksidativen stres igra pomembno vlogo v patofiziologiji FM. Rastlinska dieta (brez živalskih izdelkov, presna, z malo soli, bogata z vlakninami, prebiotiki, antioksidanti in mikrohranili) po treh mesecih pomembno izboljša simptome FM; zniža bolečino za -45% (kontrolna skupina, ki je ostala na omnivorni dieti +12%), porabo analgetikov za -91% (kontrolna skupina +38%), jutranjo otrplost za -36% (kontrolna skupina -6%), depresivnost za -60% (kontrolna skupina brez pomembnega izboljšanja), odvečno telesno težo -18% (kontrolna skupina brez pomembnega izboljšanja), skupni holesterol za -24% (kontrolna skupina brez pomembnega izboljšanja), izboljša kvaliteto spanja za +42% (kontrolna skupina brez pomembnega izboljšanja) in splošno počutje za +69% (kontrolna skupina -29%). Posameznikom, ki so po koncu študije ponovno prešli na omnivorno dieto, so se simptomi postopoma povrnili (Kartinen, Lammi, Hypen, Nenonen, Hanninen in Rauma, 2000). Po sedmih mesecih rastlinske diete (brez živalskih izdelkov, večinoma presne in neprocesirane) se negativen vpliv FM na posameznikovo življenje zniža za -46%; manj bolečine, utrujenosti, otrplosti, neopravilnosti, bolniškega staleža, slabega počutja, depresivnosti in tesnobe. Kvaliteta življenja se izboljša za +26% (Donaldson, Speight in

Loomis, 2001). Vitamin D je pomemben pri različnih bioloških funkcijah. Gre za steroidni hormon, katerega VDR receptorje najdemo v večini telesnih tkiv, vključno v mišicah, kosteh in možganih. Igra pomembno vlogo pri regulaciji imunskega sistema, homeostazi kalcija in presnovi fosfatov. Njegova sinteza poteka na dva načina - fotokemično (izpostavljenost kože UV žarkom) ali presnovno (uživanje ergokalciferola ali holekalciferola) (Norman, 2008). Pomanjkanje vitamina D je prisotno pri 42% populacije in 93% bolnikov s trajno nespecifično mišično-skeletno bolečino, vključno s FM (Autier, Boniol, Pizot in Mullie, 2014). Ne glede na to, ali gre pri FM za vzrok (sistemsko vnetje lahko zniža serumske vrednosti) ali posledico bolezni (zaradi omejenega gibanja in posledične neizpostavljenosti kože sončni svetlobi), se je izkazalo da dodajanje vitamina D3 (2400 IU oz. 60 µg, oralno, enkrat dnevno) po 20 tednih poviša serumske vrednosti na optimalno raven (iz 19 na 51 ng/ml, placebo iz 21 na 34 ng/ml), zniža bolečino za -26% (placebo -11%) in zmanjša jutranjo utrujenost za -36% (placebo -6%). Ko bolniki prenehajo z dodajanjem, se simptomi postopoma povrnejo (Wepner idr., 2014). Kljub ustreznemu dodajanju, nekateri posamezniki ne dosežejo optimalnih serumskih vrednosti. Zato je pomembno, da vitamin D zaužijejo ob največjem obroku dneva - 50% višja absorpcija. V poletnem času, na dan večje izpostavljenosti kože sončni svetlobi, dodajanje vitamina D ni zaželeno, saj obstaja možnost toksičnosti zaradi akutne hipervitaminoze. Ker pretirana izpostavljenost UV žarkom predstavlja dermatološka tveganja, prehranski viri pa so prenizki ali škodljivi, je ustrezno dodajanje vitamina D najbolj varna in zanesljiva metoda za doseganje optimalnih serumskih vrednosti (Wacker in Holick, 2013).

6.6 SINDROM KRONIČNE UTRUJENOSTI

Sindrom kronične utrujenosti (CFS) je stanje hude fiziološke in psihološke izčrpanosti, ki traja vsaj šest mesecev in pogosto vodi v neopravilnost. Prizadene 2-3% populacije in je tesno povezan s fibromialgijo (30-70% komorbidnost). Vključuje motnje spanja, razpoloženja, prebave, presnove, kognicije ter povišano občutljivost na bolečinske dražljaje, vonjave, zvoke, ipd. (Bourke, 2015). Večina bolnikov s CFS sočasno trpi za eno od oblik kronične razširjene bolečine (bolečina v mišicah 75-94%, bolečina v sklepih 65-85%, bolečina v vratu 44%, bolečina v križu 40%; lahko tudi glavobol ali sindrom razdražljivega črevesja). Ta se okrepi po zaključku gibanja (ang. *postexertional pain*). Ta kompleksna bolezen se razvije zaradi tveganega življenjskega sloga (npr. motnje spanja), nevrobioloških sprememb (npr. disfunkcije prebavil, črevesne mikroflore, imunskega sistema, sproščanja kortizola, noradrenalina, serotonina, inzulina) ali virusnih okužb (npr. parovirus-B). Navadno gre za bolj občutljive posameznike, ki so nagnjeni k psihološkemu stresu, visokim dosežkom ali pretirani aktivnosti. Multifaktorski kognitivno-vedenjski model ga definira kot začaran krog, v katerem fiziološke spremembe, motnje spanja, zmanjšana aktivnost, prepričanja o bolezni, zdravstvena negotovost in odsotnost vodenja, ohranjajo simptome. Zdravljenje vključuje farmakoterapijo (npr. antidepresive), psihoterapijo (npr. CBT),

fizioterapijo (npr. aerobna telovadba), spremembe življenjskega sloga (npr. zdravo prehranjevanje), terapijo s probiotiki (npr. *Lactobacillus casei*). (Bourke, 2015; Meeus, Nijss in Meirleir, 2007). CFS je lahko tudi posledica zastrupitve s hrano. Ciguatera je ena od najpogostejših oblik - na globalni ravni 50-500 tisoč primerov letno. Pojavi se zaradi uživanja rib, kontaminiranih z nevrotoksinom, ki ga proizvajajo mikroalge in se bioakumulira v prehranski verigi. Nevrotoksin, ki se nahaja v več kot 400 vrstah rib, je brez barve, vonja, okusa in ga ne moremo uničiti s kuhanjem. Zaradi agonističnega delovanja na natrijeve ionske kanale povzroča različne senzorne motnje. Pogosti nevrološki simptomi so otrplost, mravljinčenje, motnje ravnotežja, zaznavanja temperature, bolečine v mišicah, sklepih, glavobol, omotica, šibkost, depresija, psihoza. Nevrotoksin je spolno prenosljiv. Povzroča penilno/vaginalno bolečino pri neokuženem partnerju. Simptomi zastrupitve se navadno umaknejo po nekaj dneh ali tednih. V nekaterih primerih pa trajajo mesece ali leta, saj se ciguatoksin shrani v telesu. V obdobjih preobremenjenosti, psihološkega stresa ali utrujenosti se simptomi povrnejo. Dolgoročni učinki zastrupitve lahko povzročijo CFS ali polimiozitis, ki vključuje razpršeno mišično bolečino in sistemsko vnetje. Zato je v primeru idiopatskega CFS dobro izvesti tudi diagnostične teste za ciguatero (Mattei idr., 2014; Racciatti, Vecchiet, Ceccomancini, Ricci in Pizzigallo, 2001). Uživanje temne čokolade (85% kakakovih delcev, 15 g, trikrat dnevno) po osmih tednih pomembno olajša simptome CFS; zmanjša utrujenost za -35% (placebo +21%), neopravilnost za -30% (placebo +18%), tesnoba za -37% (placebo +50%) in depresivnost za -45% (placebo +100%) (Sathypalan, Beckett, Rigby, Mellor in Atkin, 2010). Kakav vsebuje antioksidativna fitohranila, predvsem flavonoidne polifenole, ki imajo zaščitni učinek na živčne celice, znižujejo sistemsko vnetje, monoaminsko oksidazo (MAO) in ščitijo pred razvojem kroničnih bolezni (Serafini, Bugianesi, Maiani, Valtuena, De Santis in Crozier, 2003). Vsebuje tudi anandamid (stimulacija kanabinoidnih in vaniloidnih receptorjev), palmitoiletanolamid (stimulacija nuklearnih in G-proteinskih receptorjev), fenetilamin (stimulacija acetilholinskih, noradrenalinskih in dopaminskih receptorjev), kofein in teobromin (stimulacija adenozijskih receptorjev), magnezij in triptofan (sinteza serotonina), kar v kombinaciji zniža vnetje in bolečino, poveča energijo in zaznavo ter ustvarja začasen občutek euforije in blagostanja (Di Tomaso, Beltramo in Piomelli, 1996). Čeprav je temna čokolada bolj zdrava vrsta čokolade (v primerjavi z mlečno ali belo, ki celo poslabšata simptome CFS), vsebuje veliko rafiniranega sladkorja in visok delež nasičenih maščob (kakavovo maslo), kar ne vodi k optimalnemu zdravju. Uživanje neprocesiranega kakava v prahu je zato ustrežnejša izbira (Sathypalan, Beckett, Rigby, Mellor in Atkin, 2010; Serafini, Bugianesi, Maiani, Valtuena, De Santis in Crozier, 2003).

6.7 SINDROM RAZDRAŽLJIVEGA ČREVESJA

Sindrom razdražljivega črevesja (IBS) je kronična funkcionalna motnja prebavil, ki vključuje abdominalno bolečino, zaprtje ali drisko, slabost in napenjanje. Prizadene 10-15% populacije na Zahodu. Primerno diagnosticiranih je le 25% bolnikov. Do nedavnega je veljala za psihogeno motnjo, brez organskega vzroka. Danes je jasno, da gre za multifaktorsko motnjo oz. funkcionalni sindrom, ki vključuje nepravilnosti na osi možgani-črevesje, senzorno ali motorno disfunkcijo prebavil, vnetje želodčne sluznice, spremembe črevesne mikroflore, hipersenzitivnost črevesne stene, občutljivost na hrano (npr. gluten, laktozo, fruktozo), postokužbeno vnetje (npr. *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter*), disfunkcijo imunskega sistema, nevrotično osebnostno strukturo, itn. (Vanuytsel, Tack in Boeckxstaens, 2014). Najpomembnejši živčni prenašalec v patogenezi IBS je serotonin - 90% telesnih »zalog« se nahaja prav v prebavilih. Črevesne bakterije komunicirajo s CNS preko enterokromafinskih celic, vagusnih senzornih živcev in perifernega imunskega sistema. Enterično živčevje (ENS) vsebuje 200-600 milijonov živcev - toliko kot hrbtnjača. Zaradi svoje velikosti, kompleksnosti in podobnosti s CNS (npr. živčni prenašalci, signalne molekule) je pridobil naziv »drugi možgani«. Stresni dogodki vplivajo na strukturo in funkcijo črevesne mikroflore. In obratno; neugodna mikroflora vpliva na čustva, motivacijo, kognitivne, nevrološke in imunske funkcije (npr. možgansko neravnovesje zaradi spremenjenih koncentracij glutamata in GABA, visoka komorbidnost med IBS, depresijo in tesnobo; od tod izraz »psihobiotiki«) (Mayer, 2011; Sarkar, Lehto, Harty, Dinan, Cryan in Burnet, 2016). Farmakoterapija je usmerjena v lajšanje simptomov in vključuje; spazmolitike (npr. baklofen, diciklomin, hiosciamin, skopolamin, metamizol), TCA (npr. amitriptilin, imipramin, desipramin, doksepin), SSRI (npr. fluoksetin, paroksetin, citalopram), 5-HT₃ agoniste (npr. alosetron, ramosetron), aktivatorje kloridnih kanalov (npr. lubiproston), agoniste gvanilatne ciklaze (npr. linaklotid), antibiotike (npr. rifaksimim). Neželeni stranski učinki so pogosti in vključujejo; slabost, napenjanje, drisko, omotico, glavobol, spolno disfunkcijo, povišanje CV tveganj. Komplementarna terapija vključuje; CBT, hipnozo, dihalne vaje, biofeedback, jogo, akupunkturo, probiotike, dodajanje vlaknin (npr. indijski trpotec, ovseni otrobi, pšenična trava, lanena semena, inulin), naravna zdravila (npr. navadna krhlika, aleksandrijska sena, kurkuma, ingver, zeleni čaj, vitamin D) (Vanuytsel, Tack in Boeckxstaens, 2014). Uživanje čilija v prahu (150 mg kapsule s 500 µg vsebnostjo kapsaicina, štirikrat dnevno) po šestih tednih zmanjša abdominalno bolečino za -36% (placebo -4%) in napenjanje za -26% (placebo -4%). Patofiziologija IBS vključuje visceralno hipersenzitivnost, ki nastane zaradi povišane nociceptivne aktivnosti v predelu črevesja. Reden vnos kapsaicina dolgoročno zmanjša koncentracijo substance P in CGRP, ki po živčnih vlaknih prenašata bolečinske signale v CNS. Desenzitizacija črevesnih nociceptorjev tako olajša simptome IBS (Bortolotti in Porta, 2011). Meta-analiza iz leta 2014 je pokazala, da uživanje olja poprove mete (187-450 mg kapsule, enkrat dnevno) po 3-12 tednih zmanjša abdominalno bolečino (114% bolje od placeba) in druge simptome IBS

(123% bolje od placeba). Neželeni stranski učinki so redki in začasni - najpogosteje zgaga. Poprova meta je mišični relaksant, ki zmanjšuje črevesne spazme. Zaradi sočasne spremembe populacije črevesnih bakterij in enterokromafinskih celic se pozitivni učinki ohranijo še nekaj tednov po koncu terapije (Khanna, MacDonald in Levesque, 2014). Trajno spremembo črevesne mikroflore, mikrobioma oz. enterotipa je mogoče doseči s povišanim vnosom prebiotikov - prehranskih vlaknin in odpornega škroba, ki se nahaja v neprocesiranih rastlinskih živilih, predvsem v žitaricah, stročnicah, sadju in zelenjavi (David idr., 2014). Rezultat je povišana populacija »dobrih bakterij« oz. simbiotov (npr. *Prevotella*, *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacteriales*) ter produkcija kratko-verižnih maščobnih kislin (SCFA; npr. butirrat, propionat, acetat), kar izboljša prebavo, absorpcijo hranil, sintezo vitaminov, stimulira imunski sistem, zavira črevesno vnetje in rast potencialnih patogenov (Goldsmith in Sartor, 2014). Sočasno zmanjšanje vnosa živalskih izdelkov (npr. mesa, jajc, sira), rafiniranega sladkorja, umetnih sladil, olja, soli in alkohola, zmanjša tudi populacijo »slabih bakterij« oz. disbiotov (npr. *Bacteroides*, *Enterobacteriales*, *Bilophila wadsworthia*, *Alistipes putredinis*, *Candida albicans*), verjetnost okužb, gnitje/putrefikacijo neprebavljenih živalskih proteinov in produkcijo toksičnih plinov (npr. vodikov sulfid, amoniak, kadaverin, putrescin, kresol), ki povzročajo oksidativni stres, poškodbe DNA, prebavne motnje in črevesno vnetje (Kim, Hwang, Park in Bae, 2013).

6.8 PREDMENSTRUALNI SINDROM

Predmenstrualni sindrom (PMS) je kronična, z menstruacijskim ciklom povezana motnja, ki nastopi v lutealni fazi. Vključuje fiziološke simptome (npr. glavobol, bolečina v križu, bolečina v dojkah, abdominalna bolečina, otekanje okončin, mišična otrplost, motnje ravnotežja, prehranska poželenja, prebavne motnje, slabost, napenjanje, povišana telesna teža, spremenjena potreba po spolnosti, nespečnost, utrujenost, akne), čustvene simptome (npr. tesnoba, depresivnost, napetost, žalost, osamljenost, občutljivost, jok, nihanje razpoloženja) in vedenjske simptome (npr. nemir, zmedenost, razdražljivost, izguba samokontrole). Ti simptomi imajo negativen vpliv na zasebno, socialno in poklicno življenje. Pojavljajo se pri 30-40% žensk v reproduktivnem obdobju. Etiologija PMS vključuje neravnovesje v delovanju spolnih hormonov (predvsem estrogena in progesterona), živčnih prenašalcev (predvsem serotonin) in sistema prostaglandinov. Simptome PMS merimo z Vprašalnikom dnevni simptomov (DSR), ki vključuje štiri podlestvice; fiziološki simptomi, razpoloženje, vedenje in bolečina. PMS je pogosto pridružena predmenstrualna disforična motnja (PMDD), ki prizadene pri 3-8% reproduktivnih žensk. Farmakoterapija PMS vključuje; oralne kontraceptive (npr. drospirenon), transdermalni estrogen, GnRH agoniste, SSRI (npr. fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram), TCA (npr. klomipramin), NSAID (npr. naproksen), diuretike (npr. spironolakton). Nefarmakološki pristopi vključujejo; spremembe življenjskega sloga (npr. redna telovadba, znižan vnos alkohola, kofeina, soli, živalskih maščob), psihoterapijo (npr. tehnike

sproščanja, CBT, skupinska terapija), prehranske dodatke (npr. kalcij, vitamin D, vitamin B6), naravna zdravila (npr. dvoletni svetlin, navadna konopljika) (Ryu in Kim, 2015). Uživanje žafranovih nitk (15 mg oralno, dvakrat dnevno) po dveh menstruacijskih ciklih zmanjša simptome PMS za -54% (placebo -20%). Žafran ugodno vpliva na delovanje serotoninskega sistema, kar olajša simptome PMS (Agha-Hosseini idr., 2008). Uživanje ingverjeve korenine v prahu (250 mg oralno, dvakrat dnevno, zadnjih sedem dni pred menstruacijo in prve tri dni menstruacije) po treh mesecih pomembno olajša simptome PMS; zmanjša fiziološke simptome za -50% (placebo -1%), razpoložensjske simptome za -65% (placebo +2%) in vedenjske simptome za -57% (placebo -4%). Ingver zavira ciklooksigenazo (COX) in lipoksigenazo (LOX), kar omeji produkcijo vnetnih prostaglandinov in levkotrienov ter olajša simptome PMS (Khayat, Kheirkhah, Behboodi Moghadam, Fanaei, Kasaeian in Javadimehr, 2014).

6.9 DISMENOREJA

Primarna dismenoreja (PD) je bolečina v spodnjem delu trebuha, ki nastopi nekaj ur pred ali ob začetku menstruacije in traja od dva do tri dni. Pojavlja se v obliki krčev in se lahko nadalje razširi v križ ali stegna. Pogosto jo spremlja slabost, bruhanje, driska, glavobol, omotica, utrujenost, šibkost, nespečnost ali nemir. Gre za obliko kronične bolečine, ki prizadene 50% menstrualnih žensk, v obdobju adolescence do 90% posameznic. Bolečino povzroča povišana endometrijska produkcija vnetnih prostaglandinov iz COX-2, ki vodi do pogostejšega krčenja mišic, vazokonstrikcije, ishemije ter senzitivacije nociceptorjev v maternici. Uporaba NSAID (npr. naproksen, ibuprofen, indometacin, mefenamična kislina) učinkovito olajša bolečino pri 67% posameznicah, a pogosto povzroča neželene stranske učinke (npr. slabost, driska). Ob dolgoročni uporabi predstavlja resna zdravstvena tveganja (npr. kronična bolezen ledvic). Telovadba, akupunktura, magnetoterapija, magnezij in vitamin B12 so pri zdravljenju PD mogoče učinkoviti. Aspirin, paracetamol, danazol, leuprolid, oralni kontraceptivi, visokofrekvenčni TENS, akupresura, histerektomija, toplotna terapija, tehnike sproščanja, vitamin E, B1 in B6 so pri zdravljenju PD verjetno učinkoviti (Berkley, 2013). Uporaba vitamina D (300 000 IU oz. 7500 µg holekalciferola, oralno, pet dni pred začetkom menstruacije) olajša bolečino za -40% (placebo +2%) in zmanjša porabo NSAID za -40% (placebo 0%). Vitamin D zniža nivo citokinov (npr. IL-6, TNF-alfa), sintezo prostaglandinov in modulira delovanje imunskega sistema, kar v kombinaciji zmanjša vnetje in bolečino (Lasco, Catalano in Benvenga, 2012). Uživanje ekstrakta semen navadnega komarčka (30 kapljic oralno, štirikrat dnevno, prve tri dni menstruacije) po dveh menstruacijskih ciklih zniža bolečino za -54% (mefenamična kislina 1000 mg -48%), neopravilnost za -55% (mefenamična kislina -45%), potrebo po počitku za -34% (mefenamična kislina -44%) in ne povzroča neželenih stranskih učinkov (mefenamična kislina; prebavne motnje, driska, izpuščaji, ledvična toksičnost in avtoimunska anemija). Navadni komarček je mišični relaksant - podobno kot NSAID. Zavira krčenje gladkih mišic

v maternici, kar olajša simptome PD (Modaress Nejad in Asadipour, 2006). Meta-analiza iz leta 2015 je pokazala, da je uživanje ingverjeve korenine v prahu (750-2000 mg dnevno, prve tri do štiri dni menstruacije) varna in učinkovita metoda za zdravljenje PD. Analgetični učinek je 2,3-krat višji od placeba in primerljiv z ibuprofenom 1600 mg ter mefenamično kislino 1000 mg, a povzroča manj neželenih stranskih učinkov. Za protivnetni učinek ingverja poskrbijo njegove aktivne učinkovine (npr. ingveroli, šogaoli, paradoli, zingeron), ki v kombinaciji zavirajo COX-2, 5-LOX in jedrni faktor kapa B (NF-kapaB), kar omeji sintezo vnetnih prostaglandinov. Šogaoli delujejo tudi na TRPV1, preko katerih se prenašajo različni fiziološki signali, vključno z bolečinskimi. Daljša izpostavljenost njihovim agonistom jih desenzitizira, kar olajša bolečino. Redno uživanje ingverja sočasno prepolovi količino izgubljene krvi ob menstruaciji (ang. *heavy menstrual bleeding*) (Daily, Zhang, Kim in Park, 2015). Rastlinska dieta (z 10% maščob, brez živalskih izdelkov) po dveh menstruacijskih ciklih zmanjša jakost bolečine za -40% (kontrolna skupina, ki je ostala na omnivorni dieti z dodatkom placeba -20%), trajanje bolečine za -31% (placebo -8%) in poviša serumske vrednosti spolno hormonsko vezivnega globulina (SHBG) za +11% (placebo -6%), kar zmanjša koncentracijo prostega estrogena. Pomembno zniža tudi odvečno telesno težo, izboljša prebavo, kvaliteto spanja in poviša raven energije (placebo brez pomembnega izboljšanja). Učinkovitost prehranske intervencije je mogoče pripisati različnim vplivom na estrogensko aktivnost - povišan vnos vlaknin (lažje izločanje presežkov estrogena preko črevesja), povišan vnos fitoestrogenov (kompetitivni učinek pri estrogenskih receptorjih, vpliv na os hipofiza-jajčniki), znižan vnos maščob (nižji serumski estrogen), znižan vnos omega-6 maščob (omejena sinteza vnetnih prostaglandinov), znižan vnos holesterola (izboljšanje vaskularnega statusa in vazokonstrikcije) ter izguba telesne teže (višji serumski SHBG) (Barnard, Scialli, Hurlock in Bertron, 2000).

6.10 ENDOMETRIOZA

Endometrioza je stanje, pri katerem maternično tkivo raste izven maternične votline - primarno v potrebušnico, jajčnike ali rektovaginalno steno. Povzroča jo retrogradna menstruacija - kri se pomika navzgor, namesto navzdol, proti abdominalni votlini, kar izzove vnetje. Tipični simptomi so bolečina ob menstruaciji (v predelu medenice, črevesja, mehurja, križa ali nog), nelagodje ob spolnih odnosih, neplodnost, neredna ali močna menstruacija, črevesni simptomi (npr. napenjanje, driska), simptomi sečil (npr. zadrževanje vode, boleče uriniranje), motnje spanja, izčrpanost. Gre za kronično in trdovratno bolezen, ki prizadene 6-10% žensk v reproduktivni fazi, 50-60% žensk z bolečino v medenici in 50% neplodnih žensk. Ima negativen vpliv na delovno sposobnost, medosebne odnose, kvaliteto življenja in pogosto vodi v neopravilnost. Endometrioza je od estrogena odvisna bolezen. Biološko aktiven estrogen oz. estradiol pospeši patološke procese (npr. rast tkiva, vnetje) in simptome (npr. bolečino). Etiologija bolezni vključuje tudi stopnjo izpostavljenosti eksogenim estrogenom (npr. sesalskemu estrogenu v mlečnih in mesnih izdelkih) ter

ksenoestrogenom/okoljskim toksinom (npr. dioksinom v živalskih maščobah), ki v interakciji z estrogenskimi receptorji oponašajo endogeni estrogen. Farmakoterapija vključuje; NSAID (npr. naproksen), kontraceptive (npr. progesteronske agoniste), zaviralce aromataz (npr. anastrozol, letrozol, danazol). Poškodovano tkivo lahko kirurško odstranimo, a s tem boleznimi ne pozdravimo, saj se po petih letih povrne pri 40-50% žensk (Giudice, 2010). Redno uživanje rjavega kelpa oz. mehurjastega bračiča v prahu (1400 mg oralno, enkrat dnevno) učinkovito olajša bolečino, intenziteto krvavitev, skrajša trajanje menstruacije (iz osem na štiri dni), podaljša menstruacijski cikel (iz 22 na 33 dni), zniža serumski estradiol (iz 626 na 93 pg/ml) in poviša serumski progesteron (iz 0.58 na 16.8 ng/ml). Morske alge (ang. *seaweeds*) vsebujejo fitoestrogene, posebno vrsto vlaknin (alginat) in fitohranila (npr. karotenoide, polisaharide, polifenole), ki jih ne najdemo v kopenskih rastlinah (npr. laminarin, fukoksantin, fukoidan). Ti imajo v kombinaciji antiestrogene učinke - bodisi preko zaviranja produkcije estrogena, krepitve presnovnega razpada estrogena ali blokiranja estrogenskih receptorjev. Rjavi kelp zniža tudi serumski holesterol - enega od prekurzorjev sinteze spolnih hormonov. Hkrati je kompetitivni zaviralec estradiola na mestu alfa in beta estrogenskih receptorjev, z rahlo selektivnostjo za beta receptorje, kar je pri učinkovitem zdravljenju endometrioze izredno zaželeno (Skibola, 2004).

6.11 MASTALGIJA

Ciklična mastalgija (CM) oz. menstruacijska bolečina dojk je neprijetna motnja, ki ovira vsakdanje funkcioniranje in znižuje kvaliteto življenja menstrualnih žensk. Na Zahodu jo vsaj enkrat v življenju izkusi 60-70% posameznic. Osrednji dejavnik v patofiziologiji motnje je prolaktin, saj imajo ženske s CM povišane serumske vrednosti. Hormonska terapija (npr. GnRH agonisti) olajša bolečino, a pogosto povzroča neželene stranske učinke (npr. slabost, bruhanje, omotica, glavobol) in ob dolgoročni uporabi predstavlja resna zdravstvena tveganja (npr. rak maternice, venska tromboza, motnje vida) (Srivastava, Mansel, Arvind, Prasad, Dhar in Chabra, 2007). Uživanje mletih lanenih semen (25 g oralno, enkrat dnevno) po treh menstruacijskih ciklih zniža bolečino in otekanje za -32% (placebo -17%), brez neželenih stranskih učinkov. Lanena semena so bogat vir omega-3 maščob in lignanov, ki imajo antiestrogene učinke (Goss, Li, Theriault, Pinto in Thompson, 2000).

6.12 REVMATOIDNI ARTRITIS

Revmatoidni artritis (RA) je kronična vnetna avtoimunska bolezen, ki prizadene 1% populacije, trikrat pogosteje ženske. Zaradi progresivnega uničenja sklepnih struktur (predvsem dlani in stopala), deformacij, bolečine in otrplosti, postane po 20 letih bolezni 80% bolnikov invalidnih. Pričakovana življenjska doba se skrajša za tri do 18 let. Če boleznimi ne zdravimo, se po dveh do treh letih pri 20-30% bolnikov razvije neopravilnost. Farmakoterapija RA vključuje; bolezensko-spreminjajoča protirevmatska zdravila

(DMARD; npr. metotreksat, rituksimab, etanercept), kortikosteroide (npr. prednizolon), paracetamol, NSAID (npr. diklofenak), koksibe (npr. celekoksib), opioide (npr. tramadol), antidepresive (npr. amitriptilin). Večina zdravil nosi tveganje za resne stranske učinke (npr. GI krvavitve, hipertenzija, osteoporoza, oslabiljen imunski sistem, alergijske reakcije, okužbe, jetrna toksičnost). Na klasično zdravljenje se odziva 70% bolnikov s hudo obliko RA (Kolarič, 2012; Smolen, Aletaha in McInnes, 2016). Bolniki z RA imajo navadno nizke vrednosti cirkulatornih glukokortikoidov - steroidnih hormonov, ki zavirajo vnetje (npr. kortizol). Pogosto razvijejo hipokaliemijo, saj 70% bolnikov vnaša manj kot 2000 µg kalija dnevno (RDA za doseganje optimalnih serumskih vrednosti pa je vsaj 4700 µg). Dodajanje kalija (3320 µg oralno, dvakrat dnevno) po 28 dneh izboljša serumske vrednosti kalija za +54% (placebo +7%), poviša kortizol za +28% (placebo +14%), zmanjša C-reaktivni protein (CRP) za -13% (placebo 0%) in hitrost sedimentacije eritrocitov (ESR) za -29% (placebo -4%), kar se odraža v zmanjšanem številu oteklih sklepov za -33% (placebo 5%) ter zmanjšanju bolečine za -33% (placebo -4%). Ob povišanem vnosu kalija nadledvični žlezi sproščata več glukokortikoidov, kar zmanjša sistemsko vnetje in aktivnost RA. Zato je za bolnike ključno, da redno vnašajo zadostne količine kalija - idealno preko prehrane (Rastmanesh, Abargouei, Shadman, Ebrahimi in Weber, 2008). Kalij je eden od markerjev zdravega prehranjevanja. Visoke količine se nahajajo v neprocesiranih rastlinskih živilih - predvsem v listnati zelenjavi, suhem sadju, stročnicah in gobah (Jacobs, Gross in Tapsell, 2009). Uživanje kurkumina v prahu (500 mg ekstrakta kurkume, kapsule, dvakrat dnevno) po osmih tednih pomembno olajša simptome RA; zmanjša bolečino za -60% (diklofenak 100 mg -50%), število bolečih sklepov za -83% (diklofenak -69%), število oteklih sklepov za -95% (diklofenak -89%), neopravilnost za -76% (diklofenak -60%), aktivnost boleznin za -45% (diklofenak -42%), CRP za -52% (diklofenak +2%) in ESR za -11% (diklofenak -9%). Kurkumin predstavlja varno in učinkovito adjuvantno zdravilo za lajšanje simptomov RA (Chandran in Goel, 2012). Prehranska intervencija (en teden posta, 15 tednov rastlinske diete brez glutena in mlečnih izdelkov, 40 tednov rastlinske diete z glutenom in mlečnimi izdelki) zniža bolečino za -34% (kontrolni skupini, ki je ostala na omnivorni dieti, se je po 13 mesecih bolečina povišala za +15%), skrajša trajanje jutranje otrplosti za -39% (kontrolna skupina +22%), zmanjša število oteklih sklepov za -10% (kontrolna skupina +21%), izboljša moč oprijema za +31% (kontrolna skupina brez pomembnega izboljšanja), zmanjša neopravilnost za -29% (kontrolna skupina +17%), zniža CRP za -21% (kontrolna skupina +25%), ESR za -13% (kontrolna skupina +12%), levkocite za -7% (kontrolna skupina brez pomembnega izboljšanja) in odvečno telesno težo za -6% (kontrolna skupina brez pomembnega izboljšanja). Izboljša tudi splošno počutje, psihološki stres, depresivnost in tesnoba na Vprašalniku splošnega zdravja (GHQ-20), kontrolna skupina brez izboljšanja (Kjeldsen-Kragh idr., 1991). Vnetje je imunski odziv telesa na zaznano grožnjo. Pri tem imajo prehranski vzorci močan vpliv, saj gre za pomemben vir izpostavljenosti okolju. Velik delež imunskih celic se nahaja prav na steni prebavil. Učinkovitost omenjene intervencije je

mogoče pojasniti z odsotnostjo tveganj, ki jih prinaša uživanje živalskih izdelkov in zaščitnimi lastnostmi povišanega vnosa rastlinskih živil (Watzl, 2008). Patogeneza RA vključuje različne mehanizme, ki so odvisni od okoljske izpostavljenosti (Smolen, Aletaha in McInnes, 2016). Pri občutljivih posameznikih zaužitje živalskih proteinov povzroča avtoimunski odziv - povišana produkcija protiteles, ki napadejo tuj in lasten hrustanec. Uživanje rastlinskih proteinov navadno ne povzroča avtoimunskega odziva - predvsem zaradi nepodobnosti s človeškimi proteini (Kutlu, Ozturk, Taskapan, Pnem, Kiralp in Ozcahar, 2010). Hemsko železo, nitriti in živalske maščobe prav tako potencirajo vnetje. Uživanje slednjih povzroča endotoksemijo - eksogeni bakterijski toksini se absorbirajo v kri, kar še dodatno okrepi vnetje (Erridge, Attina, Spickett in Webb, 2007). S prenehanjem uživanja živalskih izdelkov (predvsem mesnih in jajčnih) se drastično zniža vnos eksogene arahidonske kisline in oksidacija eikozanoidov, ki so vključeni v vnetne imunopatološke procese (Harizi, Corcuff in Gualde, 2008). Zmanjšan vnos holesterola, nasičenih in trans maščob ter povišan vnos zelenjave in sadja (predvsem jagodičevja) zavira sistemsko vnetje, oksidativni stres in agregacijo trombocitov (podobno kot aspirin). V vnetnih okoljih imajo trombociti pomembno vlogo, saj prenašajo velike količine vnetnih mediatorjev (npr. kemokinov, citokinov), ki se ob njihovi aktivaciji sprostijo v okolje. Zato je bolje, da ostanejo neaktivni (Dutta-Roy, 2002). S prenehanjem uživanja živalskih izdelkov (predvsem rdečega mesa in mleka), se prekine stalna izpostavljenost N-glikolilneuraminski kislini (Neu5Gc). Njena prisotnost spodbuja formacijo protiteles in kronično vnetje, kar ohranja simptome RA (Varki, 2010). Etiologija bolezni vključuje tudi avtoimunski odziv na subklinično oz. asimptomatsko okužbo sečil z bakterijo *Proteus mirabilis*. Ta izvira iz fekalne mikroflore. Bakterija migrira od anusa, preko presredka, vse do sečil - zaradi strukture spolovil veliko lažje pri ženskah, kar pojasni višjo obolevnost. Zaradi mehanizma molekularne mimikrije med bakterijo in eno od molekul sklepnega kolagena, protitelesa nenamerno poškodujejo tudi lasten hrustanec. Prehod na rastlinski vzorec prehranjevanja spremeni populacijo črevesnih bakterij, sestavo urina (več lignanov z antimikrobnimi in imunosupresivnimi učinki) ter zmanjša koncentracijo protiteles (za bakterijo in sklepni kolagen), kar v kombinaciji olajša simptome RA (Ebringer in Rashid, 2014).

6.13 OSTEOARTRITIS

Osteoarthritis (OA) je degenerativna bolezen sklepov - najpogosteje kolena, kolka ali zapestja. Povzroča kronično bolečino, otrplost in otekline. Hkrati je najpogostejši razlog za neopravilnost med starostniki. Na Zahodu velja za najpogostejšo obliko artritisa in je tretji najpogostejši razlog za opravilno nesposobnost. Do leta 2030 bo prizadetih 20% prebivalcev Severne Amerike in Zahodne Evrope (Neogi in Zhang, 2013). Bolezen ni povezana le s starostjo, obrabo ali poškodbo sklepov. Vključuje tudi vnetno komponento in s tem povezano izgubo hrustanca. Pomemben dejavnik tveganja je povišana telesna teža, kar pomeni več pritiska na sklepe in višjo koncentracija vnetnih mediatorjev, ki razgrajujejo

hrustanec (npr. TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, MCP-1, COX-2, ESR, leptin). Zaradi bolečine se zmanjša tudi gibanje (ang. *fear-avoidance behavior*), kar pospeši atrofijo sklepnih mišic in vezi. Če je bolečina tako nevzdržna, da povzroča gibalno neopravilnost, lahko operativni posegi (npr. zamenjava sklepa) izboljšajo kvaliteto življenja. Klasično farmakološko zdravljenje vključuje paracetamol, NSAID (npr. ibuprofen, koksibi), SNRI (npr. duloksetin), šibke opioide (npr. tramadol), kolenske injekcije (npr. hialuronska kislina, kortikosteroidi), a je na dolgi rok relativno neučinkovito, saj povzroča veliko neželenih stranskih učinkov (Berenbaum, 2013). Simptome OA najučinkoviteje zdravimo s spremembami življenjskega sloga, ki zmanjšujejo oksidativni stres, kronično vnetje (ang. *low-grade systemic inflammation*) in pretirano vzdražen imunski sistem. Te vključujejo; izgubo odvečne telesne teže, redno telesno aktivnost, izvajanje sprostitvenih tehnik (npr. meditacija, joga, tai chi), uvedbo zdravega prehranjevanja (zmanjšan vnos vnetnih živil - alkohola, olja, sladkorja, soli, umetnih sladil, procesiranih žitaric, mesnih, mlečnih in jajčnih izdelkov ter povišan vnos protivnetnih živil - neprocesiranih žitaric, stročnic, oreščkov, semen, sadja, zelenjave, gob, začimb in zelišč) (Dean in Gormsen Hansen, 2012). Rastline (npr. kurkuma, koriander, grozdje, soja, zeleni čaj, granatno jabolko, citrusi) vsebujejo fitohranila (predvsem polifenole), ki zavirajo razgradnjo sklepnega hrustanca, celično apoptozo, oksidativni stres in sistemsko vnetje (Shen idr., 2012). Rastlinska dieta (brez živalskih izdelkov, z neomejenimi kalorijami, bogata z neprocesiranimi žitaricami, stročnicami, sadjem in zelenjavo) po šestih tednih pomembno olajša simptome OA; zniža bolečino za -56% (kontrolna skupina, ki je ostala na omnivorni dieti -33%), neopravilnost za -20% (kontrolna skupina -4%), izboljša psihosocialno funkcioniranje za +22% (kontrolna skupina +13%) in splošno počutje za +23% (kontrolna skupina +8%) (Clinton, O'Brien, Law, Reiner in Wendt, 2015). Meta-analiza iz leta 2015 je pokazala, da je redno uživanje ingverjeve korenine v prahu (500-1000 mg oralno, enkrat dnevno) varna in učinkovita metoda za lajšanje simptomov OA. Bolečino zmanjša za -30% (placebo 0%, diklofenak 150 mg -17%, paracetamol 4000 mg -21%, diacerin 200 mg -24%, ibuprofen 2400 mg -25%, celekoksib 200 mg -32%). Neopravilnost zmanjša za -22% (placebo 0%, diklofenak 150 mg -9%, diacerin 200 mg -14%, ibuprofen 2400 mg -20%, celekoksib 200 mg -27%). Učinkovitost ingverja je primerljiva s klasičnimi analgetiki. Hkrati pa ne povzroča neželenih stranskih učinkov ter resnih CV in GI tveganj, ki so za njih značilna (Bartels idr., 2015). Meta-analiza iz leta 2008 je pokazala, da redno uživanje šipkovih jagod v prahu (pet gramov oralno, enkrat dnevno) zniža bolečino za -37% (placebo 0%) in porabo analgetikov za -28% (placebo 0%) (Christensen, Bartels, Altman, Astrup in Bliddal, 2008). Standardna terapija kolenskega OA (1000 mg paracetamola, 500 mg glukozamina, oralno, enkrat dnevno) z dodatkom sezamovih semen (40 g oralno, enkrat dnevno) po dveh mesecih zniža bolečino za -63% (standardna terapija brez sezama -22%). Sezam vsebuje lignane (npr. sezamol, sezamin), ki znižujejo sistemsko vnetje (npr. IL-6), oksidativni stres (npr. MDA), holesterol, krvni tlak in izboljšajo hormonski status. Ker uživanje sezama ne povzroča neželenih stranskih

učinkov, je lahko koristno adjuvantno zdravilo za zdravljenje kolenskega OA (Eftekhar Sadat, Khadem Haghghian, Alipoorn, Malek Mahdavi, Asghari in Moghaddam, 2013). Uživanje ekstrakta kurkume (500 mg, oralno, štirikrat dnevno) po šestih tednih pomembno izboljša simptome kolenskega OA; bolečino pri hoji zniža za -44% (ibuprofen 800 mg - 39%), hitrost hoje poveča za +19% (ibuprofen +12%), neželeni stranski učinki (npr. dispepsija, slabost, omotica) se pojavijo pri 33% bolnikov (ibuprofen 44%) (Kuptniratsaikul, Thanakhumtorn, Chinswangwatanakul, Wattanamongkonsil in Thamlikitkul, 2009). Bolniki z OA, ki redno uživajo kurkumo, zmorejo več telesne aktivnosti, redkeje potrebujejo analgetike, imajo manj GI zapletov, razvijejo manj oteklina, potrebujejo manj zdravstvene oskrbe in nefarmakološkega zdravljenja (npr. fizioterapije). Kurkuma zavira sproščanje vnetnih citokinov, adipokinov, prostaglandinov, CRP in formacijo maščobnega tkiva v sklepih. Ima zaščitni učinek na različne organske sisteme (npr. vaskularni, živčni, imunski). Zaradi nizke topnosti in slabše biološke razpoložljivosti, jo je potrebno zaužiti ob obroku oz. v kombinaciji z drugimi začimbami (npr. črni poper). V tem primeru je absorpcija zadostna, da dosežemo želen terapevtski učinek (Henrotin, Priem, Mobasheri, 2013).

6.14 PROTIN

Protin je oblika vnetnega artritisa, ki v razvitih državah prizadane 1-2% populacije. Vzrok za to bolezen je kristalizacija sečne kisline v sklepih, kar povzroča izjemno bolečino, oteklino, rdečico in slabotnost v obliki napadov. Farmakoterapija vključuje antiurike (npr. alopurinol, febuksostat, probenecid, peglotikaza), NSAID (npr. indometacin, ibuprofen), kortikosteroide (npr. prednizon) in kolhicin. Antiuriki imajo redke, a resne stranske učinke (npr. hipersenzitivne reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom). Akutne napade lajšamo tudi z uporabo ledenih obkladkov (Richette in Bardin, 2010). Sečna kislina je produkt purinov, ki jih vnašamo v telo preko hrane. Dieta z nizkim vnosom purinov (pod 0.85 g dnevno) zniža verjetnost napadov za -54% (v primerjavi dieto z visokim vnosom purinov - nad 1.7 g dnevno). Vnos alkoholnih pijač je potrebno maksimalno znižati, saj le 3 merice dnevno povečajo verjetnost napadov za +125% (v primerjavi z eno merico ali manj). Enako velja za mesne in ribje izdelke, saj le 1.47 g purinov živalskega izvora dnevno, poveča verjetnost napadov za +141% (v primerjavi z 0.36 g dnevno). Omejevanje purinov rastlinskega izvora (npr. stročnice, gobe, cvetača, špinača, šparglji) ni potrebno, saj ne prispevajo k pogostosti napadov (Zhang idr., 2012). Ravno nasprotno; bolj alkalna kot je dieta (več sadja in zelenjave, bogate s folno kislino, magnezijem, kalijem, vitaminom C, vitaminom E, karotenoidi, fitokemikalijami in vodo; manj mesa, rib, jajc, sira, soli, kvasa, rafiniranega sladkorja, fruktoznega sirupa, alkohola in težkih kovin), bolj alkalen je urin (višji pH). Bolj bogata z vlakninami kot je dieta (polnovredne žitarice in stročnice), več sečne kisline se v črevesju veže nanje. Telo tako učinkoviteje izloča presežke urata, količina sečne kisline v krvi upade, zmanjša se tveganje za kronično hiperurikemijo, kristalizacijo v sklepih in posledično vnetje, ki vodi v razvoj ali poslabšanje protina (Kanbara, Miura, Hyogo,

Chayama in Seyama, 2012). Podobno kot vnetje, je tudi sečna kislina dvorezen meč. Zaradi vnetnega potenciala predstavlja tveganje za sklepe, ledvice, srce in ožilje - od tod potreba po čim nižjih vrednostih. Hkrati pa velja za pomemben antioksidant, ki ščiti pred nevrodegeneracijo (razvoj multiple skleroze, Alzheimerjeve, Parkinsonove in Huntingtonove bolezni) ter druge organske sisteme pred neoplazmami - od tod potreba po čim višjih vrednostih. Zato je potrebno doseganje optimalnih serumskih vrednosti, ki na dolgi rok povzročajo najnižjo smrtnost in obolevnost (5-7 mg/dl) (Fang, Li, Luo, Wang in Yang, 2013). Poseben potencial za profilaktično zdravljenje protina je pokazal koriander. Uživanje koriandrovih listov v prahu (pet gramov oralno, enkrat dnevno) po dveh mesecih zniža serumske vrednosti sečne kisline za -57% (kontrolna skupina, ki ni prejela koriandra +20%). Izboljša tudi druge indikatorje vnetja, značilne za artritis - zniža ESR, lipidno peroksidacijo, alkalno fosfatazo ter poviša kalcij, vitamin C, beta karotene (kontrolna skupina brez izboljšanja) (Rajeshwari, Siri in Andallu, 2012). Redno uživanje češenj (16 dnevno) zniža serumske vrednosti sečne kisline in zmanjša verjetnost napadov za -61% (alopurinol -53%, kolhicin -39%) (Zhang, Neogi, Chen, Chaisson, Hunter in Choi, 2012). Uživanje češnjevega koncentrata (ena jušna žlica oz. 54 celih češenj, dvakrat dnevno) zniža pogostost napadov za -69% (placebo -29%) in porabo NSAID (npr. indometacin, celokoksib) za -55% (placebo 0%) (Schlesinger, Rabinowitz in Schlesinger, 2012). Kombinacija diete z nizkim vnosom purinov, terapije s češnjami, uporaba antiurikov in izguba odvečne telesne teže prinaša najboljše rezultate - verjetnost napadov protina se zniža za najmanj 75% (Schlesinger, Rabinowitz in Schlesinger, 2012; Zhang idr., 2012; Zhang, Neogi, Chen, Chaisson, Hunter in Choi, 2012). Večina NSAID (npr. aspirin, ibuprofen, naproksen) je neselektivnih zdravil, saj sočasno zavirajo aktivnost encima COX-2 (vnetje, bolečina in vročina) ter COX-1 (zaščita GI trakta in strjevanje krvi). Njihova kronična uporaba zato vodi v želodčno vnetje, perforacije, razjede in krvavitve - razlog za 41 000 hospitalizacij in 3300 smrti letno v ZDA. Sintetični koksibi (npr. celekoksib, rofekoksib, etorikoksib) so pri tem učinkovitejši (zavirajo le COX-2), a ob pogosti uporabi predstavljajo resna CV tveganja (npr. možganska kap) (Straube, Tramer, Moore, Derry in McQuay, 2009). Češnje so eno izmed redkih antioksidativnih živil, bogatih z antociani, ki učinkovito zavirajo COX-2, COX-1 pa le deloma. Delujejo podobno kot koksibi, a ne prinašajo omenjenih tveganj. Vsebujejo veliko vlaknin, karotenoidov, kvercetina, hidroksicinamata, melatonina, kalija in vitamina C, ki v kombinaciji znižujejo sistemsko vnetje (npr. CRP, TNF-alfa, IL-1-beta, IL-18, CCL5, NO, feritin). Redno uživanje češenj tako predstavlja odlično adjuvantno terapijo pri bolečih oblikah artritisa, kot je protin (Seeram, Momin, Nair in Bourquin, 2001).

6.15 DIABETIČNA NEVROPATIJA

Nevropatija oz. poškodba perifernih živcev je izčrpavajoča motnja. Prizadene 30-60% diabetikov in povzroča motnje hoje, tesnoba, depresivnost, amputacije, ipd. Bolečina se pojavi pri 15-30% bolnikov z diabetično nevropatijo (DN) in je pogosto neodzivna na konvencionalne metode zdravljenja. Tveganja in neželeni učinki pogosto pretehtajo koristi, ki jih prinaša konvencionalna farmakoterapija (npr. antikonvulzivi, antidepresivi, antipsihotiki, opiodi, kortikosteroidi). V osnovi obstajata dva tipa DN; relativno neboleča oblika, ki povzroča otrplost, mravljinčenje, šibkost, nespečnost ter intenzivno boleča oblika, ki povzroča taktilno hiperalgezijo, občutke zbadanja, rezanja, žganja, mučenja. Slednjo lahko učinkovito pozdravimo s kombinacijo zdravega prehranjevanja in gibanja (Callaghan, Cheng, Stables, Smith in Feldman, 2012). Rastlinska dieta (brez živalskih izdelkov, z malo maščobami, bogata z vlakninami, neprocesiranimi žitaricami, stročnicami, gomolji, oreščki, sadjem, zelenjavo in zelišči) z dodatkom 30 minut hitre hoje na dan, po štiri do 16 dneh v celoti ozdravi žgočo bolečino in opazno izboljša otrplost pri 81% bolnikov. Po 14 dneh pomembno izboljša krvni sladkor (pri 50% bolnikov zmanjša potrebo po inzulinu, pri 24% bolnikov v celoti ozdravi diabetes tipa dva), zniža serumske trigliceride (-25%) in skupni holesterol (-13%). Po 21 dneh pomembno zniža krvni tlak (pri 80% bolnikov zmanjša potrebo po antihipertenzivih, pri 47% bolnikov v celoti ozdravi hipertenzijo). Po 25 dneh zniža odvečno telesno težo (-7 kg). Odsotnost bolečine se je ohranila tudi po ena do štirih letih, saj je 71% bolnikov, pri katerih je bila terapija uspešna, nadaljevalo z rastlinsko dieto in hitro hojo - predvsem zaradi učinkovitosti prvotne intervencije in dodatnih zdravstvenih koristi, ki jih je prinesla sprememba življenjskega sloga (Crane in Sample, 1994). Rastlinska dieta (brez živalskih izdelkov, z malo maščobami, bogata z žitaricami, stročnicami, sadjem, zelenjavo, živili nizkega glikemičnega indeksa, z dodatkom vitamina B12 in tedenskimi podpornimi skupinami) po 20 tednih pomembno olajša simptome DN; zniža bolečino za -40% (kontrolna skupina, ki je ostala na omnivorni dieti s placebom in brez podpornih skupin -4%), depresivnost za -33% (kontrolna skupina -14%), krvni sladkor za -16% (kontrolna skupina -12%), krvni tlak za -8% (kontrolna skupina -4%), lipoprotein nizke gostote (LDL) holesterol za -9% (kontrolna skupina brez izboljšanja) in odvečno telesno težo za -7 kg (kontrolna skupina brez izboljšanja) (Bunner, Wells, Gonzales, Agarwal, Bayat in Barnard, 2015). Trans maščobe, naravno prisotne v rafiniranih rastlinskih oljih, mesnih in mlečnih izdelkih, se po zaužitju shranijo v podkožnem maščevju. Njihova prisotnost spremeni potek nastanka vnetnih prostaglandinov. Diabetiki s hudo progresivno nevropatijo imajo zamašene male krvne žile znotraj živcev (ang. *small vessel disease within the nerve*). Vrednosti kisika v živcih diabetikov so celo nižje od tistih v deoksigenirani krvi. Odsotnost kisika znotraj živcev nastane zaradi blokad v malih krvnih žilah, ti pa zaradi hipoksije začnejo boleti. Omenjeni dejavniki (npr. izboljšanje glikemične kontrole, krvnega obtoka, krvnega tlaka, serumskih lipidov, znižanje telesne teže, asimilacija trans maščob) igrajo ključno vlogo pri poteku presnovnih boleznih, kot je DN (McCarty, 2002).

6.16 MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (MS) je avtoimunska bolezen, ki vključuje okvaro mielina in aksonov na ravni CNS. Posamezniki najpogosteje zbolijo med 20. in 50. letom starosti. V Evropi prizadene 0.1% populacije, dvakrat pogosteje ženske. Prevalenca je močno povezana z geografsko širino na kateri se populacija nahaja - načeloma višja kot je geografska širina, višja je obolevnost. Potek bolezni je nepredvidljiv - po 20 letih je 60% bolnikov invalidnih. Obstajajo štiri osnovne oblike; benigna, recidivno-remitentna, primarno progresivna in sekundarno progresivna. Pogosti simptomi so senzorne motnje (npr. boleča izguba vida, vrtoglavica, temperaturna občutljivost, otrplost, impotenca), motorne motnje (npr. motnje ravnotežja, požiranja, tremor, spazmi), kognitivne motnje (npr. motnje govora, pozornosti, psihosomatika, nespečnost), afektivne motnje (npr. prizadeto čustvovanje, razpoloženje), presnovne motnje (npr. motnje sečil, prebavil, šibkost, utrujenost) (Svetovna zdravstvena organizacija, 2006). Patogeneza MS vključuje prepustnost črevesne pregrade (endotoksini, virusi in tuji proteini preidejo v krvni obtok; npr. butirofilin iz mlečnih izdelkov), aktivacijo imunskih celic (protitelesa napadejo tuje in lastne proteine zaradi molekularne mimikrije; npr. butirofilin in mielinski oligodendrocitni glikoprotein), razgradnjo krvno-možganske pregrade (protitelesa preidejo v možgane) ter demielinizacijo (protitelesa napadejo proteine, ki tvorijo mielinsko ovojnico). Farmakološko zdravljenje (npr. beta interferoni, kemoterapevtiki, kortikosteroidi) je usmerjeno v preprečevanje novih napadov, zaviranje napredovanja bolezni (nove lezije) in izboljševanje funkcionalnosti, a je pri preprečevanju neopravilnosti pogosto neučinkovito. Hkrati pa prinaša dodatna zdravstvena tveganja (npr. kardiološka, onkološka) (Compston in Coles, 2008). Bolnikom in njihovim svojcem so na voljo različni rehabilitacijski programi, ki olajšajo prilagajanje življenjskega sloga glede na upad funkcionalnosti (Svetovna zdravstvena organizacija, 2006). Bolečino izkusi 63% bolnikov z MS (glavobol 43%, bolečina v okončinah 26%, bolečina v hrbtenici 20%, boleči mišični krči 15%, Lhermittov znak 16%, trigeminalna nevralgija 4%). Centralna bolečina se lahko pojavi pred/ob nastopu bolezni ali ponovnih zagonih. Nastane zaradi procesov demielinizacije, sekundarnih simptomov MS (npr. spastičnosti, utrujenosti, motenj razpoloženja) ali metod zdravljenja. Čeprav je kar 30% zdravil namenjenih lajšanju bolečine (npr. NSAID, antikonvulzivi, kortikosteroidi), bolniki pogosto poročajo o nezadovoljstvu glede njenega zdravljenja. Zato 70% bolnikov uporablja alternativne metode zdravljenja (npr. homeopatija, naturopatija, prehranski dodatki) (Foley idr., 2013). Pri bolnikih z definitivno MS in klinično izoliranim sindromom je pogosto pomanjkanje vitamina D (52%). Gre za pomemben dejavnik tveganja pri nastanku, razvoju in izidih zdravljenja (npr. lezije, plaki, zagoni, stopnja invalidnosti). Zato je ključno, še posebej v začetni fazi MS, da bolniki dosežejo optimalne serumske vrednosti vitamina D (30-45 ng/ml), kar je mogoče z ustreznim izpostavljanjem UV žarkom ali z dodajanjem (2000-4000 IU oz. 50-100 µg vitamina D dnevno) (Ascherio idr., 2014). Vnos soli igra pomembno vlogo pri avtoimunskih boleznih, ki jih spremlja sistemska vnetje (npr. aktivacija Th17 celic, monocitov, citokinov

IL-6 in IL-23). Tako imajo bolniki z MS z visokim vnosom soli (več kot 4800 mg dnevno), 3,4-krat višjo verjetnost za razvoj novih lezij, v primerjavi z bolniki z nizkim vnosom soli (manj kot 2000 mg dnevno). Zato je pomembno, da vnos soli maksimalno znižajo (npr. manj uživanja procesiranih živil, prehranjevanja v restavracijah, soljenja jedi) (Farez, Fiol, Gaitan, Quintana in Correale, 2015). Dieta z nizkim vnosom nasičenih maščob (pod 15 g dnevno) je učinkovita in varna metoda za zaviranje napredovanja MS. Omenjena študija je trajala kar 34 let. V tem času je umrlo 32% bolnikov, ki so se diete držali (16 g nasičenih maščob dnevno) in 76% bolnikov, ki se diete niso držali (41 g nasičenih maščob dnevno). Poslabšanje simptomov so merili z Razširjeno lestvico statusa neopravilnosti (EDSS) - višji kot je rezultat, hujši so simptomi. Tisti, ki so se diete držali, so po 34 letih dosegli poslabšanje simptomov iz 2.08 na 3.19. Tisti, ki se diete niso držali, so po 34 letih dosegli poslabšanje simptomov iz 2.42 na 5.44. Največjo korist so imeli bolniki, ki so uvedli spremembo v začetni fazi MS - 42% manj napredovanja bolezn, v primerjavi s tistimi, ki niso uvedli spremembe. Zato je pomembno, da bolniki z MS čim prej in čim bolj znižajo vnos nasičenih maščob - predvsem mesnih in mlečnih izdelkov (Swank in Dugan, 1990).

6.17 ANGINA PEKTORIS

Angina pektoris (AP) označuje ponavljajoče se napade bolečine, pritiska in nelagodja v prsih, ki se lahko nadalje razširi v vrat, čeljust, ramena, levo roko ali hrbet. Prizadene 1-3% populacije. Napad, ki ga spremlja oteženo dihanje, potenje in strah, navadno traja nekaj minut. Izzove ga pospešena srčna frekvenca in povišan krvni tlak zaradi telesne aktivnosti ali psihološkega stresa. Lahko pa tudi povišan krvni laktat, ki se pojavi približno pet ur po mastnem obroku. Bolečina se pojavi zaradi začasne srčne ishemije, ki nastane zaradi zožitve koronarnih arterij - najpogosteje leve prednje descendente. Glavni vzrok AP je napredovana ateroskleroza. Pojavi se lahko tudi zaradi anemije, nenormalnega srčnega ritma ali srčnega popuščanja. Akutni napad nestabilne AP se lahko sprevrže v srčni infarkt s smrtnim izidom. Najpogostejša je stabilna oblika AP, ki pomeni ponavljajoče se napade bolečine in posledično gibalno omejenost bolnika. Farmakoterapija vključuje; vazodilatatorje (npr. nitroglicerina, nikorandil), beta blokatorje (npr. propranolol, carvedilol), blokatorje kalcijevih kanalov (npr. nifedipin, amlodipin), blokatorje natrijevih kanalov (npr. ranolazin), kardiotonike (npr. ivabradin), zaviralce angiotenzin pretvarjajočega encima (ACE; npr. lizinopril), statine in aspirin. Interventni posegi vključujejo; obvoje koronarnih arterij (ang. *coronary artery bypass surgery*), balonsko angioplastiko (ang. *balloon angioplasty*) in vstavljanje koronarnih opornic (Parikh in Kadowitz, 2014). Čeprav so konvencionalni pristopi za obvladovanje AP relativno učinkoviti, pomenijo le simptomatsko zdravljenje in ne naslavlajo vzroka CV bolezn, ki pa je dolgotrajno nezdrav življenjski slog. Hkrati pa povzročajo dodatne zdravstvene zaplete (npr. presnovni sindrom, poškodbe mišic, kognitivne motnje) (McCarty, 2004). Intenzivna sprememba življenjskega sloga, sestavljena iz rastlinske diete (s 7% maščob, brez živalskih izdelkov, kofeina, z neomejenimi kalorijami,

bogata z neprocesiranimi žitaricami, stročnicami, sadjem in zelenjavo), dnevne aerobne telovadbe (38 min hoje), dnevni sprostivnih tehnik (82 min progresivne mišične relaksacije, imaginacije, meditacije, dihalnih vaj ali raztezanja), tedenskih podpornih skupin (osem ur skupinske terapije) in prenehanja kajenja pri bolnikih z napredovano koronarno arterijsko boleznijo (CAD) po 12 mesecih zmanjša pogostost napadov AP za -91% (kontrolna skupina +166%), trajanje napadov za -42% (kontrolna skupina +101%), bolečino za -26% (kontrolna skupina +39%), LDL holesterol za -37% (kontrolna skupina -6%), krvni tlak za -5% (kontrolna skupina -6%), povprečni premer žilne stenoze za -6% (kontrolna skupina +8%) in odvečno telesno težo za -11% (kontrolna skupina +2%). Kontrolni skupini, ki je uvedla manj intenzivne spremembe življenjskega sloga (omnivorna dieta s 30% maščob, 21 min dnevne telovadbe, pet minut dnevni sprostivnih tehnik, brez podpornih skupin) se je AP znatno poslabšala - kljub uporabi statinov, antihipertenzivov in zmanjšanju kajenja (Ornish idr., 1990). Povišana telesna aktivnost, vnos vlaknin, kompleksnih ogljikovih hidratov, antioksidantov, arginina in nitratov (prekursorji NO) ter zmanjšan psihološki stres, vnos kofeina, soli, rafiniranega sladkorja in živalskih maščob, v kombinaciji izboljšajo serumski holesterol, krvni tlak, endotelijske funkcije, arterijsko dilatacijo in aterosklerozni plak ter posledični dotok krvi v srce, kar drastično zmanjša napade AP. Hkrati pa obrne potek CAD - brez uporabe statinov in operativnih posegov (McCarty, 2004).

6.18 BOLEČINA V KRIŽU

Bolečina v križu (LBP) je najpogostejši razlog za opravilno nesposobnost na globalni ravni (Rice, Smith in Blyth, 2016). Vsaj enkrat v življenju jo izkusi 84% ljudi. Kronična LBP prizadane 23% populacije. Povzročajo motnje razpoloženja (npr. depresivnost, tesnoba) pri 30-40% bolnikov in invalidnosti pri 12% bolnikov. Zdravljenje kronične LBP vključuje; NSAID, lokalne anestetike, živčne blokade, operativne posege, fizioterapijo, masažo, telovadbo, jogo, akupunkturo, kiropraktiko, psihoterapijo, naravna zdravila (Balague, Mannion, Pellise in Cedraschi, 2012). Sistematičen pregled iz leta 2014 je pokazal, da kajenski poper, sivka, gabez, bela vrba, brazilska arnika in hudičev krempelj olajšajo nespecifično LBP bolje od placeba ter povzročajo manj neželenih stranskih učinkov (Oltean, Robbins, Van Tulder, Berman, Bombardier in Gagnier, 2014). Mehanski dejavniki (npr. sedenje, dvigovanje, prenašanje predmetov) sicer prispevajo k nastanku bolečine, a nimajo poglobilne vloge v nastanku bolezni. Večina bolnikov s kronično LBP (78%) ima zamašene lumbalne in sakralne arterije. Ateroskleroza prizadane razvejanje arterije abdominalne aorte, vključno z lumbalnimi in sakralnimi, ki hranijo hrbtenico. Omejen pretok krvi povzroča različne težave v predelu hrbta. Kronična LBP (podobno kot erektilna disfunkcija) velja za pomemben napovednik CAD. Zamašenost arterij je povezana tudi z degeneracijo medvretenčnih diskov, ki je prisotna pri 59% bolnikov s kronično LBP. Gre za največje ne-vascularno tkivo v telesu, ki prejema esencialna hranila (npr. kisik, glukozo, aminokisljine, sulfat) posredno iz okolice, preko difuzije. Višji kot je LDL holesterol, hujši so simptomi v

predelu hrbta. Tako ima do 49. leta 97% posameznikov s povišanim LDL holesterolom vsaj drugo degeneracije diskov (Balague, Mannion, Pellise in Cedraschi, 2012; Kaupilla, 2009). Omejen pretok krvi je povezan tudi s spinalno stenozo, diskus hernijo, poškodbami vretenčnih živcev in nastankom lumboishialgije. Slednja prizadene 2-5% populacije in prav tako pomeni bolečino v križu, ki se zaradi nevropatskega procesa širi naprej v noge in povzroča senzomotorne motnje (npr. otrplost, šibkost) ter invalidnost (npr. nezmožnost hoje). Spodnje lumbalne živčne korenine prejemajo hranila iz arterij, ki so izrazito občutljive na aterosklerozni plak. Njihova zamašenost za živce pomeni omejeno dostavo hranil. Posledična ishemija lahko izzove intenzivno bolečino in disfunkcijo tkiva. Zmanjšan pretok krvi hkrati omejuje odstranjevanje odpadnih produktov (npr. mlečne kisline). Omenjeni mehanizmi vodijo v atrofijo vpletenih struktur. Hkrati pa povzročajo stalno nociceptivno aktivnost in posledično centralizacijo bolečine - ta postane kronična, bolj »psihološka«, razširjena in trdovratna, zniža se tudi bolečinski prag. V epidemioloških študijah so z degeneracijo diskov in bolečino v križu najtesneje povezani trije dejavniki tveganja; kajenje, povišan holesterol in debelost (Kaupilla, 2009). Zato je pri bolnikih s kronično LBP (podobno kot pri AP) najpomembneje nasloviti spremembe življenjskega sloga (npr. zdravo prehranjevanje, zadostno gibanje), okrepiti sposobnost samozdravljenja (npr. aktivna vloga bolnika, širši/notranji lokus kontrole) ter zagotoviti ustrezno podporo za vzdrževanje vedenja (npr. edukacija, psihosocialna podpora) (Balague, Mannion, Pellise in Cedraschi, 2012).

6.19 BOLEČINA V MIŠICAH

Med naporno telovadbo se zaradi sproščanja mlečne kisline v mišicah pojavi žgoč občutek (ang. *burning sensation*). Če je oblika telesnega napora nepoznana in dovolj intenzivna, pride do zakasnele mišične bolečine (ang. *delayed-onset muscle soreness*), ki doseže svoj vrh 24-48 ur po telovadbi in v nadaljnjih 24-48 urah izzveni. Mikropoškodbe oz. raztrganine v mišičnih celicah in vezivnih tkivih spodbujajo vnetje, kar povzroča bolečino, otrplost, otekanje, mišične spazme, zmanjšanje moči in funkcionalnosti. Zaradi akutne narave pojava je najboljšo zdravlilo počitek in rahlo razgibavanje. Hitrejše okrevanje je mogoče doseči z masažo, obkladki, imobilizacijo, terapevtskim ultrazvokom, vibracijsko terapijo, lasersko terapijo, hiperbarično kisikovo terapijo ali TENS-om. Vodilna farmakološka intervencija je uporaba NSAID (npr. ibuprofen), ki pri občutljivih posameznikih in pogosti uporabi predstavlja resna GI tveganja (npr. dispepsija, želodčne razjede, perforacije, krvavitve, prepuščanje črevesne pregrade, črevesno vnetje) (Lewis, Ruby in Bush-Joseph, 2012). Zaužitje neprocesiranega soka lubenice (500 ml, eno uro pred intenzivno vadbo na sobnem kolesu) zmanjša mišično bolečino 24 ur po telovadbi za -35% (placebo 0%). Lubenica je bogat vir l-citrulinskih aminokislin, ki imajo vazodilatatorne, spazmolitične in antioksidativne lastnosti, ki pospešijo odstranjevanje mlečne kisline, zmanjšujejo vnetje, bolečino in utrujenost zaradi intenzivne mišične vadbe (Tarazona-Diaz, Alacid, Carrasco,

Martinez in Aguayo, 2013). Uživanje neprocesiranega višnjevega soka (355 ml, dvakrat dnevno, zadnjih sedem dni pred začetkom teka na dolge razdalje) zmanjša mišično bolečino 24 ur po telovadbi za -62% (placebo 0%). Višnje vsebujejo antioksidativna fitohranila (flavonoide in antociane), ki zmanjšujejo vnetje, bolečino in poškodbe mišičnih celic (Kuehl, Perrier, Elliot in Chesnutt, 2010). Čeprav izolirani antioksidanti v obliki prehranskih dodatkov (npr. vitamin C, vitamin E) izboljšajo okrevanje po intenzivni telovadbi, njihova dolgoročna uporaba poslabša fiziološko pripravljenost. Fitohranila v neprocesiranih rastlinskih živilih pa hkrati izboljšajo fiziološke sposobnosti in omilijo vnetni odziv. Flavonoidi v citrusih (npr. pomaranča, citronka) zmanjšujejo nalaganje mlečne kisline. Antociani v jagodičevju (npr. borovnice, črni ribez, aronija) zmanjšujejo oksidativen stres, ki nastane med naporno telovadbo. Največji učinek pri zniževanju vnetja in bolečine zaradi intenzivne telovadbe lahko dosežemo z dieto, ki je v celoti sestavljena iz neprocesiranih rastlinskih živil in sočasno ne vsebuje živalskih izdelkov, ki imajo v povprečju 64-krat manj antioksidantov, pogosto pa vnetje celo povzročajo (Carles idr., 2010; Trapp, Knez in Sinclair, 2010). Če enako telesno aktivnost redno ponavljamo, se čez čas, zaradi mišičnega privajanja na stresni dražljaj in učinka desenzitizacije, možnost nastanka mišične bolečine drastično zmanjša (Lewis, Ruby in Bush-Joseph, 2012).

6.20 BOLEČINA ZARADI POSEGA

Uporaba olja poprove mete (187 mg kapsula, oralno, štiri ure pred posegom) pomembno olajša izvedbo kolonoskopije. Zmanjša bolečino za -80% (placebo 0%), črevesne spazme za -94% (placebo 0%) in trajanje posega za -24% (placebo 0%). Kolonoskopijo bi ponovilo 91% bolnikov (placebo 19%). Neželeni stranski učinki so slabost, bruhanje ali zgaga pri 12% bolnikov. Potencialni neželeni stranski učinki klasičnih spazmolitikov (npr. atropin, hiosciamin, skopolamin, glukagon) so palpitacija, tahikardija, hipotenzija, zadrževanje vode, suha usta, motnje vida in alergijske reakcije (Shavakhi, Ardestani, Taki, Goli in Keshteli, 2012). Uživanje kurkumina v prahu po laparoskopski operaciji žolčnih kamnov (500 mg kapsule, štirikrat dnevno) po 14 dneh zmanjša postoperativno bolečino za -68% (placebo -25%), utrujenost za -83% (placebo -31%) in porabo paracetamola za -82% (placebo 0%), brez neželenih stranskih učinkov (Agarwal, Tripathi, Agarwal in Saluja, 2011). Žolčni kamni prizadenejo 10-15% odraslih in so na Zahodu najpogostejša bolezen prebavil, ki zahteva hospitalizacijo. Žolčni kamni so v 80-90% primerih sestavljeni iz kristaliziranega holesterola. Uvedba preventivnih ukrepov za doseganje optimalnega LDL holesterola (pod 1,5 mmol/l) je zato več kot potrebna. Posamezniki se lahko izognejo boleči formaciji, izločanju ali operaciji žolčnih kamnov. Prenehanje uživanja živalskih izdelkov, ki so praviloma bogati s holesterolom, nasičenimi in trans maščobami, zniža to verjetnost za -89% (Portincasa, Moschetta in Palasciano, 2006).

7 SKLEPI

V pričujočem delu smo se izčrpno seznanili z različnimi oblikami, vzroki, mehanizmi in razširjenostjo bolečine. Dobili smo globok vpogled v večplastnost bolečinske izkušnje, njen vpliv na funkcionalnost in kvaliteto življenja, kritično izpostavili neustrezno obravnavo bolečine na globalni ravni, opisali različne metode merjenja bolečine in spremljajočih motenj ter prikazali različne pristope lajšanja in preprečevanja bolečine. S tem smo na teoretski ravni fenomen bolečine obdelali »celostno«. Posamezne kronične motnje in bolezni, ki najpogosteje povzročajo bolečino, smo na kratko opisali ter predstavili praktične napotke, kako z uporabo različnih rastlinskih pripravkov in prehranskih intervencij doseči analgezijo. Ugotovili smo, da je bolečina biopsihološki fenomen, v katerem se prepletajo neprijetne čutne in čustvene zaznave. Praviloma je fiziološkega izvora, lahko pa se zaradi psiholoških vplivov zmanjša, okrepi ali podaljša. Bolečina je smiselna, dokler posameznika varuje pred hujšimi poškodbami. Ko preseže ta okvir, postane disfunkcionalna oz. patološka. Bolečino pogosto spremlja vnetje ali nevropatija. Bolečinska izkušnja vključuje senzorno, afektivno in kognitivno dimenzijo. Biopsihosocialni model pojmuje bolečino kot kontinuum, ki se razteza od čiste fiziološke do čiste psihološke dimenzije. Centralna ali periferna senzitivizacija sta ključni za nastanek kronične bolečine, ki je hkrati marker slabega zdravja, zmanjšane opravljalnosti in hitrejše umrljivosti. Spremljajo jo motnje spanja, gibanja, razpoloženja, kognicije, socialnih odnosov in nizka kvaliteta življenja. Gre za enega največjih družbenih bremen, ki pa je hkrati neustrezno naslovljen. Bolečino merimo z različnimi poizvedovalnimi tehnikami in pripomočki, nevrološkimi pregledi in testi ter elektrofiziološkimi in slikovnimi instrumenti. Bolečina obstaja tudi takrat, kadar je s testiranjem ne moremo zaznati, a bolnik o njej poroča. Bolečinski profil oz. sindrom vključuje nocicepcijo, bolečinsko zaznavo, trpljenje in bolečinsko vedenje. Percepcija bolečine je odvisna od posameznikovega razpoloženja, pozornosti, prepričanj, pričakovanj, preteklih izkušenj, osebnosti, spola, starosti, genetskega ozadja in socialnega konteksta. Vrednotenje bolečine zahteva podatke o lokaciji, jakosti, vrsti, času nastanka, vzorcu pojavljanja, dejavnikih poslabšanja in izboljšanja. Pri nezmožnih komuniciranja opazujemo fiziološke znake oz. vedenje. Pri vrednotenju somatoformne bolečine je ključno preverjanje funkcionalnosti bolečinskega sindroma. Razširjen zdravstvenopsihološki pregled je ključen za izbiro ustrezne terapije. Moderna algijatrija zahteva interdisciplinarno obravnavo bolečinskih sindromov, aktivno udeleženo bolnika in sodelovanje s svojci. Sledi biopsihosocialnemu modelu, ki se namesto na bolezen osredotoča na zdravje. Pri lajšanju bolečine uporablja konvencionalne metode zdravljenja - farmakoterapijo (npr. analgetike, anestetike, koanalgetike, adjuvante), psihoterapijo (npr. sprostitvene tehnike, biofeedback, hipnozo, navidezno resničnost), fizioterapijo (npr. razgibavanje, masažo, hladilna/toplotna sredstva) in interventne posege (npr. živčne blokade, električno stimulacijo, nevrokirurgijo). Bolniki s kronično bolečino pogosto uporabljajo alternativne pristope zdravljenja (npr.

homeopatija, naturopatija, bioenergetika, kiropraktika, aromaterapija, zeliščarstvo, refleksoterapija, vakuumska terapija, kromoterapija, akupresura, joga, savna, senzorna deprivacija, holotropno dihanje, zeliščarstvo). Cilji celostne obravnave so zmanjšati bolečino, psihološki stres, opravilno nesposobnost, komorbidnosti, neželene stranske učinke, uporabo zdravstvenih storitev in povratništvo, optimizirati disfunkcionalno vedenje, kognitivno spoprijemanje, spanje, gibanje, prehranjevanje in medosebne odnose ter povrniti pozitivno samopodobo, samostojnost, delazmožnost in življenjski smisel. Na sistemski ravni bi morali zagotoviti, da lajšanje bolečine postane človekova pravica, da se kronična bolečina uvrsti med samostojne bolezni, da države sprejmejo nacionalne plane za preventivo, zdravljenje in raziskovanje bolečine ter da bolečinska medicina pridobi poln status specialnosti. Fitoterapija je oblika komplementarne medicine, ki uporablja zdravilne učinke rastlin za terapevtske namene. V širšem smislu lahko pomeni tudi sistemsko prehransko terapijo oz. dieto. Herbalna medicina sledi holističnemu pristopu in zavrača idejo o posameznih aktivnih učinkovinah, saj na tisoče različnih fitohranil, prisotnih v posameznih rastlinah (npr. ingver, kurkuma, čili), nastopa v interakciji in sočasno vpliva na različne celične poti. Sinergistično delovanje lahko vodi v višjo terapevtsko učinkovitost, nižjo toksičnost, dostopnejšo ceno in dolgotrajnejšo uporabo. Slog prehranjevanja je najpomembnejši dejavnik tveganja za smrtnost in neopravilnost na globalni ravni. Polnovredna rastlinska dieta je ena od osnovnih intervencij medicine življenjskega sloga, ki je pri zdravljenju kroničnih bolezni izredno uspešna. Zaradi visokega potenciala za zniževanje oksidativnega stresa in sistemskega vnetja, izboljšanje vaskularnega in glikemičnega statusa, optimiziranje prebavnega, hormonskega in imunskega sistema, znižanje odvečne telesne teže, povišanje energije in izboljšanje kvalitete spanja, predstavlja odlično adjuvantno zdravljenje različnih bolečinskih stanj.

8 VIRI

Abu-Saad Huijer, H. (2010). Chronic pain: a review. *The lebanese medical journal*, 58 (1), 21-27.

Agarwal, K. A., Tripathi, C. D., Agarwal, B. B. in Saluja, S. (2011). Efficacy of turmeric (curcumin) in pain and postoperative fatigue after laparoscopic cholecystectomy: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Surgical endoscopy*, 25 (12), 3805-3810.

Agha-Hosseini, M., Kashani, L., Aleyaseen, A., Ghoreishi, A., Rahmanpour, H., Zarrinara, A. R. in Akhondzadeh, S. (2008). Crocus sativus l. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 115 (4), 515-519.

Alpay, K., Ertas, M., Orhan, E. K., Ustay, D. K., Lieners, C. in Baykan, B. (2010). Diet restriction in migraine based on ige against foods: a clinical double-blind, randomised cross-over trial. *Cephalgia*, 30 (7), 829-837.

Ameriška pediatrična akademija. (2001). The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. *Pediatrics*, 108 (3), 793-797.

Ameriško anesteziološko združenje. (2010). Practice guidelines for chronic pain management. *Anesthesiology*, 112 (4), 810-833.

Ameriško psihiatrično združenje. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: fifth edition*. Arlington: American psychiatric association.

Ang, D. C., Moore, M. N., Hilligoss, J. in Tabbey, R. (2011). MCP-1 and IL-8 as pain biomarkers in fibromyalgia: a pilot study. *Pain medicine*, 12 (8), 1154-1161.

Apkarian, A. V., Hashmi, J. A. in Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152 (3), 49-64.

Arendt-Nielsen, L. in Svensson, P. (2001). Referred muscle pain: basic and clinical findings. *The clinical journal of pain*, 17 (1), 11-19.

Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Kochert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., Freedman, M. S., Hartung, H. P., Miller, D. H., Montalban, X., Edan, G., Barkhof, F., Pleimes, D., Radu, E. W., Sandbrink, R., Kappos, L. in Pohl, C. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology*, 71 (3), 306-314.

Autier, P., Boniol, M., Pizot, C. in Mullie, P. (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The lancet diabetes & endocrinology*, 2 (1), 76-89.

Axelrod, F. B. in Hilz, M. J. (2003). Inherited autonomic neuropathies. *Seminars in neurology*, 23 (4), 381-390.

Baccei, M. L. in Fitzgerald, M. (2013). Development of pain pathways and mechanisms. V S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey in D. C. Turk (ur.), *Wall and melzack's textbook of pain* (143-155). Philadelphia: Saunders.

Balague, F., Mannion, A. F., Pellise, F. in Cedraschi, C. (2012). Non-specific low back pain. *The lancet*, 379 (9814), 482-491.

Baliki, M. N., Geha, P. Y., Apkarian, A. V. in Chialvo, D. R. (2008). Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *The journal of neuroscience*, 28 (6), 1398-1403.

Barnard, N. D. (1998). *Foods that fight pain: revolutionary new strategies for maximum pain relief*. New york: Three rivers press.

Barnard, N. D., Scialli, A. R., Hurlock, D. in Bertron, P. (2000). Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea and premenstrual symptoms. *Obstetrics and gynecology*, 95 (2), 245-250.

Bartels, A. in Zeki, S. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*, 21 (3), 1155-1166.

Bartels, E. M., Folmer, V. N., Biddal, H., Altman, R. D., Juhl, C., Tarp, S., Zhang, W. in Christensen, R. (2015). Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage*, 23 (1), 13-21.

Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G. in Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139 (2), 267-284.

Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage*, 21 (1), 16-21.

Berkley, K. J. (2013). Primary dysmenorrhea: an urgent mandate. *Pain: clinical updates*, 21 (3), 1-8.

Berman, B. M., Langevin, H. M., Witt, C. M. in Dubner, R. (2010). Acupuncture for chronic low back pain. *The new england journal of medicine*, 363, 454-461.

Berntson, G. G. in Cacioppo, J. T. (2007). The neuroevolution of motivation. V J. Y. Shah in W. L. Gardner (ur.), *Handbook of motivation science* (188-200). New York: The guilford press.

Berry, P. H., Chapman, C. R., Covington, E. C., Dahl, J. L., Katz, J. A., Miaskowski, C. in McLean, M. J. (2001). *Pain: current understanding of assessment, management and treatments*. Reston: National pharmaceutical council, inc.

Biro, D. (2010). Is there such thing as psychological pain? And why it matters. *Culture, medicine and psychiatry*, 34 (4), 658-667.

Bohn, S. K., Myhrstad, M. C., Thoresen, M., Holden, M., Karlsen, A., Tunheim, S. H., Erlund, I., Svendsen, M., Seljeflot, I., Moskaug, J. O., Duttaroy, A. K., Laake, P., Arnesen, H., Tonstad, S., Collins, A., Drevon, C. A. in Blomhoff, R. (2010). Blood cell gene expression associated with cellular stress defense is modulated by antioxidant-rich food in a randomised controlled clinical trial of male smokers. *BMC medicine*, 8, 54.

Bonica, J. J. (1990). *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger.

Borkum, J. M. (2016). Migraine triggers and oxidative stress: a narrative review and synthesis. *Headache*, 56 (1), 12-35.

Borsook, D. in Kalso, E. (2013). Transforming pain medicine: adapting to science and society. *European journal of pain*, 17 (8), 1109-1125.

Bortolotti, M. in Porta, S. (2011). Effect of red pepper on symptoms of irritable bowel syndrome: preliminary study. *Digestive diseases and sciences*, 56 (11), 3288-3295.

Bourke, J. (2015). Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: management issues. *Advances in psychosomatic medicine*, 34, 78-91.

Brannon, L., Feist, J. in Updegraff, J. A. (2018). *Health psychology: an introduction to behavior and health*. Boston: Cengage learning.

Breivik, H., Borchgrevink, P. C., Allen, S. M., Rosseland, L. A., Romundstad, L., Breivik Hals, E. K., Kvarstein, G. in Stubhaug, A. (2008). Assessment of pain. *British journal of anaesthesia*, 101 (1), 17-24.

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. in Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in europe: prevalence, impact on daily life and treatment. *European journal of pain*, 10 (4), 287-333.

Brennan, F., Carr, D. B. in Cousins, M. (2007). Pain management: a fundamental human right. *Anesthesia and analgesia*, 105 (1), 205-221.

Brown, A. K., Christo, P. J. in Wu, C. L. (2004). Strategies for postoperative pain management. *Best practice & research: clinical anaesthesiology*, 18 (4), 703-717.

Brown, J. E., Chatterjee, N., Younger, J. in Mackey, S. (2011). Towards a physiology-based measure of pain: patterns of human brain activity distinguish painful from non-painful thermal stimulation. *PLOS ONE*, 6 (9), e24124.

Bunner, A. E., Agarwal, U., Gonzales, J. F., Valente, F. in Barnard, N. D. (2014). Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *The journal of headache and pain*, 15 (1), 69.

Bunner, A. E., Wells, C. L., Gonzales, J., Agarwal, U., Bayat, E. in Barnard, N. D. (2015). A dietary intervention for chronic diabetic neuropathy pain: a randomized controlled pilot study. *Nutrition & diabetes*, 5, e158.

Butt, Z. (2016). Assessment in health psychology: introduction to the special issue. *Psychological assessment*, 28 (9), 1031-1032.

Cady, R. K. in Farmer, K. (2015). Acupuncture in the treatment of headache: a traditional explanation of an ancient art. *Headache*, 55 (3), 457-464.

Cairns, B. E. (2016). Influence of pro-algesic foods on chronic pain conditions. *Expert review of neurotherapeutics*, 16 (4), 415-423.

Callaghan, B. C., Cheng, H. T., Stables, C. L., Smith, A. L. in Feldman, E. L. (2012). Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The lancet neurology*, 11 (6), 521-534.

Campbell, T. C. (2014). Untold nutrition. *Nutrition and cancer*, 66 (6), 1077-1082.

Capasso, F., Gaginella, T. S., Grandolini, G. in Izzo, A. A. (2003). *Phytotherapy: a quick reference to herbal medicine*. London: Springer.

Caraceni, A., Cherny, N., Fainsinger, R., Kaasa, S., Poulain, P. Radbruch, L. in De Conno, F. (2002). Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the european association of palliative care. *Journal of pain and symptom management*, 23 (3), 239-255.

Carinci, A. J. in Mao, J. (2010). Pain and opioid addiction: what is the connection? *Current pain and headache reports*, 14 (1), 17-21.

Carlsen, M. H., Halvorsen, B. L., Holte, K., Bohn, S. K., Dragland, S., Sampson, L., Wiley, C., Senoo, H., Umezono, Y., Sanada, C., Barikmo, I., Berhe, N., Willet, W. C., Phillips, K. M., Jacobs, D. R. in Bloomhoff, R. (2010). The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. *Nutrition journal*, 9, 3.

Casey, K. L. in Tran, T. D. (2006). Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. V F. Cervero in T. S. Jensen (ur.), *Handbook of clinical neurology: pain*, 81 (159-177). London: Elsevier.

Chandran, B. in Goel, A. (2012). A randomized pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis. *Phytotherapy research*, 26 (11), 1719-1725.

Chaturvedi, S. K. in Desai, G. (2013). Measurement and assessment of somatic symptoms. *International review of psychiatry*, 25 (1), 31-40.

Chiu, H. Y., Hsieh, Y. J. in Tsai, P. S. (2017). Systematic review and meta-analysis of acupuncture to reduce cancer-related pain. *European journal of cancer care*, 26 (2), e12457.

Chiu, H. Y., Yeh, T. H., Huang, Y. C. in Chen, P. Y. (2016). Effects of intravenous and oral magnesium on reducing migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain physician*, 19 (1), 97-112.

Christensen, R., Bartels, E. M., Altman, R. D., Astrup, A. in Bliddal, H. (2008). Does the hip powder of *rosa canina* (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage*, 16 (9), 965-972.

Clauw, D. J. (2015). Fibromyalgia and related conditions. *Mayo clinic proceedings*, 90 (5), 680-692.

Clayton, H. A., Reschak, G. L., Gaynor, S. E. in Creamer, J. L. (2000). A novel program to assess and manage pain. *Medsurg nursing*, 9 (6), 318-321.

Clinton, C. M., O'Brien, S., Law, J., Reiner, C. M. in Wendt, M. R. (2015). Whole-foods plant-based diet alleviates the symptoms of osteoarthritis. *Arthritis*, 2015, 708152.

Colvin, L. A. in Power, I. (2005). Neurobiology of chronic pain states. *Anaesthesia and intensive care medicine*, 6 (1), 10-13.

Compston, A. in Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The lancet*, 372 (9648), 1502-1517.

Cordell, W. H., Keene, K. K., Giles, B. K., Jones, J. B., Jones, J. H. in Brizendine, E. J. (2002). The prevalence of pain in emergency medical care. *The american journal of emergency medicine*, 20 (3), 165-169.

Cosgrove, M. A., Towns, D. K., Fanciullo, G. J. in Kaye, A. D. (2011). Interventional pain management. V N. Vadivelu, R. D. Urman in R. L. Hines (ur.), *Essentials of pain management* (237-299). New York: Springer.

Craig, W. J. (1997). Phytochemicals: guardians of our health. *Journal of the american dietetic association*, 97 (10), 199-204.

Crane, M. G. in Sample, C. (1994). Regression of diabetic neuropathy with total vegetarian (vegan) diet. *Journal of nutritional medicine*, 4 (4), 431-439.

Cullen, L., Greiner, J. in Titler, M. G. (2001). Pain management in the culture of critical care. *Critical care nursing clinics of north america*, 13 (2), 151-166.

Cunningham, C. W., Rothman, R. B. in Prisinzano, T. E. (2011). Neuropharmacology of the naturally occurring kappa-opioid hallucinogen salvinorin A. *Pharmacological reviews*, 63 (2), 316-347.

Dai, Z., Liu, Q., Bai, W., Liu, H. S., Yang, J. Y. in Wang, S. J. (2012). Efficacy observation of knee osteoarthritis treated with acupuncture. *Chinese acupuncture & moxibustion*, 32 (9), 785-788.

Daily, J. W., Zhang, X., Kim, D. S. in Park, S. (2015). Efficacy of ginger for alleviating the symptoms of primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Pain medicine*, 16 (12), 2243-2255.

Dansie, E. J. in Turk, D. C. (2013). Assessment of patients with chronic pain. *British journal of anaesthesia*, 111 (1), 19-25.

Daubresse, M., Chang, H. Y., Yu, Y., Viswanathan, S., Shah, N. D., Stafford, R. S., Kruszewski, S. P. in Alexander, G. C. (2013). Ambulatory diagnosis and treatment of nonmalignant pain in the United States, 2000-2010. *Medical care*, 51 (10), 870-878.

David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J. in Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505 (7484), 559-563.

Dawkins, R. (2010). *The greatest show on earth: the evidence for evolution*. New York: Free press.

Dean, E. in Gormsen Hansen, R. (2012). Prescribing optimal nutrition and physical activity as »first-line« interventions for best practice management of chronic low-grade inflammation associated with osteoarthritis: evidence synthesis. *Arthritis*, 2012 (560634), 1-28.

Deandrea, S., Montanari, M., Moja, L. in Apolone, G. (2008). Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Annals of oncology*, 19 (12), 1985-1991.

Decety, J., Yang, C. Y. in Cheng, Y. (2010). Physicians down-regulate their pain empathy response: an event-related brain potential study. *Neuroimage*, 50 (4), 1676-1682.

DeGrazia, D. in Rowan, A. (1991). Pain, suffering and anxiety in animals and humans. *Theoretical medicine*, 12 (3), 193-221.

Denk, F., McMahon, S. B. in Tracey, I. (2014). Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nature neuroscience*, 17 (2), 192-200.

Descalzi, G., Ikegami, D., Ushijima, T., Nestler, E. J., Zachariou, V. in Narita, M. (2015). Epigenetic mechanisms of chronic pain. *Trends in neurosciences*, 38 (4), 237-246.

Di Tomaso, E., Beltramo, M. in Piomelli, D. (1996). Brain cannabinoids in chocolate. *Nature*, 382 (6593), 677-678.

Diochot, S., Baron, A., Salinas, M., Douguet, D., Scarzello, S., Dabert-Gay, A. S., Debayle, D., Friend, V., Alloui, A., Lazdunski, M. in Lingueglia, E. (2012). Black mamba venom peptides target acid-sensing ion channels to abolish pain. *Nature*, 490 (7421), 552-555.

Dominick, C. H. in Blyth, F. M. (2012). Epidemiology of pain and non-pain comorbidities. V M. A. Giamberardino in T. S. Jensen (ur.), *Pain comorbidities: understanding and treating the complex patient* (21-36). Seattle: IASP.

Donaldson, M. S., Speight, N. in Loomis, S. (2001). Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study, *BMC complementary and alternative medicine*, 1, 7.

Dowell, D., Haegerich, T. M. in Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *JAMA*, 315 (15), 1624-1645.

Drnovšek, P. in Frankovič, S. (2017). Kronična bolečina: nevropsihološki mehanizmi in obravnava zmanjšane kognitivne učinkovitosti. V U. Čižman Štaba, N. Bolle in K. Resnik Robida (ur.), *Kognitivna rehabilitacija: integrativni nevropsihološki pristop* (55-64). Ljubljana: URI Soča.

Dubinsky, R. M. in Miyasaki, J. (2010). Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review). *Neurology*, 74 (2), 173-176.

Dutta-Roy, A. K. (2002). Dietary components and human platelet activity. *Platelets*, 13 (2), 67-75.

Ebringer, A. in Rashid, T. (2014). Rheumatoid arthritis is caused by a proteus urinary tract infection. *APMIS*, 122 (5), 363-368.

Eftekhari Sadat, B., Khadem Haghighian, M., Alipoor, B., Malek Mahdavi, A., Asghari Jafarabadi, M. in Moghaddam, A. (2013). Effects of sesame seed supplementation on clinical

signs and symptoms in patients with knee osteoarthritis. *International journal of rheumatic diseases*, 16 (5), 578-582.

Ehde, D. M., Dillworth, T. M. in Turner, J. A. (2014). Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations and directions for research. *The american psychologist*, 69 (2), 153-166.

Ehlert, U. in Straub, R. (1998). Physiological and emotional response to psychological stressors in psychiatric and psychosomatic disorders. *Annals of the new york academy of sciences*, 851, 477-486.

Ernst, E., Lee, M. S. in Choi, T. Y. (2011). Acupuncture: does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain*, 152 (4), 755-764.

Erridge, C., Attina, T., Spickett, C. M. in Webb, D. J. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *The american journal of clinical nutrition*, 86 (5), 1286-1292.

Eisenberger, N. I. (2012). The neural bases of social pain: evidence shared representations with physical pain. *Psychosomatic medicine*, 74 (2), 126-135.

Eisenberger, N. I. in Lieberman, M. D. (2005). Why it hurts to be left out: the neurocognitive overlap between physical and social pain. V K. D. Williams, J. P. Forgas in W. V. Hippel (ur.), *The social outcast: ostracism, social exclusion, rejection and bullying* (109-127). New York: Psychology press.

Fang, P., Li, X., Luo, J. J., Wang, H. in Yang, X. F. (2013). A double-edged sword: uric acid and neurological disorders. *Brain disorders & therapy*, 2 (2), 109.

Fardet, A. in Rock, E. (2014). Toward a new philosophy of preventive nutrition: from a reductionist to a holistic paradigm to improve nutritional recommendations. *Advances in nutrition*, 5 (4), 430-446.

Farez, M. F., Fiol, M. P., Gaitan, M. I., Quintana, F. J. in Correale, J. (2015). Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 86 (1), 26-31.

Farooqui, A. A., Horrocks, L. A. in Farooqui, T. (2007). Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *Journal of neurochemistry*, 101 (3), 577-599.

Finan, P. H. in Smith, M. T. (2013). The comorbidity of insomnia, chronic pain and depression: dopamine as a putative mechanism. *Sleep medicine reviews*, 17 (3), 173-183.

Fineberg, S. K. in Ross, D. A. (2017). Oxytocin and the social brain. *Biological psychiatry*, 81 (3), e19-e21.

Finucane, A. M., Dima, A., Ferreira, N. in Halvorsen, M. (2012). Basic emotion profiles in healthy, chronic pain, depressed and PTSD individuals. *Clinical psychology & psychotherapy*, 19 (1), 14-24.

Fishbain, D. A., Cole, B., Cutler, R. B., Lewis, J., Rosomoff, H. L. in Rosomoff, R. S. (2006). Chronic pain and the measurement of personality: do states influence traits? *Pain medicine*, 7 (6), 509-529.

Flor, H. (2002). Phantom-limb pain: characteristics, causes and treatment. *The lancet neurology*, 1 (3), 182-189.

Flor, H. in Turk, D. C. (2011). *Chronic pain: an integrated biobehavioral approach*. Seattle: IASP press.

Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., MacLeod, M. R. in Fallon, M. T. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154 (5), 632-642.

Franklin, G. M. (2014). Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the american academy of neurology. *Neurology*, 83 (14), 1277-1284.

Fusco, B. M., Barzoi, G. in Agro, F. (2003). Repeated intranasal capsaicin applications to treat chronic migraine. *British journal of anaesthesia*, 90 (6), 812.

Fusco, B. M., Marabini, S., Maggi, C. A., Fiore, G. in Geppetti, P. (1994). Preventative effect of repeated nasal applications of capsaicin in cluster headache. *Pain*, 59 (3), 321-325.

Gagnier, J. (2010). Herbal and other supplements. V A. Kopf in N. B. Patel (ur.), *Guide to pain management in low-resource settings* (349-350). Seattle: IASP.

Gallagher, R. M. in Fishman, S. M. (2009). Pain medicine: history, emergence as a medical specialty and evolution of the multidisciplinary approach. V M. J. Cousins, D. B. Carr, T. T. Horlocker in P. O. Bridenbaugh (ur.), *Neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine* (631-643). Philadelphia: LWW.

Garcia, H. H., Nash, T. E. in Del Brutto, O. H. (2014). Clinical symptoms, diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *The lancet neurology*, 13 (12), 1202-1215.

Gatchel, R. J. in Dersh, J. (2002). Psychological disorders and chronic pain: are there cause-and-effect relationships? V D. C. Turk in R. J. Gatchel (ur.), *Psychological approaches to pain management: a practitioner's handbook* (30-51). New York: The guilford press.

Gatchel, R. J. in Okifuji, A. (2006). Evidence-based scientific data documenting treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *The journal of pain*, 7 (11), 779-793.

Geertzen, J. H., Van Wilgen, C. P., Schrier, E. in Dijkstra, P. U. (2006). Chronic pain in rehabilitation medicine. *Disability and rehabilitation*, 28 (6), 363-367.

Geneen, L. J., Moore, R. A., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A. in Smith, B. H. (2017). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of cochrane reviews. *The cochrane database of systematic reviews*, 4, cd011279.

Gereau, R. W., Sluka, K. A., Maixner, W., Savage, S. R., Price, T. J., Murinson, B. B., Sullivan, M. D. in Fillingim, R. B. (2014). A pain research agenda for 21st century. *The journal of pain*, 15 (12), 1203-1214.

Gilron, I., Baron, R. in Jensen, T. (2015). Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo clinic proceedings*, 90 (4), 532-545.

Giudice, L. C. (2010). Clinical practice: endometriosis. *The new england journal of medicine*, 362 (25), 2389-2398.

Giummarra, M. J., Gibson, S. J., Georgious-Karistianis, N. in Bradshaw. (2007). Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain research reviews*, 54 (1), 219-232.

Godec, M. in Omejc, H. (2004). Obvladovanje bolečine pri starostnikih. *Zdravniški vestnik*, 73 (10), 777-781.

Goldberg, D. S. in McGee, S. J. (2011). Pain as a global public health priority. *BMC public health*, 11, 770.

Goldsmith, J. R. in Sartor, R. B. (2014). The role of diet on intestinal microbiota metabolism: downstream impacts on host immune function, health and therapeutic implications. *Journal of gastroenterology*, 49 (5), 785-798.

Goss, P. E., Li, T., Theriault, M., Pinto, S. in Thompson, L. (2000). Effects of dietary flaxseed in women with cyclical mastalgia. *Breast cancer research and treatment*, 64 (1), 49.

Goubert, L., Craig, K. D. in Buysse, A. (2009). Perceiving others in pain: experimental and clinical evidence on the role of empathy. V J. Decety in W. Ickes (ur.), *The social neuroscience of empathy* (153-166). Cambridge: MIT press.

Grahek, N. (2001). *Feeling pain and being in pain*. Oldenburg: Hanse institute for advanced study.

Green, C. R., Anderson, K. O., Baker, T. A., Campbell, L. C., Decker, S., Fillingim, R. B., Kalauokalani, D. A., Lasch, K. E., Myers, C., Tait, R. C., Todd, K. H. in Vallerand, A. H. (2003). The unequal burden of pain: confronting racial and ethnic disparities in pain. *Pain medicine*, 4 (3), 277-294.

Griffin, D. R. in Speck, G. B. (2004). New evidence of animal consciousness. *Animal cognition*, 7 (1), 5-18.

Hadjistavropoulos, T., Herr, K., Turk, D. C., Fine, P. G., Dworkin, R. H., Helme, R., Jackson, K., Parmelee, P. A., Rudy, T. E., Lynn Beattie, B., Chibnall, J. T., Craig, K. D., Ferrell, B., Fillingim, R. B., Gagliese, L., Gallagher, R., Gibson, S. J., Harrison E. L., Katz, B., Keefe, F. J., Lieber, S. J., Lussier, D., Schmader, K. E., Tait, R. C., Weiner, D. K. in Williams, J. (2007). An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *The clinical journal of pain*, 23 (1), 1-43.

Harizi, H., Corcuff, J. B. in Gualde, N. (2008). Arachidonic acid derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. *Trends in molecular medicine*, 14 (10), 461-469.

Harstall, C. in Ospina, M. (2003). How prevalent is chronic pain? *Pain: clinical updates*, 11 (2), 1-4.

Hart, R. P., Wade, J. B. in Martelli, M.F. (2003). Cognitive impairment in patients with chronic pain: the significance of stress. *Current pain and headache reports*, 7 (2), 116-126.

Hasselstrom, J., Liu-Palmgren, J. in Rasjo-Wraak, G. (2002). Prevalence of pain in general practice. *European journal of pain*, 6 (5), 375-385.

Hemington, K. S. in Coulombe, M. A. (2015). The periaqueductal gray and descending pain modulation: why we study them and what role do they play in chronic pain? *Journal of neurophysiology*, 114 (4), 2080-2083.

Henrotin, Y., Priem, F. in Mobasheri, A. (2013). Curcumin: a new paradigm and therapeutic opportunity for the treatment of osteoarthritis: curcumin for osteoarthritis management. *Springerplus*, 2 (1), 56.

Henschke, N., Kamper, S. J. in Maher, C. G. (2015). The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo clinic proceedings*, 90 (1), 139-147.

Herr, K., Bjoro, K. in Decker, S. (2006). Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia: a state-of-the-science review. *Journal of pain and symptom management*, 31 (2), 170-192.

Hoffmann, D. E. in Tarzian, A. J. (2001). The girl who cried pain: a bias against women in the treatment of pain. *The journal of law, medicine & ethics*, 29 (1), 13-27.

Hoffmann, T., Sauer, S. K., Horch, R. E. in Reeh, P. W. (2009). Projected pain from noxious heat stimulation of an exposed peripheral nerve-a case report. *European journal of pain*, 13 (1), 35-37.

Holland, S, Silberstein, S. D., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C. in Ashman, E. (2012). Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. *Neurology*, 78 (17), 1346-1353.

Hooper, P. L., Hooper, P. L., Tytell, M. in Vigh, L. (2010). Xenohormesis: health benefits from an eon of plant stress response evolution. *Cell stress & chaperones*, 15 (6), 761-770.

Hoskin, P. J. (2008). Radiotherapy. V N. Sykes, M. I. Bennett in C. Yuan (ur.), *Clinical pain management: cancer pain* (251-255). London: CRC press.

Hsu, E. S., Wu, I. in Lai, B. (2018). Acupuncture. V H. T. Benzon, S. N. Raja, S. S. Liu, S. M. Fishman in S. P. Cohen (ur.), *Essentials of pain medicine* (545-550). Philadelphia: Elsevier, inc.

Human rights watch. (2011). *Global state of pain treatment: access to palliative care as a human right*. New York: Human rights watch.

Inštitut za merjenje in ocenjevanje zdravja. (2016). Global, regional and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental, occupational and metabolic risks or clusters of risks 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *The lancet*, 388 (10053), 1659-1724.

Inštitut za varovanje zdravja. (2008). *Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: avstralska modifikacija*. Ljubljana: IVZ RS.

Jacobs, D. R., Gross, M. D. in Tapsell, L. C. (2009). Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *The american journal of clinical nutrition*, 89 (5), 1543-1548.

Jamnik, H. in Horvat, B. (2015). Biopsihosocialni model kronične bolečine. V M. Kamenik, N. Krčevski Škvarč in G. Požlep (ur.), *Izbrana poglavja iz lajšanja bolečine: zbornik prispevkov* (23-29). Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine.

Jensen, M. in Patterson, D. R. (2006). Hypnotic treatment of chronic pain. *Journal of behavioral medicine*, 29 (1), 95-124.

Ji, M., Wang, X., Chen, M., Shen, Y., Zhang, X. in Yang, J. (2015). The efficacy of acupuncture for the treatment of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2015, 192808.

Ji, R. R., Berta, T. in Nedergaard, M. (2013). Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*, 154 (1), 10-28.

Johannes, C. B., Le, T. K., Zhou, X., Johnston, J. A. in Dworkin, R. H. (2010). The prevalence of chronic pain in united states adults: results of an internet-based survey. *The journal of pain*, 11 (11), 1230-1239.

Kaartinen, K., Lammi, K., Hypen, M., Nenonen, M., Hanninen, O. in Rauma, A. L. (2000). Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. *Scandinavian journal of rheumatology*, 29 (5), 308-313.

Kadimpati, S., Zale, E. L., Hooten, M. W., Ditre, J. W. in Warner, D. O. (2015). Associations between neuroticism and depression in relation to catastrophizing and pain-related anxiety in chronic pain patients. *PLOS ONE*, 10 (4), e0126351.

Kaiser, R. S., Mooreville, M. in Kannan, K. (2015). Psychological interventions for the management of chronic pain: a review of current evidence. *Current pain and headache reports*, 19 (9), 43.

Kanbara, A., Miura, Y., Hyogo, H., Chayama, K. in Seyama, I. (2012). Effect of urine ph changed by dietary intervention on uric acid clearance mechanism of ph-dependent excretion of urinary uric acid. *Nutrition journal*, 11, 39.

Kaptchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., Singer, J. P., Kowalczykowski, M., Miller, F. G., Kirsch, I. in Lembo, A. J. (2010). Placebos without deception: a randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLOS ONE*, 5 (12), E15591.

Katz, J., Rosenbloom, B. N. in Fashler, S. (2015). Chronic pain, psychopathology and DSM-5 somatic symptom disorder. *The canadian journal of psychiatry*, 60 (4), 160-167.

Kaupilla, L. I. (2009). Atherosclerosis and disc degeneration/low-back pain: a systematic review. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 37 (6), 661-670.

Keefe, F. J. (2015). The challenges of using techniques of behavioral analysis and behavior change in persons having chronic pain. V C. J. Main, F. J. Keefe, M. P. Jensen, J. W. S. Vlaeyen in K. E. Vowles (ur.), *Fordyce's behavioral methods for chronic pain and illness* (157-164). Philadelphia: IASP press.

Kerec Kos, M. (2012). Zdravila za zdravljenje bolečine. *Farmaceutski vestnik*, 63 (1), 6-9.

Khanna, R., MacDonald, J. K. in Levesque, B. G. (2014). Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical gastroenterology*, 48 (6), 505-512.

Khayat, S., Kheirkhah, M., Behboodi Moghadam, Z., Fanaei, H., Kasaeian, A. in Javadimehr, M. (2014). Effect of treatment with ginger on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *ISRN: obstetrics and gynecology, 2014 (792708)*, 1-5.

Kim, M. S., Hwang, S. S., Park, E. J. in Bae, J. W. (2013). Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environmental microbiology reports, 5 (5)*, 765-775.

King, S. A. (2010). Guidelines for prescribing opioids for chronic pain. *Psychiatry times, 27 (5)*, 20.

Kjeldsen-Kragh, J., Haugen, M., Borchgrevink, C. F., Laerum, E., Eek, M., Mowinkel, P., Hovi, K. in Forre, O. (1991). Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The lancet, 338 (8772)*, 899-902.

Kolarič, B. (2012). Zdravljenje bolečine pri revmatoidnem artritisu. *Farmaceutski vestnik, 63 (1)*, 40-43.

Kopf, A. (2010). Pain in old age and dementia. V A. Kopf in N. B. Patel (ur.), *Guide to pain management in low-resource settings (269-275)*. Seattle: IASP.

Kormann, E. C., Amaral Pde, A., David, M., Eifler-Lima, V. L., Cechinel Filho, V. in Campos Buzzi, F. (2012). Kavain analogues as potential analgesic agents. *Pharmacological reports, 64 (6)*, 1419-1426.

Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G. F., Mico, J. A., Rice, A. S. in Sluka, A. K. (2016). Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain, 157 (7)*, 1382-1386.

Kovačič, D. S. (2014). Bolečina: psihološka stran mehanizma preživetja. *Anthropos, 1-2 (233-234)*, 65-86.

Kress, H. G., Aldington, D., Alon, E., Coaccioli, S., Collett, B., Coluzzi, F., Huygen, F., Jaksch, W., Kalso, E., Kocot-Kepska, M., Mangas, A. C., Ferri, C. M., Mavrocordatos, P., Morlion, B., Muller-Schwefe, G., Nicolaou, A., Perez Hernandez, C. in Sichere, P. (2015). A holistic approach to chronic pain management that involves all stakeholders: change is needed. *Current medical research and opinion, 31 (9)*, 1743-1754.

Kuehl, K. S., Perrier, E. T., Elliot, D. L. in Chesnutt, J. C. (2010). Efficacy of tart cherry juice in reducing muscle pain during running: a randomized controlled trial. *Journal of the international society of sports nutrition, 7*, 17.

Kuptniratsaikul, V., Thanakhumtorn, S., Chinswangwatanakul, P., Wattanamongkonsil, L. in Thamlikitkul, V. (2009). Efficacy and safety of curcuma domestica extracts in patients

with knee osteoarthritis. *Journal of alternative and complementary medicine*, 15 (8), 891-897.

Kushner, R. F. in Sorensen, K. W. (2013). Lifestyle medicine: the future of chronic disease management. *Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity*, 20 (5), 389-395.

Kutlu, A., Ozturk, S., Taskapan, O., Onem, Y., Kiralp, M. Z. in Ozcakar, L. (2010). Meat induces joint attacks or meat attacks the joint: rheumatism versus allergy. *Nutrition in clinical practice*, 25 (1), 90-91.

Lahajnar Čavlovič, S. (2015). Medicinska uporaba kanabinoidov. V M. Kamenik, N. Krčevski Škvarč in G. Požlep (ur.), *Izbrana poglavja iz lajšanja bolečine: zbornik prispevkov* (59-65). Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine.

Landa, A., Peterson, B. S. in Fallon, B. A. (2012). Somatoform pain: a developmental theory and translational research review. *Psychosomatic medicine*, 74 (7), 717-727.

Lasco, A., Catalano, A. in Benvenga, S. (2012). Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of internal medicine*, 172 (4), 366-367.

Leo, R. J. (2007). *Clinical manual of pain management in psychiatry*. Arlington: American psychiatric publishing, inc.

Leppert, W., Krajnik, M. in Wordliczek, J. (2013). Delivery systems of opioid analgesics for pain relief: a review. *Current pharmaceutical design*, 19 (41), 7271-7293.

Lewis, C. T. in Short, C. (2002). *A latin dictionary*. Oxford: Oxford university press.

Lewis, P. B., Ruby, D. in Bush-Joseph, C. A. (2012). Muscle soreness and delayed-onset muscle soreness. *Clinics in sports medicine*, 31 (2), 255-262.

Li, A., Montano, Z., Chen, V. J. in Gold, J. I. (2011). Virtual reality and pain management: current trends and directions. *Pain management*, 1 (2), 147-157.

Lipowski, Z. J. (1990). Chronic idiopathic pain syndrome. *Annals of medicine*, 22 (4), 213-217.

Lipton, R. B., Gobel, H., Einhaupl, K. M., Wilks, K. in Mauskop, A. (2004). Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*, 63 (12), 2240-2244.

Lussier, D. in Beaulieu, P. (2010). Toward a rational taxonomy of analgesic drugs. V P. Beaulieu, D. Lussier, F. Porreca in A. H. Dickenson (ur.), *Pharmacology of pain* (27-42). Seattle: IASP press.

Lussier, D. in Beaulieu, P. (2015). Classification of analgesics. V D. Lussier in P. Beaulieu (ur.), *Adjuvant analgesics* (5-10). Oxford: Oxford university press.

Lussier, D. in Beaulieu, P. (2015). Overview of pain management. V D. Lussier in P. Beaulieu (ur.), *Adjuvant analgesics* (1-4). New York: Oxford university press.

MacDonald, G. in Leary, M. R. (2005). Why does social exclusion hurt? The relationship between social and physical pain. *Psychological bulletin*, 131 (2), 202-223.

MacPherson, H., Tilbrook, H., Richmond, S., Woodman, J., Ballard, K., Atkin, K., Bland, M., Eldred, J., Essex, H., Hewitt, C., Hopton, A., Keding, A., Lansdown, H., Parrott, S., Torgerson, D., Wenham, A. in Watt, I. (2015). Alexander technique lessons or acupuncture sessions for persons with chronic neck pain: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 163 (9), 653-662.

Madsen, M. V., Gotzsche, P. C. in Hrobjartsson, A. (2009). Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture and no acupuncture groups. *The british medical journal*, 338, a3115.

Maghbooli, M., Golipour, F., Moghimi Esfandabadi, A. in Yousefi, M. (2014). Comparison between the efficacy of ginger and sumatriptan in the ablative treatment of the common migraine. *Phytotherapy research*, 28 (3), 412-415.

Mailis-Gagnon, A. (2010). Ethnocultural and sex influences in pain. V A. Kopf in N. B. Patel (ur.), *Guide to pain management in low-resource settings* (27-31). Seattle: IASP.

Main, C. J. in Spanswick, C. C. (2000). *Pain management: an interdisciplinary approach*. New York: Churchill Livingstone.

Maletic, V. in Raison, C. L. (2012). Immune disturbances in chronic pain: cause, consequence or both? *Current immunology reviews*, 8 (1), 76-86.

Marchand, S. (2012). *The phenomenon of pain*. Seattle: IASP press.

Mattei, C., Vetter, I. Eisenblatter, A., Krock, B., Ebbecke, M., Desel, H. in Zimmermann, K. (2014). Ciguatera fish poisoning: a first epidemic in germany highlights an increasing risk for european countries. *Toxicon*, 91, 76-83.

Mauskop, A. in Varughese, J. (2012). Why all migraine patients should be treated with magnesium. *Journal of neural transmission*, 119 (5), 575-579.

May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, 137 (1), 7-15.

Mayer, E. A. in Bushnell, M. C. (2009). *Functional pain syndromes: presentation and pathophysiology*. Seattle: IASP press.

Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature reviews neuroscience*, 12 (8), 453-466.

McBeth, J., Prescott, G., Scotland, G., Lovell, K., Keeley, P., Hannaford, P., McNamee, P., Symmons, D. P., Woby, S., Gkazinou, C., Beasley, M. in Macfarlane, G. J. (2012). Cognitive behavior therapy, exercise or both for treating chronic widespread pain. *Archives of internal medicine*, 172 (1), 48-57.

McCarty, M. F. (2002). Favorable impact of a vegan diet with exercise on hemorheology: implications for control of diabetic neuropathy. *Medical hypotheses*, 58 (6), 476-486.

McCarty, M. F. (2004). A shift in myocardial substrate, improved endothelial function and diminished sympathetic activity may contribute to the anti-anginal impact of very-low-fat diets. *Medical hypotheses*, 62 (1), 62-71.

McCarty, M. F. (2004). Proposal for a dietary »phytochemical index«. *Medical hypotheses*, 63 (5), 813-817.

McEwen, B. S. (2008). Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism: clinical and experimental*, 57 (2), 11-15.

McQuay, H. J. in Jadad, A. R. (1994). Incident pain. *Cancer surveys*, 21, 17-24.

Mee, S., Bunney, B. G., Reist, C., Potkin, S. G. in Bunney, W. E. (2006). Psychological pain: a review of evidence. *Journal of psychiatric research*, 40 (8), 680-690.

Meerwijk, E. L. in Weiss, S. J. (2011). Toward a unifying definition of psychological pain. *Journal of loss and trauma*, 16 (5), 402-412.

Meeus, M., Nijs, J. in Meirleir, K. D. (2007). Chronic musculoskeletal pain in patients with the chronic fatigue syndrome: a systematic review. *European journal of pain*, 11 (4), 377-386.

Meglio, M. (2004). Spinal cord stimulation in chronic pain management. *Neurosurgery clinics of north america*, 15 (3), 297-306.

Mele, T. in Drevenšek, G. (2015). Nove indikacije in razvoj zdravil na osnovi konoplje. *Medicinski razgledi*, 54 (2), 191-209.

Melzack, R. in Wall, P. D. (1996). *The challenge of pain*. London: Penguin books.

Mendoza, J. E. (2011). Anterolateral system. V J. S. Kreutzer, J. DeLuca in B. Caplan (ur.), *Encyclopedia of clinical neuropsychology* (194-195). New York: Springer.

Merskey, H. in Bogduk, N. (1994). *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle: IASP press.

Merskey, H., Lindblom, U., Mumford, J. M., Nathan, P. W. in Sunderland, S. (1994). Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. V H. Merskey in N. Bogduk (ur.), *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* (207-213). Seattle: IASP press.

Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in neurobiology*, 66 (6), 355-474.

Millecamps, M., Seminowicz, D. A., Bushnell, M. C. in Coderre, T. J. (2013). The biopsychology of pain. V R. J. Nelson in S. J. Y. Mizumori (ur.), *Handbook of psychology: behavioral neuroscience* (240-271). Hoboken: John wiley & sons, inc.

Modaress Nejad, V. in Asadipour, M. (2006). Comparison of the effectiveness of fennel and mefenamic acid on pain intensity in dysmenorrhoea. *Eastern mediterranean health journal*, 12 (3-4), 423-427.

Moore, J. E. (2015). Targeting behavior change in chronic pain treatment: a clinical perspective. V C. J. Main, F. J. Keefe, M. P. Jensen, J. W. S. Vlaeyen in K. E. Vowles (ur.), *Fordyce's behavioral methods for chronic pain and illness* (192-197). Philadelphia: IASP press.

Morris, D. B. (1991). *The culture of pain*. Berkeley: University of california press.

Munir, M. A., Enany, N. in Zhang, J. M. (2007). Nonopioid analgesics. *The medical clinics of north america*, 91 (1), 97-111.

Nacionalna akademija znanosti. (2017). *The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research*. Washington: National academies press.

Nagasako, E. M., Oaklander, A. L. in Dworkin, R. H. (2003). Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain*, 101 (3), 213-219.

Neogi, T. in Zhang, Y. (2013). Epidemiology of osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of north america*, 39 (1), 1-19.

Norman, A. W. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The american journal of clinical nutrition*, 88 (2), 491-499.

Oh, H. M. in Chung, M. E. (2015). Botulinum toxin for neuropathic pain: a review of the literature. *Toxins*, 7 (8), 3127-3154.

Oltean, H., Robbins, C., Van Tulder, M. W., Berman, B. M., Bombardier, C. in Gagnier, J. J. (2014). Herbal medicine for low-back pain. *Cochrane database of systematic reviews*, 12, cd004504.

Orbach, I., Mikulincer, M., Sirota, P. in Gilboa-Schechtman, E. (2003). Mental pain: a multidimensional operationalization and definition. *Suicide and life-threatening behavior*, 33 (3), 219-230.

Ornish, D., Brown, S. E., Scherwitz, L. W., Billings, J. H., Armstrong, W. T., Ports, T. A., McLanahan, S. M., Kirkeeide, R. L., Brand, R. J. in Gould, K. L. (1990). Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The lifestyle heart trial. *The lancet*, 336 (8708), 129-133.

Ossipov, M. H., Dussor, G. O. in Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The journal of clinical investigation*, 120 (11), 3779-3787.

Ost, L. G. (2014). The efficacy of acceptance and commitment therapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Behaviour research and therapy*, 61, 105-121.

Parikh, R. in Kadowitz, P. J. (2014). Angina pectoris: current therapy and future treatment options. *Expert review of cardiovascular therapy*, 12 (2), 175-186.

Parris, W. C. V. in Johnson, B. W. (2013). The history of pain medicine. V H. Benzon, J. P. Rathmell, C. L. Wu, D. C. Turk, C. E. Argoff in R. W. Hurley (ur.), *Practical management of pain* (3-12). Philadelphia: Mosby.

Perron, V. in Schonwetter, R. S. (2001). Assessment and management of pain in palliative care patients. *Cancer control*, 8 (1), 15-24.

Pinel, J. P. J. in Barnes, S. J. (2014). *Introduction to biopsychology*. London: Pearson education limited.

Pistoia, F., Sacco, S., Stewart, J., Sara, M. in Carolei, A. (2016). Disorders of consciousness: painless or painful conditions? Evidence from neuroimaging studies. *Brain sciences*, 6 (4), 47.

Portincasa, P., Moschetta, A. in Palasciano, G. (2006). Cholesterol gallstone disease. *The lancet*, 368 (9531), 230-239.

Premuš Marušič, A. (2012). Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki. *Farmaceutski vestnik*, 63 (1), 21-27.

Prkachin, K. M., Solomon, P. E. in Ross, J. (2007). Underestimation of pain by health-care providers: towards a model of the process of inferring pain in others. *The canadian journal of nursing research*, 39 (2), 88-106.

Quinn, B. L., Sheldon, L. K. in Cooley, M. F. (2014). Pediatric pain assessment by drawn faces scales: a review. *Pain management nursing*, 15 (4), 909-918.

Racciatti, D., Vecchiet, J., Ceccomancini, A., Ricci, F. in Pizzigallo, E. (2001). Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure. *The science of the total environment*, 270 (1-3), 27-31.

Rajagopal, M. R. (2010). Setting up a pain management program. V A. Kopf in N. B. Patel (ur.), *Guide to pain management in low-resource settings* (317-320). Seattle: IASP.

Rajeshwari, C. U., Siri, S. in Andallu, B. (2012). Antioxidant and antiarthritic potential of coriander (*coriandrum sativum* l.) leaves. *E-spen journal*, 7, 223-228.

Rakovec-Felser, Z., Vidmar, J. in Holnthaner, R. (2009). Biopsihosocialni model kronično ponavljajoče se bolečine. *Psihološka obzorja*, 18 (2), 5-22.

Ramirez-Maestre, C., Lopez Martinez, A. E. in Zarazaga, R. E. (2004). Personality characteristics as differential variables of the pain experience. *Journal of behavioral medicine*, 27 (2), 147-165.

Raouf, R., Quick, K. in Wood, J. N. (2010). Pain as channelopathy. *The journal of clinical investigation*, 120 (11), 3745-3752.

Rastmanesh, R., Abargouei, A. S., Shadman, Z., Ebrahimi, A. A. in Weber, C. E. (2008). A pilot study of potassium supplementation in the treatment of hypokalemic patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *The journal of pain*, 9 (8), 722-731.

Ray, P. P. (2007). Taxonomy and classification of pain. V S. Kreitler, D. Beltrutti, A. Lambreto in D. Niv (ur.), *The handbook of chronic pain* (41-56). New York: Nova biomedical books.

Reiner, K., Tibi, L. in Lipsitz, J. D. (2013). Do mindfulness-based interventions reduce pain intensity? A critical review of the literature. *Pain medicine*, 14 (2), 230-242.

Rey, R. (1995). *The history of pain*. Cambridge: Harvard university press.

Rice, A. S., Smith, B. H. in Blyth, F. M. (2016). Pain and the global burden of disease. *Pain*, 157 (4), 791-796.

Richette, P. in Bardin, T. (2010). Gout. *The lancet*, 375 (9711), 318-328.

Ringkamp, M., Dougherty, P. M. in Raja, S. N. (2018). Anatomy and physiology of the pain signaling process. V H. T. Benzon, S. N. Raja, S. S. Liu, S. M. Fishman in S. P. Cohen (ur.), *Essentials of pain medicine* (3-10). Philadelphia: Elsevier, inc.

Rodi, Z. (2012). Ocenjevanje somatosenzoričnega sistema. *Rehabilitacija*, 11 (1), 18-19.

Rogers, M., Rasheed, A., Moradimehr, A. in Baumrucker, S. J. (2009). Memantine (nameda) for neuropathic pain. *The american journal of hospice & palliative care*, 26 (1), 57-59.

Romanelli, P., Esposito, V. in Adler, J. (2004). Ablative procedures for chronic pain. *Neurosurgery clinics of north america*, 15 (3), 335-342.

Rupp, T. in Delaney, K. A. (2004). Inadequate analgesia in emergency medicine. *Annals of emergency medicine*, 43 (4), 494-503.

Rusanescu, G. in Mao, J. (2014). Notch3 is necessary for neuronal differentiation and maturation in the adult spinal cord. *Journal of cellular and molecular medicine*, 18 (10), 2103-2116.

Ryder, R. D. (2001). *Painism: a modern morality*. London: Open gate press.

Ryu, A. in Kim, T. H. (2015). Premenstrual syndrome: a mini review. *Maturitas*, 82 (4), 436-440.

Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F. in Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in neurosciences*, 39 (11), 763-781.

Sarno, J. E. (2007). *The divided mind: the epidemic of mindbody disorders*. New York: Harper perennial.

Sasanejad, P., Saeedi, M., Shoeibi, A., Gorji, A., Abbasi, M. in Foroughipour, M. (2012). Lavender essential oil in the treatment of migraine headache: a placebo-controlled clinical trial. *European neurology*, 67 (5), 288-291.

Sathypalan, T., Beckett, S., Rigsby, A. S., Mellor, D. D. in Atkin, S. L. (2010). High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. *Nutrition journal*, 9, 55.

Schaible, H. G. (2007). Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handbook of experimental pharmacology*, 177, 3-28.

Schlesinger, N., Rabinowitz, R. in Schlesinger, M. (2012). Pilot studies of cherry juice concentrate for gout flare prophylaxis. *Journal of arthritis*, 1 (1), 101.

Schultz, J. C. (2002). Shared signals and the potential for phylogenetic espionage between plants and animals. *Integrative and comparative biology*, 42 (3), 454-462.

Shamima, A. R., Fakurazi, S. Hidayat, M. T., Hairuszah, I., Moklas, M. A. in Arulselvan, P. (2012). Antinociceptive action of isolated mitragynine from mitragyna speciosa through activation of opioid receptor system. *International journal of molecular sciences*, 13 (9), 11427-11442.

Sharma, M. P. in Manjula, M. (2013). Behavioural and psychological management of somatic symptom disorders: an overview. *International review of psychiatry*, 25 (1), 116-124.

Shavakhi, A., Ardestani, S. K., Taki, M., Goli, M. in Keshteli, A. H. (2012). Premedication with peppermint oil capsules in colonoscopy: a double blind placebo-controlled randomized trial study. *Acta gastro-enterologica belgica*, 75 (3), 349-353.

Scholz, J. in Woolf, C. J. (2002). Can we conquer pain? *Nature neuroscience*, 5, 1062-1067.

Schug, S. A. in Auret, K. (2008). Clinical pharmacology: principles of analgesic drug management. V N. Sykes, M. I. Bennett in C. Yuan (ur.), *Clinical pain management: cancer pain* (104-122). London: CRC press.

Seeram, N. P., Momin, R. A., Nair, M. G. in Bourquin, L. D. (2001). Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant cyanidin glycosides in cherries and berries. *Phytomedicine*, 8 (5), 362-369.

Serafini, M., Bugianesi, S., Maiani, G., Valtuena, S., De Santis, S. in Crozier, A. (2003). Plasma antioxidants from chocolate. *Nature*, 424 (6952), 1013.

Severeijns, R., Van Der Hout, M. A. in Vlaeyen, J. W. (2005). The causal status of pain catastrophizing: an experimental test with healthy participants. *European journal of pain*, 9 (3), 257-265.

Shen, C. L., Smith, B. J., Lo, D. F., Chyu, M. C., Dunn, D. M., Chen, C. H. in Kwun, I. S. (2012). Dietary polyphenols and mechanisms of osteoarthritis. *The journal of nutritional biochemistry*, 23 (11), 1367-1377.

Silberstein, S. D. (2004). Migraine. *The lancet*, 363 (9406), 381-391.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J. in Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303 (5661), 1157-1162.

Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J. P., Stephan, K. E., Dolan, R. J. in Frith, C. D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature*, 439 (7075), 466-469.

Singh, S. (2007). From exotic spice to modern drug? *Cell*, 130 (5), 765-768.

Skevington, S. M. (1995). *Psychology of pain*. New York: Wiley.

Skibola, C. F. (2004). The effect of fucus vesiculosus, an edible brown seaweed, upon menstrual cycle length and hormonal status in three pre-menopausal women: a case report. *BMC complementary and alternative medicine*, 4, 10.

Slim, M., Calandre, E. P. in Rico-Villademoros, F. (2015). An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatology international*, 35 (3), 433-444.

Smith, A. K., Cenzer, I. S., Knight, S. J., Puntillo, K. A., Widera, E., Williams, B. A., Boscardin, W. J. in Covinsky, K. E. (2010). The epidemiology of pain during the last 2 years of life. *Annals of internal medicine*, 153 (9), 563-569.

Smolen, J. S., Aletaha, D. in McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The lancet*, 388 (10055), 2023-2038.

Srivastava, A., Mansel, R. E., Arvind, N., Prasad, K., Dhar, A. in Chabra, A. (2007). Evidence-based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast*, 16 (5), 503-512.

Stinson, J. N., Kavanagh, T., Yamada, J. Gill, N. in Stevens, B. (2006). Systematic review of the psychometric properties interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain*, 125 (1-2), 143-157.

Straube, S., Tramer, M. R., Mooren, R. A., Derry, R. A. in McQuay, H. J. (2009). Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC gastroenterology*, 9, 41.

Strbad, E. (2012). Ali depresija boli? *Farmaceutski vestnik*, 63 (1), 38-39.

Svetovna zdravstvena organizacija. (2006). *Neurological disorders: public health challenge*. Geneva: WHO.

Svetovna zdravstvena organizacija. (2007). *WHO normative guidelines on pain management*. Geneva: WHO.

Svetovna zdravstvena organizacija. (2011). *Atlas of headache disorders and resources in the world 2011*. Geneva: WHO.

Svetovna zdravstvena organizacija. (2013). *WHO traditional medicine strategy: 2014-2023*. Ženeva: WHO press.

Swank, R. L. in Dugan, B. B. (1990). Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *The lancet*, 336 (8706), 37-39.

Tarazona-Diaz, M. P., Alacid, F., Carrasco, M., Martinez, I. in Aguayo, E. (2013). Watermelon juice: potential functional drink for muscle relief in athletes. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61 (31), 7522-7528.

Temnik, S. in Marušič, A. (2009). Boli me telo? Boli me duša? Boli me! *Psihološka obzorja*, 18 (2), 67-76.

Teodore, T., Weinberg, R., Witkin, L., Giambrone, G. P., Faggiani, S. L. in Fleischut, P. M. (2015). Acute pain management/regional anesthesia. *Anesthesiology clinics*, 33 (4), 739-751.

Toda, K. (2007). The terms neurogenic pain and psychogenic pain complicate clinical practice. *The clinical journal of pain*, 23 (4), 380-381.

Toni, J. (2012). Patofiziološki vidiki bolečine. *Farmacevtski vestnik*, 63 (1), 3-5.

Torrance, N., Elliott, A. M., Lee, A. J. in Smith, B. H. (2010). Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality: a cohort record linkage study. *European journal of pain*, 14 (4), 380-386.

Trap, D., Knez, W. in Sinclair, W. (2010). Could a vegetarian diet reduce exercise-induced oxidative stress: a review of the literature. *Journal of sports sciences*, 28 (12), 1261-1268.

Traue, H. C., Jerg-Bretzke, L., Pflingsten, M. in Hrabal, V. (2010). Psychological factors in chronic pain. V A. Kopf in N. B. Patel (ur.), *Guide to pain management in low-resource settings* (19-26). Seattle: IASP.

Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T. in Serra, J. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70 (18), 1630-1635.

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., Svensson, P., Vlaeyen, J. W. S. in Wang, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156 (6), 1003-1007.

Turk, D. C. in Okifuji, A. (2009). Pain terms and taxonomies of pain. V S. M. Fishman, J. C. Ballantyne in J. P. Rathmell (ur.), *Bonica's management of pain* (13-23). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Turk, Z. (2007). Kronična bolečina v Sloveniji. *ISIS*, 16 (8-9), 163.

Turk, D. C. in Monarch, E. S. (2002). Biopsychosocial perspective on chronic pain. V D. C. Turk in G. J. Gatchel (ur.), *Psychological approaches to pain management: a practitioner's handbook* (3-29). New York: The Guilford Press.

Tuso, P. J., Ismail, M. H., Ha, B. P. in Bartolotto, C. (2013). Nutritional update for physicians: plant-based diets. *The Permanente Journal*, 17 (2), 61-66.

Tyrer, S. (2006). Psychosomatic pain. *The British Journal of Psychiatry*, 188 (1), 91-93.

Urch, C. E. in Suzuki, R. (2008). Pathophysiology of somatic, visceral and neuropathic cancer pain. V N. Sykes, M. Bennett in C. Yuan (ur.), *Clinical pain management: cancer pain* (3-12). London: CRC Press.

Van Damme, S., Crombez, G., Bijttebier, P., Goubert, L. in Van Houdenhove, B. (2002). A confirmatory factor analysis of the pain catastrophizing scale: invariant factor structure across clinical and non-clinical populations. *Pain*, 96 (3), 319-324.

Van Hecke, O., Torrance, N. in Smith, B. H. (2013). Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *British Journal of Anaesthesia*, 111 (1), 13-18.

Vanuytsel, T., Tack, J. F. in Boeckxstaens, G. E. (2014). Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology*, 49 (8), 1193-1205.

Vardeh, D. in Naranjo, J. F. (2017). Anatomy and physiology: mechanisms of nociceptive transmission. V R. J. Yong, M. Nguyen, E. Nelson in R. D. Urman (ur.), *Pain medicine: an essential review* (3-6). Cham: Springer.

Varki, A. (2010). Uniquely human evolution of sialic acid genetics and biology. *PNAS*, 107 (2), 8939-8946.

Vinuela-Fernandez, I., Jones, E., Welsh, E. M. in Fleetwood-Walker, S. M. (2007). Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *Veterinary Journal*, 174 (2), 227-239.

Von Baeyer, C. L. in Spagrud, L. J. (2007). Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain*, 127 (1-2), 140-150.

Wacker, M. in Holick, M. F. (2013). Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. *Dermato-endocrinology*, 5 (1), 51-108.

Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M. in Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303 (5661), 1162-1167.

Walid, M. S. in Zaytseva, N. (2009). Pain in nursing home residents and correlation with neuropsychiatric disorders. *Pain physician*, 12 (5), 877-880.

Watzl, B. (2008). Anti-inflammatory effects of plant-based foods and of their constituents. *International journal for vitamin and nutrition research*, 78 (6), 293-298.

Weeks, D. L., Whitney, A. A., Tindall, A. G. in Carter, G. T. (2015). Pilot randomized trial comparing intersession scheduling of biofeedback results to individuals with chronic pain: influence on psychologic function and pain intensity. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 94 (10), 869-878.

Wente, S. J. (2013). Nonpharmacologic pediatric pain management in emergency departments: a systematic review of the literature. *Journal of emergency nursing*, 39 (2), 140-150.

Wepner, F., Scheuer, R., Schuetz-Wieser, B., Machacek, P., Pieler-Bruha, E., Cross, H. S., Hahne, J. in Friedrich, M. (2014). Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain*, 155 (2), 261-268.

Weydert, J. A. (2013). The interdisciplinary management of pediatric pain: time for more integration. *Techniques in regional anesthesia and pain management*, 17 (4), 188-194.

Williams, A. C., Eccleston, C. in Morley, S. (2012). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *The cochrane database of systematic reviews*, 11, cd007407.

Williamson, E. M. (2001). Synergy and other interactions in phytomedicines. *Phytomedicine*, 8 (5), 401-409.

Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? *Journal of clinical investigation*, 120 (11), 3742-3744.

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152 (3), 2-15.

Woolf, C. J. in Ma, Q. (2007). Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron*, 55 (3), 353-364.

Zareba, G. (2009). Phytotherapy for pain relief. *Drugs of today*, 45 (6), 445-467.

Zhang, Y., Chen, C., Choi, H., Chaisson, C., Hunter, D., Niu, J. in Neogi, T. (2012). Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Annals of rheumatic diseases*, 71 (9), 1448-1453.

Zhang, Y., Neogi, T., Chen, C., Chaisson, C., Hunter, D. J. in Choi, H. K. (2012). Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. *Arthritis and rheumatism*, 64 (12), 4004-4011.

Žvan, B. (2011). Glavobol. V M. Kamenik, N. Krčevski Škvarč in S. Lahajner (ur.), *Vpliv bolečine na družbo: zbornik prispevkov* (31-33). Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine.



UNIVERZA NA PRIMORSKEM
UNIVERSITÀ DEL LITORALE / UNIVERSITY OF PRIMORSKA

FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE
FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE NATURALI E TECNOLOGIE INFORMATICHE
FACULTY OF MATHEMATICS, NATURAL SCIENCES AND INFORMATION TECHNOLOGIES

Glagoljaška 8, SI - 6000 Koper

Tel.: (+386 5) 611 75 70

Fax: (+386 5) 611 75 71

www.famnit.upr.si

info@famnit.upr.si

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
UNIVERSITÀ DEL LITORALE
UNIVERSITY OF PRIMORSKA

Titov trg 4, SI – 6000 Koper

Tel.: + 386 5 611 75 00

Fax.: + 386 5 611 75 30

E-mail: info@upr.si

<http://www.upr.si>

IZJAVA O AVTORSTVU MAGISTRSKEGA DELA

Spodaj podpisani Miha Škorjanc, z vpisno številko 89142032, vpisana v študijski program Biopsihologija, 2. stopnja, sem avtor magistrskega dela z naslovom:

Celostna obravnava bolečine s poudarkom na fitoterapiji

S svojim podpisom zagotavljam, da je predloženo magistrsko delo izključno rezultat mojega lastnega dela. Prav tako se zavedam, da je predstavljanje tujih del kot mojih lastnih kaznivo po zakonu.

Soglašam z objavo elektronske verzije magistrskega dela v zbirki »Dela FAMNIT« ter zagotavljam, da je elektronska oblika magistrskega dela identična tiskani.

Miha Škorjanc