



**MINISTARSTVO ODBRANE  
UNIVERZITET ODBRANE  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
MEDICINSKI FAKULTET**



**KATARINA MLADENović**

**KORTIKALNA MODULACIJA  
AKUTNOG BOLA NAKON  
TORAKOTOMIJE PRIMENOM  
TRANSKRANIJALNE STIMULACIJE  
JEDNOSMERNOM STRUJOM**

**doktorska disertacija**

**Beograd, 2020**



**UNIVERSITY OF DEFENSE IN  
BELGRADE  
MEDICAL FACULTY  
MILITARY MEDICAL ACADEMY**



**KATARINA MLADENović**

**CORTICAL MODULATION OF ACUTE  
POST-THORACOTOMY PAIN WITH  
TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT  
STIMULATION**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2020**

**Mentor:**

Prof dr sc. med. **Duška Stamenković**, vanredni profesor,  
Univerzitet Odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije

**Članovi komisije:**

Prof dr sc. med. **Tihomir V. Ilić**, redovni profesor,  
Univerzitet Odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije

Prof dr sc. med. **Duška Stamenković**, vanredni profesor,  
Univerzitet Odbrane u Beogradu, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije

Prof dr sc. med. **Nebojša Lađević**, vanredni profesor,  
Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

# KORTIKALNA MODULACIJA AKUTNOG BOLA NAKON TORAKOTOMIJE PRIMENOM TRANSKRANIJALNE STIMULACIJE JEDNOSMERNOM STRUJOM

## Sažetak

**Uvod:** Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (tSJS) se primenjuje u terapiji različitih hroničnih bolnih stanja i u terapiji akutnog postoperativnog bola za određene tipove procedura i hirurških zahvata (endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, hirurški zahvati na nivou lumbalne kičme, totalne artroplastike kolena i hirurškog rešavanja *hallux valgus-a*). Torakotomija se karakteriše visokim intenzitetom bola, a njegovo kompleksno poreklo zahteva primenu multimodalnog analgetskog režima. Uzevši u obzir neželjene efekte farmakoloških agenasa koji se primenjuju u terapiji bola, neophodna su ispitivanja efekata novih nefarmakoloških metoda. Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom je tehnika neinvazivne kortikalne stimulacije sa neuromodulatornim efektima, koja menja kortikalnu ekcitabilnost modulacijom ispod praga nadražljivosti membranskog potencijala neurona u mirovanju putem konstantne slabe električne struje. Prednosti primene tSJS u svakodnevnoj kliničkoj praksi su bezbednost pacijenta, jednostavnost primene i izostanak remećenja funkcionisanja ostalih medicinskih aparata.

**Cilj:** Osnovni cilj ove kliničke studije bio je da istraži efekat anodne tSJS u kombinaciji sa intravenski primenjenim (IV) morfinom putem pacijentom kontrolisane analgezije (PKA-IV) na potrošnju morfina neophodnog za postizanje analgezije nakon torakotomije. Interventna grupa je tretirana anodnom tSJS, dok je kontrolna grupa tretirana “lažnom” stimulacijom koja odgovara placebo kod ispitivanja lekova. Primarni cilj studije je bio da izmeri ukupnu količinu intravenski primenjenog morfina u cilju kupiranja bola nakon torakotomije kod pacijenata sa primenom tSJS i “lažnom” stimulacijom. Sekundarni cilj studije je bio da izmeri intenzitet postoperativnog bola nakon torakotomije u mirovanju, pri pokretu i pri kašlju, kod pacijenata sa primenjenom tSJS i “lažnom” stimulacijom. Studija je uključila pacijente kod kojih je planirana lobektomija ili pneumonektomija torakotomijskim pristupom zbog dijagnostikovanog primarnog karcinoma pluća.

**Metode:** Studija je izvedena kao prospektivna, randomizovana, dvostruko slepa, kontrolisana lažnom stimulacijom i uključila je odrasle pacijente koji su podvrgnuti torakotomiji za resekciju primarnog karcinoma pluća u opštoj anesteziji. Postoperativna analgezija je obezbeđena putem PKA-IV morfina i blokade interkostalnih nerava primenjene na kraju hirurškog zahvata. Interventna grupa (a-tSJS, n=31) je tretirana putem anodne tSJS iznad levog primarnog motornog korteksa u trajanju od 20 minuta tokom pet uzastopnih dana. Kontrolna grupa ("lažna" tSJS) je primala "lažnu" stimulaciju sa istom lokalizacijom elektroda. Kumulativna potrošnja morfina, broj zahteva za analgezijom i intenzitet bola u mirovanju, pri pokretu i kašlju su beleženi u određenim vremenskim intervalima: neposredno pre intervencije (T1), neposredno posle intervencije (T2), na svaki sat u toku 4 sata (T3-T6), zatim na svakih 6 sati (T7-T31) u toku pet dana. *Patient related outcomes (PRO)* odnosno ishodi koje iskazuju pacijenti prikupljeni su prvog i petog postoperativnog dana.

**Rezultati:** Od 62 pacijenta, tSJS je pre vremena prekinuta kod šest pacijenata. U analizu je uključeno 55 pacijenata (27 sa a-tSJS vs. 28 sa "lažnom" tSJS) koji su imali tri do pet tSJS sesija. Kumulativna doza morfina u prvih 120 sati nakon hirurgije je bila niža za 31,25% u tSJS grupi [77.00 (54.00-123.00) mg] u poređenju sa grupom tretiranom "lažnom" stimulacijom [112.00 (79.97-173.35) mg,  $p=0.043$ , Cohen's  $d=0.42$ ]. Petog postoperativnog dana, maksimalan VAS intenzitet bola pri kašlju je bio niži u tSJS grupi za 34.83% [29.00 (20.00-39.00) vs. 44.50 (30.00-61.75) mm,  $p=0.018$ ]. Prema *PRO* uticaj kašlja na intenzitet bola bio je za 80.00% niži u grupi tretiranoj a-tSJS [10.00 (0.00-30.00) vs. 50.00 (0.00-70.00),  $p=0.013$ ].

**Zaključci:** Kod pacijenata koji su zbog karcinoma pluća podvrgnuti torakotomiji, tri do pet uzastopnih tSJS značajno je snizilo kumulativnu potrošnju morfina. Dodatni efekat tSJS se ogleda na sniženje maksimalnog VAS intenziteta bola pri kašlju petog postoperativnog dana, što je dodatno potvrđeno i kroz *PRO* ishod značajnog snižavanja uticaja kašlja na intenzitet bola.

**Ključne reči:** Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom, randomizovana dvostruko slepa studija, prospektivna studija, terapija bola, analgezija

**Naučna oblast: Medicina**

**Uža naučna oblast: Farmakologija i toksikologija**

# **CORTICAL MODULATION OF ACUTE POST-THORACOTOMY PAIN WITH TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION**

## **Abstract**

**Background:** Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been used for treatment of various chronic pain conditions, and experience with use of tDCS for acute postoperative pain is limited to certain types of surgery (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, lumbar spine surgery, total knee arthroplasty, hallux valgus surgery). Thoracotomy is characterized with high pain intensity, and its complex origin of pain demands multimodal analgesia regimen. However, pharmacological agents have multiple side effects, and there is a place for investigation of novel nonpharmacological methods implementation in practice. Transcranial direct current stimulation is a noninvasive cortical stimulation technique with neuromodulation effects, altering cortical excitability through subthreshold modulation of neuronal resting membrane potentials by constant weak electrical current. It is safe, easy to perform and does not interfere with other medical equipment.

**Objective:** The primary objective of this clinical trial was to evaluate the effect of anodal tDCS combined with patient-controlled analgesia (PCA) morphine, on intravenous (IV) morphine consumption for analgesia after thoracotomy. The intervention group received treatment with anodal tDCS, whereas the control group received sham stimulation. We hypothesized that tDCS as adjuvant nonpharmacological technique will result in reduced postoperative morphine use (primary outcome) and lower postoperative pain intensity at rest, with movement and with cough (secondary outcome) in patients receiving IV morphine PCA for analgesia after thoracotomy. The study included patients diagnosed with lung cancer and planned for lobectomy or pneumonectomy through thoracotomy.

**Methods:** This is a single center, prospective, randomized, double blind, sham controlled clinical trial that enrolled adults undergoing thoracotomy for resection of primary lung carcinoma under general anesthesia. All patients received patient controlled (PCA) intravenous morphine and intercostal nerve blocks at the end of surgery. The intervention

group (a-tDCS, n=31) received treatment with anodal tDCS over the left primary motor cortex for 20 mins on five consecutive days, whereas, the control group (sham tDCS) received sham stimulation. Morphine consumption, number of analgesia demands, and pain intensity at rest, with movement and with cough were recorded at the following time intervals: immediately before intervention (T1), immediately after intervention (T2), then every one hour for four hours (T3-T6), then every six hours (T7-T31) for five days. Patient related outcomes were recorded on the first and fifth postoperative day.

**Results:** A total of 62 patients enrolled in the study, but tDCS was prematurely stopped in six patients. 55 patients (27 a-tDCS vs. 28 sham-tDCS) had three or more tDCS applications and were included in the final analysis. Cumulative morphine dose in the first 120 hours after surgery was lower by 31.25% in the tDCS group [77.00 (54.00-123.00) mg] compared to the sham group [112.00 (79.97-173.35) mg,  $p=0.043$ , Cohen's  $d=0.42$ ]. On postoperative day five, maximum VAS pain score with cough was lower in the tDCS group by 34.83% [29.00 (20.00-39.00) vs. 44.50 (30.00-61.75) mm,  $p=0.018$ ], and interference of pain with cough was 80.00% lower [10.00 (0.00-30.00) vs. 50.00 (0.00-70.00),  $p=0.013$ ].

**Conclusion:** In patients undergoing thoracotomy for lung cancer, three to five consecutive tDCS sessions significantly reduced cumulative postoperative morphine use, maximum VAS pain scores with cough and interference of postoperative pain with cough on postoperative day 5.

**Keywords:** Transcranial Direct Current Stimulation, Randomized Double blind study, Prospective Study, Pain Management, Acute Pain, Analgesia

**Science field: Medicine**



# SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Akutni postoperativni bol.....	1
1.1.1. Definicija bola i akutnog postoperativnog bola.....	1
1.1.2. Etiologija.....	1
1.1.3. Obrada bolnih nadražaja u centralnom nervnom sistemu.....	3
1.1.4. Nishodna centralna modulacija bola.....	7
1.1.5. Multisistemske odgovor na akutni bol.....	8
1.2. Akutni bol nakon torakotomije.....	10
1.2.1. Definicija bola nakon torakotomije.....	10
1.2.2. Mehanizam nastanka bola nakon torakotomije.....	10
1.2.3. Hirurške tehnike za resekciju pluća.....	13
1.2.3.1. Video-asistirana toraskopska hirurgija .....	14
1.2.3.2. Sternotomija.....	14
1.2.3.3. Torakotomija.....	15
1.2.3.3.1. Posterolateralna torakotomija.....	15
1.2.3.3.2. Mišićno-poštedna torakotomija.....	15
1.2.3.3.3. Anterolateralna torakotomija.....	16
1.2.3.3.4. Anteriorna torakotomija .....	16
1.2.3.3.5. Transverzalna sternotorakotomija .....	17
1.2.4. Komplikacije nakon otvorene grudne hirurgije.....	17
1.2.5. Karakteristike i intenzitet akutnog bola nakon torakotomije.....	18
1.2.6. Komplikacije neadekvatno lečenog akutnog bola nakon torakotomije.....	20
1.3 Terapija bola nakon torakotomije.....	21
1.3.1. Princip multimodalnosti.....	22
1.3.2. Farmakološka terapija akutnog bola nakon torakotomije.....	24
1.3.2.1. Regionalne tehnike.....	24
1.3.2.1.1. Epiduralna analgezija.....	24
1.3.2.1.2. Paravertebralna blokada.....	25

1.3.2.1.3.	Interkostalna blokada.....	26
1.3.2.1.4.	Ostale analgetske tehnike.....	31
1.3.2.2.	Sistemska terapija.....	31
1.3.2.2.1.	Opioidi.....	32
1.3.2.2.2.	Nesteroidni antiinflamatorni lekovi.....	40
1.3.2.2.3.	Koanalgetici.....	43
1.3.3.	Nefarmakološke metode.....	45
1.3.3.1.	Neuromodulatorne tehnike.....	45
1.3.3.2.	Transkranijalna stimulacija mozga jednosmernom strujom.....	47
1.3.3.2.1.	Definicija.....	47
1.3.3.2.2.	Protokoli transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom .....	51
1.3.3.2.3.	Lažna ( <i>sham</i> ) stimulacija.....	55
1.3.3.2.4.	Bezbednost i podnošenje transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom.....	57
1.3.3.2.5.	Primena transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom u terapiji bola.....	58
1.3.3.2.6.	Transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom i akutni postoperativni bol.....	60
<b>2.</b>	<b>Hipoteze i ciljevi istraživanja.....</b>	<b>65</b>
<b>3.</b>	<b>Materijal i metode .....</b>	<b>66</b>
3.1.	Ispitanici / pacijenti.....	66
3.2.	Protokol lečenja i anestezioloških procedura.....	67
3.2.1.	Preoperativna priprema.....	67
3.2.2.	Procedure anestezije.....	68
3.2.3.	Postoperativni tretman.....	69
3.3.	Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom.....	70
3.4.	Metode evaluacije analgetskog efekta.....	71

3.5. Tip studije.....	72
3.6. Plan ispitivanja.....	73
3.7. Postoperativne komplikacije.....	75
3.8. Statistička obrada podataka.....	77
<b>4. Rezultati.....</b>	<b>79</b>
4.1. Sociodemografske, antropometrijske i kliničke karakteristike pacijenata.....	79
4.2. Intraoperativni podaci.....	82
4.3. Postoperativne karakteristike.....	84
4.3.1. Primena transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom u postoperativnom periodu.....	84
4.3.2. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na postoperativnu potrošnju morfina.....	85
4.3.3. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na intenzitet postoperativnog bola.....	95
4.3.4. Postoperativne komplikacije.....	105
4.3.5. Postoperativne karakteristike pacijenata i uticaj bola na neposrednu postoperativnu aktivnost pacijenata.....	105
4.3.6. Nivo anksioznosti, raspoloženja i depresije kod pacijenata.....	109
<b>5. Diskusija.....</b>	<b>112</b>
5.1. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na postoperativnu potrošnju morfina.....	112
5.2. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na intenzitet postoperativnog bola.....	116
5.3. Uticaj bola na neposrednu postoperativnu aktivnost pacijenata.....	125
5.4. Analiza uticaja transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na nivo anksioznosti, raspoloženja i depresije.....	126
5.5. Uticaj pozicije i polariteta elektroda na efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom.....	129

5.6. Uticaj oblika i veličine elektroda na efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom.....	131
5.7. Uticaj trajanja transkranijalne stimulacije jednosmerne struje na efekat.....	132
<b>6. Zaključci.....</b>	<b>134</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>135</b>

## **1. Uvod**

### **1.1. Akutni postoperativni bol**

#### ***1.1.1. Definicija bola i akutnog postoperativnog bola***

Prema definiciji *IASP-International Association of Study od Pain*, bol predstavlja neprijatno senzorno ili emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u smislu takvog oštećenja (Cohen, Quintner, & van Rysewyk, 2018). Savremeno shvatanje bola kao biopsihosocijalnog fenomena, nametnulo je potrebu za revidiranjem definicije bola i predložena definicija glasi: “Bol je potresno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva sa senzornim, emocionalnim, kognitivnim i socijalnim komponentama” (prevod sa engleskog na srpski jezik D. Stamenković) (Williams & Craig, 2016). Bol je kompleksan fenomen, te je pored subjektivnog prijavljivanja od strane pacijenta, značajna i neverbalna komponenta, naročito kod pacijenata koji ne mogu da verbalizuju svoje tegobe.

Akutni postoperativni bol je oblik akutnog bola koji nastaje usled hirurške traume, koji je praćen inflamatornom reakcijom i započetim aferentnim neuronskim pražnjenjem, a posledica je funkcionalne i fiziološke reakcije tkiva na povredu nastalu hirurškim zahvatom. Akutni postoperativni bol je kombinacija senzornih, emocionalnih i psiholoških iskustava koja su precipitirana hirurškom traumom i udružena sa promenama u okviru imunološkog odgovora, autonomnog nervnog sistema, endokrino-metaboličkim i fiziološkim reakcijama (Gupta et al., 2010).

#### ***1.1.2. Etiologija***

Akutni bol nastaje povredom, tj. oštećenjem tkiva i karakteriše ga dobro definisan početak. Intenzitet akutnog postoperativnog bola zavisi od tipa oštećenog tkiva, ekstenzivnosti oštećenja i lokalizacije hirurškog zahvata na telu (Argoff, 2014). Uloga akutnog bola je zaštitna i traje kraće od 12 nedelja. Akutni postoperativni bol po svojoj prirodi je nociceptivni. Njegov intenzitet normalno se snižava sa proticanjem vremena od hirurškog zahvata u procesu zarastanja incizije (Chapman & Vierck, 2017). Nociceptivno

prenošenje bolnih impulsa odlikuje se linearnim odnosom između intenziteta bolne draži i odgovora na bol (Binshtok, 2011). Nociceptivni bol može biti visceralni, duboki somatski i superficijalni somatski bol. Nociceptivni bol karakteriše visoki prag nadražljivosti, trajanje odgovara u periodu neophodnom za zarastanje rana i dobro reagovanje na analgetike i antiinflamatorne lekove. Aktiviranje nociceptivnih puteva vodi ka doživljavanju bola koji može biti stimulisan ili modifikovan endogenim (povreda tkiva) i egzogenim (psihosocijalnim) faktorima (Sneddon,2018).

Akutni bol ima i inflamatornu komponentu, za čiji je nastanak odgovoran mehanizam periferne senzitivacije (Meacham, Shepherd, Mohapatra, & Harotounian, 2017). Neadekvatno lečenje akutnog bola može za posledicu imati nastanak hroničnog bola, za čiji je nastanak odgovoran mehanizam centralne senzitivacije (Brennan, 2011). Hirurški zahvat podrazumeva povredu tkiva koja pokreće promene u perifernom i centralnom nervnom sistemu.

Neurobiologija bola podrazumeva kompleksan odnos četiri komponente za percepciju nociceptivnog bola i to aferentnu nociceptivnu stimulaciju, transmisiju, obradu i modulaciju nociceptivnih signala od strane centralnog nervnog sistema (CNS) (Besson, 1999). Incizija i trakcija tkiva u toku hirurške intervencije dovode do aktivacije nociceptora koji predstavljaju periferne nervne završetke A $\delta$  i C vlakana (Koehler & Keenan, 2006; Borckardt et al., 2013). Brojni medijatori inflamatornog procesa kao što su histamin, peptidi (bradikinin), lipidi (prostaglandini), neurotransmiteri (serotonin), citokini i neutrofini (nervni faktor rasta) se oslobodaju iz povređenih tkiva (Brennan, 2011). Medijatori inflamatornog procesa redukuju prag nadražljivosti nociceptora i direktnog nadražaja nociceptora, aktiviraju nociceptore i započinju process periferne senzitivacije (Brennan, 2011). Kod akutnog postoperativnog bola, osim sniženja praga nadražaja perifernih receptora, skraćuje se period latencije u kome nema okidanja bolnih impulsa, te na taj način nastaje spontani bol, tj. bol bez očiglednog uzroka (alodinja) ili pojačan odgovor na bolni naražaj (hiperalgezija) (Raja & Dougherty, 2000; M. Tominaga, Numazaki, Lida, & T. Tominaga, 2003).

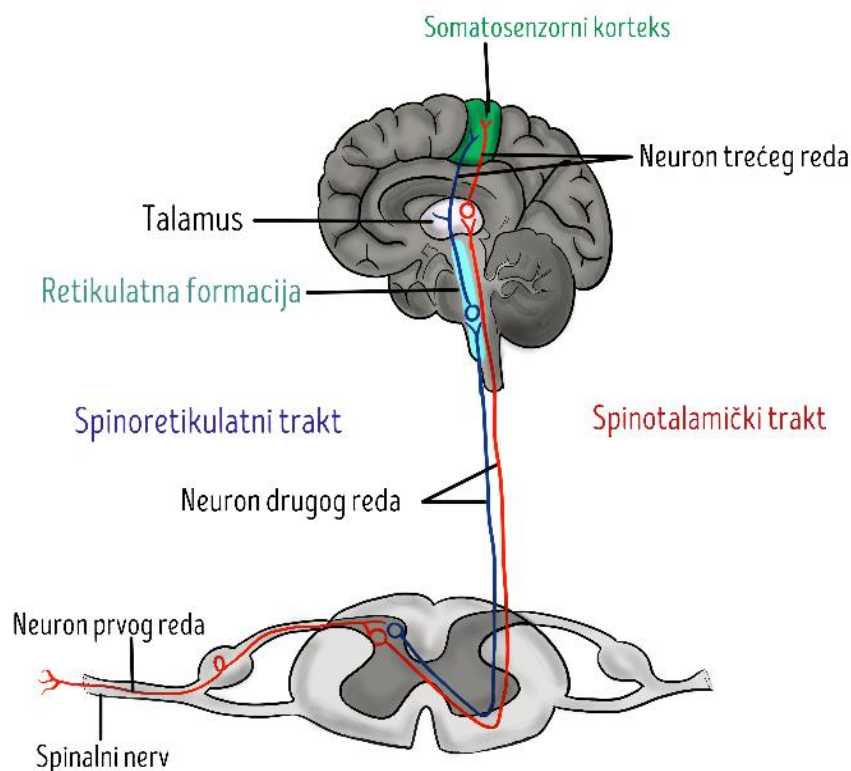
U fiziološkom smislu, bolni impulsi se prenose u vidu akcionih potencijala putem aferentnih A $\delta$  i C vlakana do kičmene moždine. Tela aferentnih neurona se nalaze u dorzalnim rogovima kičmene moždine. A $\delta$  vlakna su deblja i mijelizovana, završavaju se u laminama I i V kičmene moždine i odgovorna su za brzo prenošenje bolnih nadražaja,

što se manifestuje kao prvi, kratak i oštar bol (Al-Chaer, Kawasaki, & Pasricha, 2000). Tanka i nemijelizovana C vlakna završavaju se u lamini II dorzalnih rogovia kičmene moždine i odgovorna su za sporo prenošenje bolnih impulsa, što se manifestuje kao kasni, tup i pulsirajući bol (Fitzgerald, 2005). Dodatno, u sklopu periferne senzitivacije, u prenošenje bolnih impulsa se mogu uključiti  $A\alpha$  i  $A\beta$  vlakna, koja u prirodnim, fiziološkim reakcijama uobičajeno ne prenose bolne impulse (Mizimura, 1997).

### ***1.1.3. Obrada bolnih nadražaja u centralnom nervnom sistemu***

Bol predstavlja biopsihosocijalni fenomen i rezultat je povezanosti brojnih neuroanatomskih i neurohemijskih sistema, kognitivnih i afektivnih procesa. Nocicepcija je proces putem koga se informacija o aktuelnom ili potencijalnom oštećenju tkiva sa periferije nervnim putevima prenosi do mozga. Iako u većini slučajeva prenošenje nociceptivne informacije dovodi do percepcije bola, nocicepcija se, zapravo, može odvojiti od bolnog iskustva (Jellinger, 2004). Drugim rečima, nocicepcija može postojati i bez svesti o bolu, isto kao što i bol može postojati bez prisutnog bolnog stimulusa (Loeser & Melzack, 1999).

Percepcija bola se dešava kada je aktivacija nociceptora dovoljno snažna da aktivira  $A\delta$  vlakna, što dovodi do iskustva oštrog probadajućeg bola. Kako raste intenzitet stimulusa, uključuju se i C vlakna što se manifestuje kao pulsirajući, dubok bol koji prevazilazi po trajanju bolni nadražaj. Ove dve faze u percepciji bola su opisane nakon akutne povrede (Jellinger, 2004).

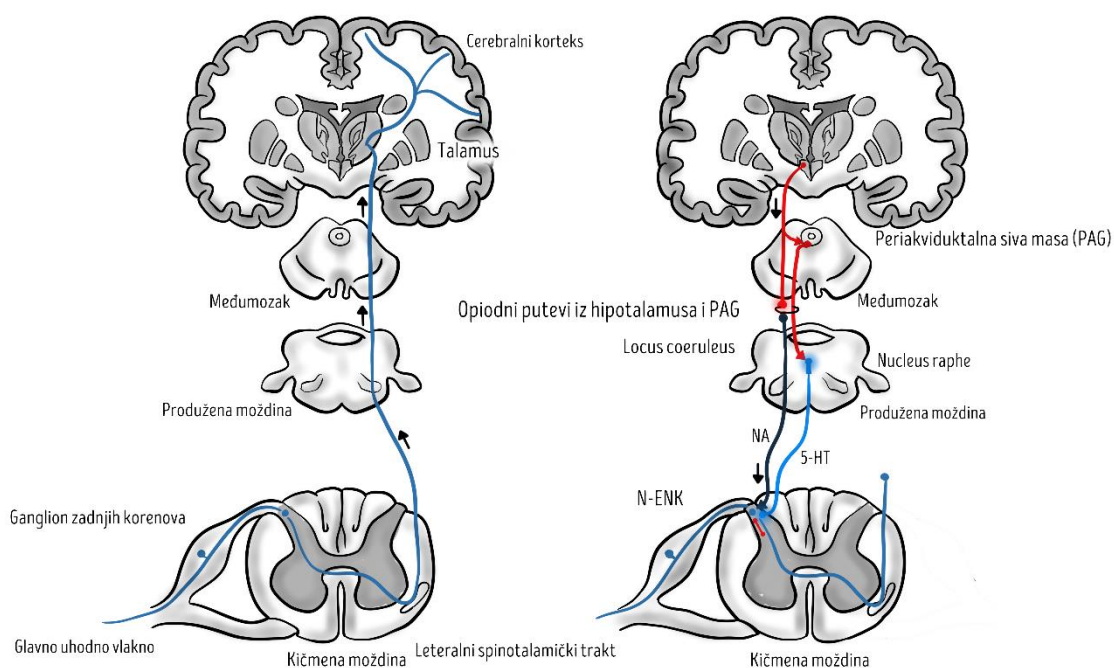


**Slika 1.** Obrada bolnog nadražaja. Modifikovano iz izvora: Das V. (2015). An introduction to pain pathways and pain "targets". *Progress in molecular biology and translational science*, 131, 1–30. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.01.003. Adaptacija I.Ilić.

Bolni impuls se prenosi putem aksona perifernih nerava, koji se završavaju na nivou zadnjih rogova kičmene moždine, a zatim preko kičmene moždine i spinothalamičkog trakta ide do talamusa (slika 1). Pored spinothalamičkog puta, značajnu ulogu imaju i spinoretikularni i spinomezencefalični put. Talamus služi kao "relejna stanica" pre upućivanja informacije prema moždanom korteksu. Nociceptivni putevi se završavaju u ventralnom postero-lateralnom i ventromedijalnom jedru talamusa (Sherman & Guillery, 1996). Iz ovih jedara, nociceptivna informacija se dalje prenosi u različite kortikalne i subkortikalne strukture, uključujući amigdalnu, hipotalamus, periakveduktnu sivu masu, bazalne ganglije i regije moždanog korteksa. Kada su nociceptori nadraženi bolnim nadražajem, najupečatljivije se aktiviraju insula i prednji cingulatni korteks i aktivacija ovih regiona mozga je udružena sa subjektivnim osećajem bola (Tracey & Mantyh, 2007). Integrisane talamokortikalne i kortikolimbicke strukture, koje se zajedno nazivaju



“matriks bola” (*pain matrix*), obrađuju ulazne i izlazne signale poreklom iz somatosenzornog korteksa što sve zajedno utiče na nocicepciju i dovodi do konačne percepcije bola (Melzack, 1999). Proces obrade perceptualnog bola uključuje spinothalamički put, lateralni talamus, somatosenzornu regiju i posteriornu insulu (slika 2) (Madden & Moseley, 2016). Nastanak afektivne komponente bola povezan je sa anteriornom insulom, cingularnim delom korteksa i prefrontalnim područjem. Subkortikalni regioni su odgovorni za vegetativne i neuroendokrine efekte bola. Ova mreža je dinamična i podleže neuroplasticitetu kada bol traje duže, što je zapravo maladaptacija koja dovodi do nastanka hroničnog bola (Thompson & Neugebauer, 2017).

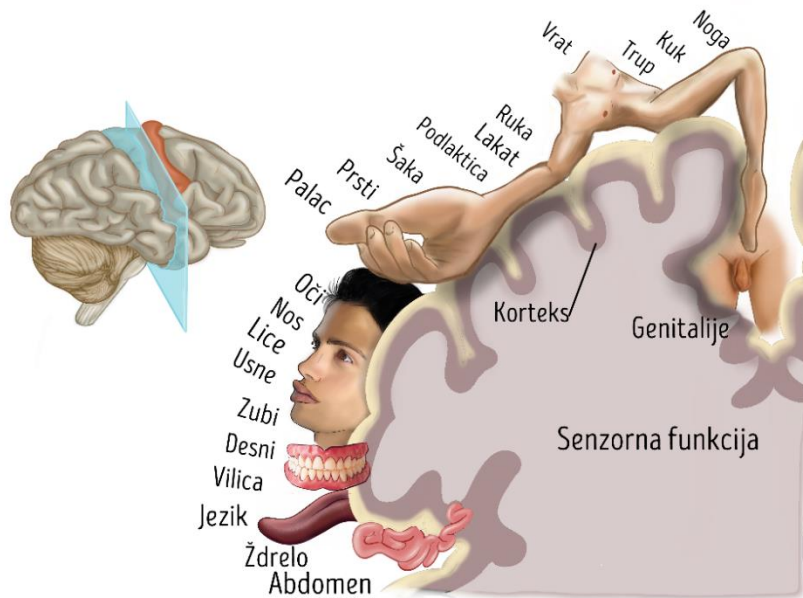


**Slika 2.** Prikaz prenošenja bolnih signala. 5HT-serotonin 5-hydroxytryptamine; NA-norepinefrin; N-ENK-neuroni koji sadrže enkefalin. Modifikovano iz izvora: Markman, J. (2015). Pain Pathophysiology and Management. Clinical Gate. Retrieved from: <https://clinicalgate.com/pain-pathophysiology-and-management/>. Adaptacija I.Ilić.

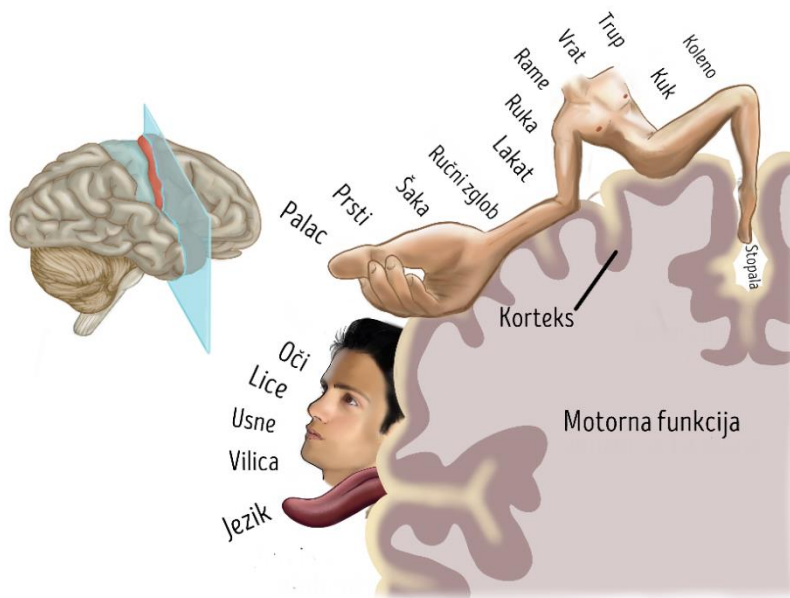
Senzorne informacije koje potiču iz različitih delova tela i dolaze iz talamusa “mapirane” su na senzornom korteksu u formi senzornog *homunculus*-a sa stopalom na vrhu i glavom u donjem delu u primarnom senzornom korteksu koji je lociran u *gyrus*-u

*postcentralis*-u (slika 3A). Motorni *homunculus* je mapa signala koji dolazi motornim sistemom iz različitih delova tela preko premotorne regije frontalnog lobusa u primarni motorni korteks lociran u *gyrus*-u *precentralis*-u (slika 3B).

A



B



**Slika 3.** Prikaz senzornog *homunculus*-a (A) i motornog *homunculus*-a (B).

Modifikovano na osnovu izvora Penfield, W., & Rasmussen, T. (1952). *The Cerebral Cortex of Man*. New York (NY): Macmillan Co. Adaptacija I.Ilić.

Svi nociceptori, kada su aktivirani putem mehaničkih, termičkih ili hemijskih nadražaja, prenose impuls putem ekscitatornog neurotransmitera glutamata (Petrenko, Yamakura, Baba, & Shinoji, 2003). Neurogena inflamacija je proces putem koga aktivni nociceptori oslobađaju neurotransmitere iz perifernih nervnih završetaka koji izazivaju vazodilataciju, ekstravazaciju proteina i tečnosti u ekstracelularni prostor u blizini nociceptora i stimulišu ćelije imunološkog sistema (Barnes, 1996). Neurohemijske promene u neposrednoj blizini nociceptora, dodatno aktiviraju A $\delta$  i C vlakna i dovode do periferne senzitivacije (Besson, 1999).

Prenošenje nociceptivnog signala duž spinothalamičkog trakta dovodi do pojačanog oslobađanja norepinefrina iz jedara *locus coeruleus*-a prema talamusu što dalje dovodi do odašiljanja nociceptivne informacije prema moždanom korteksu, hipotalamusu i hipokampusu (Yaksh, 1985). Na taj način norepinefrin modulira nociceptivnu informaciju koja se dalje prenosi u kortikalne i subkortikalne strukture. Opioidni receptori perifernog i centralnog nervnog sistema smešteni u zadnjim rogovima kičmene moždine i periakveduktnoj sivoj masi mozga, dovode do inhibicije obrade bolnog signala i analgezije kada su stimulirani opioidima ili endogenim opioidima kao što su enkefalin, endorfin ili dinorfin (Yaksh, 1987). Sekretijom endogenih opioda uglavnom upravlja sistem nishodne modulacije bola (Basbaum & Fields, 1984).

#### ***1.1.4. Nishodna centralna modulacija bola***

Mozak aktivno reguliše prenos senzornih signala uzimajući u obzir i uticaj nishodnih projekcija poreklom iz moždanog stabla na zadnje robove kičmene moždine (Heinricher, Tavares, Leith & Lumb, 2009). Teorija o bolu poznata kao “kontrola kapijom” (*Gate Control*), pretpostavlja da *substantia gelatinosa* zadnjih rogova kičmene moždine kontroliše percepciju bola putem integracije ushodnih signala iz perifernog nervnog sistema i nishodnih koji stižu descendntnim putevima iz mozga (Melzack, Wall, & Ty, 1982). Sistem nishodne modulacije bola se sastoji od kortikalnih, subkortikalnih i struktura moždanog stabla, kao što su prefrontalni korteks, prednji cingularni korteks, insula, amigdala, hipotalamus, periakveduktna siva masa, rostralna ventromedijalna medula i dorzolateralni pons/tegmentum (Tracey & Mantyh, 2007).

Nishodna modulacija bola ima i anti- i pro-nociceptivni efekat. Uočeno je da direktna stimulacija periakveduktne sive mase ima direktan analgetski efekat kod pacijenata podvrgnutih velikim hirurškim zahvatima (Reynolds, 1969). Moždano stablo olakšava nocicepciju; projekcije periakveduktne sive mase na rostralnu ventromedijalnu medulu, pojačavaju spinalnu transmisiju nociceptivne informacije (Carlson, Maire, Martenson, & Heinricher, 2007). Smatra se da je centralna modulacija bola kroz humanu evoluciju održana zbog njenog potencijalnog adaptivnog efekta u pogledu opstanka vrste (Bingel & Tracey, 2008).

#### ***1.1.5. Multisistemski odgovor na akutni bol***

Odgovor organizma na akutni bol je kompleksan i dovodi do multisistemskih promena (tabela 1) (Crofford, 2015). Neadekvatna terapija akutnog postoperativnog bola utiče negativno na funkciju organskih sistema što se može manifestovati komplikacijama koje mogu biti: kardiovaskularne, respiratorne, gastrointestinalne, urogenitalne, muskuloskeletne, koagulacione, endokrine, psihološke i imunološke, otežana i odložena mobilizacija pacijenata, nelagodnost i nezadovoljstvo pacijenta (tabela 1). Sve ovo rezultuje značajnim ekonomskim opterećenjem porodice pacijenta i društva u celini zbog otežanog oporavka pacijenta i produžene hospitalizacije (Diby, Romand, Frick, Heidegger, & Walder, 2008).

Ponovljeni bolni nadražaj prilikom akutne povrede tkiva u toku hirurškog zahvata dovodi do fenomena “vihora” (*wind-up phenomenon*), kao komponente centralne senzitivacije koji vremenski prevazilazi provokativni nadražaj (Woolf, 1996; Raja & Dougherty, 2000). Precipitira se oslobađanje neurotransmitera na nivou kičmene moždine, što čini da se impulsi koji stižu A $\alpha$  i A $\beta$  vlaknima interpretiraju kao bolni nadražaji. Povećava se receptivno polje u području primarne incizije tj. unilateralni *input* koji izaziva hiperalgeziju. Glavni ekscitatorni neurotransmiteri su glutamat i aspartat, a bolni nadražaj aktivira glutamatne receptore *N-metil-d-aspartatnog* (NMDA) tipa (Thompson & Neugebauer, 2017).

**Tabela 1.** Patofiziološke posledice bola

<b>Organski sistem</b>	<b>Patofiziološke promene unutar organskog sistema</b>
<b>Kardiovaskularni sistem</b>	Tahikardija, hipertenzija, povećana sistemska vaskularna rezistencija, povećan srčani rad, povećana potrošnja kiseonika, koronarna vazokonstrikcija, povišen rizik nastanka ishemije miokarda
<b>Respiratorni sistem</b>	Refleksna spinalna inhibicija freničnog nerva, snižen vitalni kapacitet pluća (VC), snižen funkcionalni rezidualni kapacitet pluća (FRC), poremećen ventilaciono-perfuzioni odnos, smanjena snaga kašlja, nemogućnost adekvatnog eliminisanja sekreta iz disajnih puteva, hipoksija, hiperkapnija, atelektaza
<b>Gastrointestinalni sistem</b>	Refleksna inhibicija gastrointestinalnog motiliteta, muka, povraćanje, paralitički ileus
<b>Urogenitalni sistem</b>	Retencija natrijuma i vode, oligurija, urinarna retencija
<b>Muskuloskeletni sistem</b>	Skeletno-mišićni bol, smanjena pokretljivost, smanjena mišićna snaga, gubitak mišićne mase
<b>Koagulacioni sistem</b>	Pojačana agregacija trombocita i hiperkoagulabilnost, smanjeno oslobađanje antitrombina III, povećano oslobađanje faktora VIII i von Willebrandovog faktora, inhibicija fibrinolize putem pojačanog oslobađanja inhibitora aktivacije plazminogena, venska staza, duboka venska tromboza, tromboembolija, odložena mobilizacija (Bredbacka, Blombäck, Hägnevik, Irestedt, & Raabe, 1986)
<b>Endokrini sistem</b>	Vagalna inhibicija, aktivacija hipotalamus-pituitarne-adrenokortikalne osovine i simpatičkog sistema, povećana adrenergička aktivnost, oslobađanje hormona stresa tzv. kataboličkih hormona (noradrenalin, adrenalin, kortizol, glukagon, antidiuretičkog hormon, tromboksan A <sub>2</sub> ), ubrzani metabolizam, povećana potrošnja kiseonika, sniženo izlučivanje anaboličkih hormona (insulin), pojačana insulinska rezistencija (Ledowski, Reimer, Chavez, Kapoor & Wenk, 2012).
<b>Centralni nervni sistem</b>	Anksioznost, strah, pospanost, malaksalost, kognitivni deficit, poremećaj sna (Peters, Vlaeyen, & Weber, 2005)
<b>Imunološki sistem</b>	Imunosupresija, oslobađanje proinflamatornih citokina, azot –monoksida, derivata arahidonske kiseline, proliferacija limfocita, neutrofila, leukocita aktivacija neutrofila i makrofaga sa oslobađanjem TNF, otežano zarastanje rana, sklonost infekcijama (Cao, Li, Wang, & Zhu, 2018).

## **1.2. Akutni bol nakon torakotomije**

### ***1.2.1. Definicija bola nakon torakotomije***

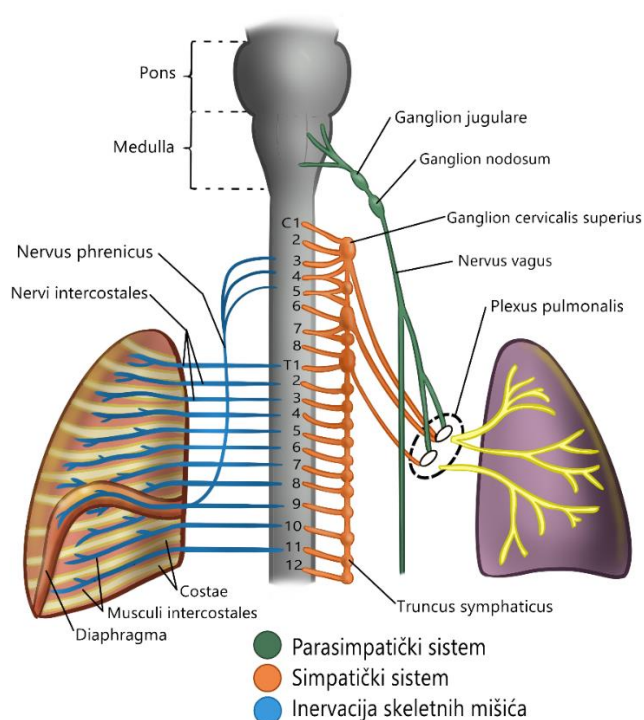
Torakotomiju prati akutni postoperativni bol umerenog i visokog intenziteta koji može trajati i do mesec dana nakon intervencije (Koehler & Keenan, 2006; Ochroch et al., 2002). Neadekvatna terapija akutnog posttorakotomijskog bola sprečava adekvatnu dubinu disanja, snagu kašlja i iskašljavanja sekreta, otežava izvođenje respiratorne terapije i praćena je višom incidencom nastanka postoperativnih komplikacija, dominantno respiratornih, dodatno otežava ranu mobilizaciju, produžava trajanje hospitalizacije i snižava stepen komfora i zadovoljstva pacijenta (Cook & Riley, 1997). Dodatno, visok intenzitet akutnog postoperativnog bola direktno je povezan sa pojavom hroničnog bola nakon torakotomije (Wylde et al., 2017).

### ***1.2.2. Mehanizam nastanka bola nakon torakotomije***

Bol nakon torakotomije po mehanizmu nastanka može biti nociceptivni i neuropatski, kao posledica aferentnih impulsa iz somatskih i visceralnih organa. Dodatne komponente su inflamatorni i prenešeni bol. Nociceptivni somatski aferentni impulsi se prenose putem interkostalnih nerava nakon incizije kože, retrakcije rebara, odvajanja mišića, povrede parijetalne pleure i plasiranja drenova (Springer et al., 2017). Dodatno može doći do frakture rebara, kosto-hondralnih zglobova i ligamenata (Niraj et al., 2017). Parijetalna pleura je kontinuirano iritirana prisustvom sutura, torakalnih drenova i krvi (Bendixen, Jørgensen, Kronborg, Andersen, & Licht, 2016). Nociceptivni visceralni aferentni impulsi se prenose putem freničkog i vagusnog nerva nakon povrede bronha, visceralne pleure i perikarda (tabela 2) (Wildgaard, Ravn, & Kehlet, 2009).

**Tabela 2.** Nervi koji učestvuju u prenošenju bolnih signala koji nastaju kao posledica povrede određenih anatomskih struktura ili stranih tela u toku i nakon torakotomije.

Uzrok bola nakon torakotomije	Aferentni senzorni nervi
Rebra	Nn intercostales 4-6
Medijastinalna pleura	N.vagus
Dijafragmalna pleura	N.phrenicus
Ipsilateralno rame	N.phrenicus, Plexus brachialis
Torakalni dren	Nn intercostales 5-8



**Slika 4.** Prikaz inervacije anatomskih struktura koji trpe oštećenje u toku torakotomije i hirurgije plućnog parenhima. Modifikovano iz izvora: Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2009). *Berne & Levy physiology*. New York (NY): Mosby. Adaptacija I.Ilić.

Inflamatorni medijatori (prostaglandini, bradikinin, histamin, kalijum) nastali oslobađanjem iz tkiva zahvaćenih torakotomijom, direktno aktiviraju nociceptore tj. povećavaju njihovu aktivnost i snižavaju prag nadražljivosti. Ovako nastala primarna senzitivizacija je odgovorna za bol visokog intenziteta prilikom kašlja i pokreta nakon torakotomije (Kehlet, Jensen, & Woolf, 2006).

Kontinuirana nociceptivna stimulacija u neposrednom postoperativnom periodu dovodi do hiperekscitabilnosti zadnjih neurona kičmene moždine i viših centara putem aktivacije *N-metil-d-aspartatnih* (NMDA) receptora, uz oslobađanje supstance P, kalcitonin gen-vezanog peptida i glutamata, što sve dovodi do centralne senzitivacije (Iyengar, Ossipov, & Johnson, 2017). Neuropatski bol koji nastaje nakon povrede interkostalnih nerava rezultuje senzornim poremećajem (osećaja pritiska, temperature i dodira) i hipersenzitivnošću (dizestezija, alodinja, hiperalgezija, hiperpatija) (Meacham et al., 2017). Neuropatski bol se pojavljuje nakon torakotomije duž torakotomijske incizije i može progredirati u hronični bol nakon torakotomije (Searle, M.Simpson, K. Simpson, Milton, & Bennet, 2009). Najnovija definicija hroničnog postoperativnog bola prema *IASP-ovoj* klasifikaciji hroničnog bola u okviru 11 Međunarodne klasifikacije bolesti (*International Classification of Diseases (ICD-11)*) podrazumeva vremenski period od tri meseca koja su protekla od operacije, iako autori napominju da se aspekti hroniciteta mogu primetiti i ranije (Schug et al., 2019).

Prenešeni bol koji se manifestuje kao bol u predelu ipsilateralnog ramena se viđa nakon torakotomije kao posledica prenošenja impulsa putem *n.phrenicus-a* (Danelli et al., 2007). *N.phrenicus* potiče od C3 do C5 korenova kičmene moždine, tako da torakalna epiduralna analgezija nema efekta (slika 4) (Scawn, Pennefather, Soorae, Wang, & Russell, 2001). Redukcija bola u ramenu se može postići primenom infiltracije lokalnog anestetika na nivou perikardnog masnog jastučeta čime se blokira *n.phrenicus* (Rao, 2018). Dodatno, *n.phrenicus* prenosi bol usled resekcije glavnog bronha ili iritacije putem drenova koji su postavljeni u predelu vrha hemitoraksa (MacDougall, 2008).

Bol visokog intenziteta nakon torakotomije se objašnjava višestrukom incizijom mišićnih slojeva, retrakcijom, resekcijom ili frakturom rebara, dislokacijom vertebralnih zglobova, povredom interkostalnih nerava ili iritacijom pleure torakalnim drenovima (Gottschalk, Cohen, Yang, & Ochroch, 2006). U toku izvođenja procedure po tipu torakotomije dolazi do pritiska i trakcije interkostalnih nerava, naročito na kaudalnoj strani rebara, gde su prilično eksponirani (Wildgaard et al., 2009). Opisani su slučajevi potpunog oštećenja interkostalnog nerva kao i ušivanje duž linije suture u toku zatvaranja grudnog koša (Bottiger, Esper, & Stafford-Smith, 2014). Dodatno, moguće su mehaničke povrede interkostalnog nerva tokom resekcije rebara i kompresija putem retraktora (Koryllos & Stoelben, 2016). Slučajne frakture rebara mogu oštetiti interkostalne nerve



ili nervi mogu ostati zarobljeni u toku procesa zarastanja rebara. Opisane povrede interkostalnih nerava dovode do neuropatske simptomatologije (Katz, Jackson, Kavanagh, & Sandler, 1996). Osećaj bola na delovanje bezbolnog stimulusa (alodinija) ili prenaplašen odgovor na bolni stimulus (hiperalgezija), smatraju se dijagnostičkim kriterijumom za povredu nerva (Jensen & Finnerup, 2014). Ovi simptomi se javljaju duž polja distribucije i inervacije interkostalnih nerava i najčešća su karakteristika bola nakon torakotomije (Kampe et al., 2017).

Torakotomija za resekciju pluća obično podrazumeva inciziju kože u petom međurebarnom prostoru, varijabilan stepen resekcije mišića i resekciju ili odvajanje rebara (Merchant & Onuga, 2018). Posterolateralna torakotomija se obično proteže na oko šest dermatoma i započinje u trećem torakalnom dermatomu posteriorno protežući se do sedmog ili osmog torakalnog dermatoma anteriorno (Jiwani et al., 2019). Mišići grudnog koša koje su podvrgnuti resekciji su *latissimus dorsi*, *serratus anterior*, *pectoralis major* i interkostalni mišići (Joshi et al., 2008).

### **1.2.3. Hirurške tehnike za resekciju pluća**

U praksi se koristi nekoliko različitih torakotomijskih pristupa u zavisnosti od patologije, otvorena torakotomija, transverzalna torakotomija, sternotomija i video asistirana torakoskopska hirurgija (*video assisted thoracoscopic surgery (VATS)*). *Clamshell* torakotomija se koristi za bilateralne procedure kao što su transplantacija pluća i resekcija obostranih plućnih metastaza (Farooqui, Cunningham, Morse, & Nzewi, 2019). Ograničena (mišićno-poštedna) torakotomija se razvila u cilju smanjenja traume grudnog koša. Kod ove tehnike, mišići se odvajaju duž vlakana i retrahuju (Bernstein, Zhuge, Blackmon, & Marco, 2018). Iako se najčešće primenjuje u kardiohirurgiji, medijalna sternotomija se koristi i za hirurgiju prednjeg medijastinuma. U pogledu intenziteta postoperativnog bola, nijedan tip torakotomije nema prednosti, pojedine studije smatraju da mišićno poštedne procedure redukuju incidencu hroničnog bola nakon torakotomije (Ochroch et al., 2005).

### ***1.2.3.1. Video-asistirana torakoskopska hirurgija***

Video-asistirana torakoskopska hirurgija ujedno obuhvata torakoskopiju i inciziju kože (Case, 2016). Dodatna incizija je dugačka između 5 cm i 8 cm i vrši se bez retrakcije rebara. Hibridni pristup omogućava da se regija od interesa direktno vizualizuje, palpira, pomera ili resecira, primenu standardnih instrumenata za disekciju i zatvaranje krvnih sudova, adekvatnu veličinu incizije za izvlačenje reseciranih uzoraka. Sa povećanjem dužine dodatne incizije, hirurg ulazi u zonu prelaska od video-asistirane torakoskopske hirurgije do male torakotomije (Puri et al., 2015). Teoretski, to se dešava onda kada se upotrebi retraktor rebara.

Kod video-asistirane torakoskopske hirurgije opseg hirurškog reza je manji, tako da je očekivano da i intenzitet postoperativnog bola bude niži, što se može uočiti u studijama pojedinih hirurških centara (Kwon et al., 2017). Međutim većina studija ukazuje da je intenzitet bola na dan operacije isti kao i kod otvorene hirurgije, ali da intenzitet postoperativnog bola kod video-asistirane torakoskopske hirurgije značajno opada nakon prvog postoperativnog dana (Bayman, Parekh, Keech, Selte, & Brennan, 2017; Tsubokawa, Harada, Takenaka, Misumi & Yamashita, 2015). Interesantno je da publikovani rezultati ukazuju da je incidenca hroničnog postoperativnog bola ista kao nakon torakotomije (Handy et al., 2010; Maguire, Ravenscroft, Beggs, & Duffy, 2006; Byman et al., 2017). Faktori koji mogu uticati na intenzitet postoperativnog bola nakon video-asistirane torakoskopske hirurgije su individualne karakteristike pacijenta, operativni pristup, dužina trajanja hirurškog zahvata i prisustvo torakalnog drena (Murata, Mizota, & Fukuda, 2015).

### ***1.2.3.2. Sternotomija***

Sternotomijska incizija se već decenijama smatra najbolji hirurškim pristupom perikardu, srcu i velikim krvnim sudovima (Fedak, 2018). Klasična sternotomijska incizija je optimalna za većinu operacija na srcu, kao i za operacije na timusu i intratorakalnoj traheji (Reser, Caliskan, Tolboom, Guidotti, & Maisano, 2015). Zbog izvođenja u predelu središnje linije, postoperativni bol kod sternotomije je manji nego kod standardnih torakotomijskih incizija (Huang & Sakata, 2016). Negativna strana ovog

pristupa u rutinskoj praksi je mogućnost nesrastanja sternuma, što je obično udruženo sa postoperativnom infekcijom. U tom smislu, radi smanjenja “invazivnosti” sternotomije, razvijeno je nekoliko varijanti parcijalnih torakotomijskih pristupa, sa manjim kožnim incizijama. Ovi pristupi doprinose poboljšanju estetskog efekta, očuvanju sternuma i snižavaju verovatnoću nastanka infekcije. Široko ili nestručno odvajanje sternuma može dovesti do njegove frakture, kao i pritiska na interkostalne zglobove, pa i njihovog odvajanja (Losanoff, Richman, & Jones, 2002), što prouzrokuje povišen intenzitet postoperativnog bola (Cook & Riley, 1997).

### ***1.2.3.3. Torakotomija***

#### ***1.2.3.3.1. Posterolateralna torakotomija***

Posterolateralna torakotomija je decenijama bila zlatni standard za većinu torakalnih procedura. Ovaj oblik incizije podrazumeva maksimalnu izloženost torakalnih struktura, a naročito je koristan kod reoperacija i kompleksnih procedura (Athanassiadi, Kakaris, Theakos, & Skottis, 2007). Danas se ređe primenjuje zbog visokog stepena postoperativnog bola i sa njim udruženih funkcionalnih poremećaja (Rong et al., 2018). Međutim, postoje i neki dokazi da unutrašnja fiksacija razdvojenih rebara snižava intenzitet postoperativnog bola (Iwasaki, Hamatake, & Shirakusa, 2004).

#### ***1.2.3.3.2. Mišićno-poštedna torakotomija***

Kod mišićno-poštedne torakotomije, izloženost torakalnih struktura je donekle ograničena. Vreme koje je utrošeno za intratorakalni deo operacije najčešće biva kompenzovano brzinom otvaranja i zatvaranja. Prednosti su estetske i očuvana funkcija mišića ramena i očuvan *m.latissimus dorsi* (Bethencourt & Holmes, 1988). Danas se koristi nekoliko mišićno-poštednih tehnika (Akçali, Demir, & Tezcan, 2003). U široj upotrebi je aksilarna mišićno-poštedna incizija sa kozmetičkim prednostima. Iako je kod primene ovih incizija inicijalno prijavljen niži intenzitet postoperativnog bola, većina studija nije pokazala snižavanje intenziteta postoperativnog bola (Ochroch et al., 2005).

Prema nekim studijama mišićno-poštedna torakotomija snižava verovatnoću nastanka hroničnog postoperativnog bola (Celitken et al., 2014). Međutim, kod ovog oblika torakotomije, često je neophodna široka retrakcija rebara da bi se kompenzovalo usko operativno polje (Ochroch et al., 2005). Široka retrakcija povećava verovatnoću frakture rebara, istezanja posteriornih kostovertebralnih zglobova, oštećenja interkostalnih nerava, što doprinosi posttorakotomijskom bolu (Khan, McManus, McCraith, & McGuigan, 2000).

#### ***1.2.3.3.3. Anterolateralna torakotomija***

Anterolateralna torakotomija je za većinu hirurga metoda izbora. Potencijalne prednosti su bolji pristup prednjem hilusu i širi prostor za manipulisanje (Bleiziffer et al., 2004). Takođe, pacijent se ne postavlja u lateralni položaj što je značajno za pacijente sa penetrantnom povredom grudnog koša (Karmy-Jones et al., 2004). Postavljanje pacijenta u lateralni dekubitalni položaj zahteva vreme, potencijalno ugrožava kardiovaskularnu stabilnost i smanjuje ekspoziciju suprotnog hemitoraksa. Kod ovog tipa torakotomije, komplikacije poput ograničenog pokreta u ramenu, asimetrije dojki i skolioze, veoma su retke (Däbritz, Sachweh, Walter, & Messmer, 1999). Potencijalne mane su slaba vizualizacija zadnjeg medijastinuma, neadekvatan pristup apeksu i hemitoraksu i nemogućnost pristupa posteriornom delu rebara, ukoliko je neophodna resekcija zida grudnog koša.

#### ***1.2.3.3.4. Anteriorna torakotomija***

Anteriorna incizija se koristi za neke kardiohirurške procedure i procedure u prednjem medijastinumu. Dostupnost pluća za ovu hiruršku tehniku je međutim ograničena, pogotovo na levoj strani, zbog srca. Uz ovaj tip incizije često se vrši resekcija rebara da bi se olakšao hirurški pristup (Nomori, Horio, Suemasu, Tezuka, & Suzuki, 1999). Postoperativni bol zavisi od opsežnosti resekcije, ali je uglavnom sličan kao kod posterolateralne resekcije (Grosen, Laue Petersen, Pfeiffer-Jensen, Hoejsgaard, & Pilegaard, 2013). Kod ovog oblika incizije naročito je efikasna interkostalna blokada, jer incizijom nije obuhvaćen nijedan deo grudnog koša koji je inervisan zadnjom kutanom

granom interkostalnog živca koja polazi iz dorzalnih grana spinalnih nerava i ne inerviša deo grudnog koša koji je obuhvaćen prednjom incizijom (Baxter & Fitzgerald, 2019).

#### ***1.2.3.3.5. Transverzalna sternotorakotomija***

Transverzalna sternotorakotomija koja se zbog svog oblika nalik puževoj kućici naziva i “*clamshell*”. Ovaj tip incizije pruža odličnu eksponiranost šupljine grudnog koša i medijastinuma i u prošlosti se koristio za operacije na srcu. Danas se primenjuje u određenim indikacijama kao što su: ekscizija velikih medijastinalnih masa, transplantacija pluća i ekscizija bilateralnih plućnih metastaza (Voiglio et al., 2014; Rudolph, Schneider & Popp, 2017). Jedan od nepoželjnih pratilaca ovog tipa torakotomije je postoperativni bol visokog intenziteta (Marczin et al., 2016).

#### ***1.2.4. Komplikacije nakon otvorene grudne hirurgije***

Postoperativne komplikacije u grudnoj hirurgiji se najčešće klasifikuju kao postoperativna hemoragija, kardiovaskularne, respiratorne i infektivne komplikacije i povrede okolnih struktura (tabela 3).

**Tabela 3.** Komplikacije nakon torakotomije.

<b>Vrsta komplikacije</b>	<b>Tip</b>	<b>Učestalost</b>
<b>Postoperativna hemoragija</b>	Različite etiologije	0,1-3% (Sirbu et al., 1999)
<b>Kardiovaskularne komplikacije</b>	Aritmija	30-40% (Amar, Zhang & Roistacher, 2002)
	Ishemija miokarda	3,8% (vonKnorring, Lepántalo, Lindgren, & Lindfors, 1992)
	Desno-levi šant, (perzistentni foramen ovale)	(Bakris, Siddiqi, Fraser, & Mehta, 1997)
	Hernijacija srca	Retka (Gadhinglajkar, Siddappa, Sreedhar, & Madathipat, 2010)
	Srčana insuficijencija	Retka (Pedoto & Amar, 2009)
<b>Respiratorne komplikacije</b>	Edem pluća	5-14% (Kang, Kim, Cha, & Jeong, 2019)
	Postpneumonektomijski sindrom	1 na 640 slučajeva (Jansen et al., 1992)
	Lobarna torzija i gangrena	0,089-0,2% (Chen, Zheng, Duan, & Hu, 2009)
	Hilotoraks	0,7-2% (Tabu et al., 2011)
	<i>Air-leak</i> (oslobađanje vazduha iz parenhima ili bronhijalne fistule)	Nepoznata (Okereke, Murthy, Alster, Blackstone, & Rice, 2005)
<b>Povrede okolnih struktura</b>	Povreda <i>n.phrenicusa</i>	Nepoznata (Benzo, Kelley, Recchi, Hofman, & Scieurba, 2007)
	Povreda <i>n. laryngeus recurrens-a</i>	Nepoznata (Benzo, 2007)
<b>Infektivne komplikacije</b>	Infekcija rane, empijem pleure, nozokomijalna pneumonija	5-24,4% (Radu et al., 2007)

### ***1.2.5. Karakteristike i intenzitet akutnog bola nakon torakotomije***

Neadekvatno lečen akutni bol nakon torakotomije spada u akutni postoperativni bol visokog intenziteta (Brennan, 2011). Po svojim karakteristikama najčešće je oštar, lancinantan, ali može biti tup ili pulsirajući. Po intenzitetu, na vizuelno-analognoj skali (VAS), dostiže intenzitet od 70 do 100 mm (na skali od 0 do 100 mm) (Ochroch & Gottschalk, 2005). Jedna od njegovih osobina je dinamičnost, tj. menja se u zavisnosti od disanja, kašlja i pokreta (Gottschalk et al., 2006). Akutni bol nakon torakotomije nastaje

zbog incizije kože, oštećenja rebara, povrede interkostalnih nerava, zbog incizije plućnog parenhima ili pleure, kao i zbog prisustva drenova (tabela 4).

**Tabela 4.** Komponente akutnog bola nakon torakotomije.

<b>Tip bola</b>	<b>Poreklo i karakteristike bola</b>
<b>Nociceptivni bol</b>	Zid grudnog koša, dijafragmalna pleura, pluća, medijastinum i medijastinalna pleura, putem interkostalnih nerava, freničnog i <i>n.vagus</i> -a
<b>Somatski bol</b>	Miofascijalne strukture (mišići, kosti, tetive, ligamenti)
<b>Prenešeni bol</b>	Ipsilateralni bol u ramenu usled povrede freničnog nerva
<b>Inflamatorni bol</b>	Prateća je komponenta nociceptivnog bola i nastaje mehanizmom periferne senzitivacije, najčešće nastaje usled prisustva drenova i tečnosti u pleuri
<b>Neuropatski bol</b>	Nastaje u kasnijoj fazi, mehanizmom centralne senzitivacije. Odlikuje se trnjenjem, žarenjem, pečenjem, hiperalgezijom, alodinjijom u području inervacije oštećenih nerava

U akutnom bolu nakon torakotomije postoji nociceptivna, inflamatorna, neuropatska i komponenta prenešenog bola. Nociceptivni bol iz grudnog koša i pleure se prenosi putem interkostalnih nerava, bol iz dijafragmalne pleure putem freničkog nerva, dok *n.vagus* prenosi bol iz pluća, medijastinuma i medijastinalne pleure (Khelemsky & Noto, 2012). Smatra se da su za ipsilateralni bol ramena odgovorni aferentni impulsi koje prenosi frenički nerv (tabela 3). Ovaj tip bola se može javiti pored torakalne i supraskapularne blokade (Tan et al., 2002), ali se ne javlja posle freničke blokade (Scawn, Pennefather, Soorae, Wang, & Russell, 2001). Somatski bol nakon torakotomije nastaje povredom miofascijalnih struktura (mišići, kosti, tetive, ligamenti) (Alves Nogueira Fabro et al., 2012). Prisustvo drenova i tečnosti u pleuri može dovesti do iritacije interkostalnih nerava i inflamacije tj. inflamatornog bola. Oštećenje interkostalnih nerava stvara lancinantan, oštar bol i bol u vidu žarenja i pečenja koji se pogoršava noću i prilikom pokreta disanja i kašlja kada dolazi do istežanja zahvaćenih nerava (Maguire et al., 2006).

### **1.2.6. Komplikacije neadekvatno lečenog akutnog bola nakon torakotomije**

Suboptimalna terapija bola nakon torakotomije ili videoasistirane torakoskopske hirurgije kod pacijenata sa ograničenom respiratornom rezervom dovodi do respiratornih komplikacija. Dubok udah isteže mesto hirurške incizije. Bol ograničava inspirijum zbog refleksne kontrakcije ekspiratorne muskulature, dijafragmalne disfunkcije, što dalje dovodi do snižavanja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC), nastanka atelektaza, šanta i hipoksemije (Richardson, Sabanathan, & Shah, 1999). Nemogućnost dubokog inspirijuma pre forsiranog ekspirijuma rezultira neadekvatnim intenzitetom kašlja i iskašljavanja što za posledicu ima retenciju sekreta, zatvaranje malih disajnih puteva i nastanak infekcije ili atelektaze (Baudouin, 2003). Nakon torakotomije se teži ranij ekstubaciji pacijenata, u cilju prevencije nastanka barotraume i respiratorne infekcije (Yeung, 2016).

Akutni bol je praćen povećanim simpatičkim tonusom, koji dovodi do povećanog zahteva za kiseonikom, povećanog afterload-a, miokardne disfunkcije i aritmija (Saccò, 2013). Neadekvatno sprovedena analgezija odlaže mobilizaciju pacijenata, povećavajući incidencu duboke venske tromboze i plućne embolije (Lewis, Whipple, Michael, & Quebbeman, 1994). Dodatno, zbog komplikacija, produžena je hospitalizacija i boravak u jedinici intenzivne nege (Rogers & Duffy, 2000).

Bolni sindrom nakon torakotomije (BSNT) je definisan je od strane *IASP*-a, kao „bol koji se vraća ili perzistira nakon torakotomijske incizije najmanje dva meseca nakon torakotomije“ (Bottiger et al., 2014). U okviru BSNT dominira neuropatska komponenta bola, koja se manifestuje osećajem pečenja, probadanja i dizestezijom (Koehler & Keenan, 2006). Kod hroničnog bola, nociceptivni sistem, odgovoran za prenošenje i obradu bolnog signala, postaje hipersenzitivan. Prag za delovanje bolnih nadražaja biva snižen, tako da oni izazivaju prenaplašen i produžen odgovor (DeLeo & Yeziarski, 2001). Studije ukazuju na značajno sniženje funkcionalnosti kod 50% pacijenata prouzrokovano BSNT-om (Ochroch & Gottschalk, 2005). Incidenca BSNT je oko 80% u periodu nakon tri meseca od procedure, 75% nakon šest meseci i 61% nakon godinu dana (Ochroch & Gottschalk, 2005). Incidenca bola visokog intenziteta je 3-5%, a bol koji ometa svakodnevno normalno funkcionisanje pacijenata je prisutan u 50% pacijenata (Ochroch & Gottschalk, 2005). Kod pacijenata sa BSNT najmanja stimulacija izaziva bol visokog



intenziteta i značajno snižava njihovu funkcionalnu sposobnost. Hronični bol se javlja sa istom učestalošću nakon torakotomije i videoasistiranih torakoskopskih procedura (Kalso, Perttunen, & Kaasinen, 1992; Furrer et al. 1997; Handy et al., 2010).

U prospektivnoj, randomizovanoj, kontrolisanoj studiji iz 1996, Katz i saradnici su pokušali da ustanove postoperativne prediktore za nastanak BSNT (Katz et al., 1996). U periodu od 18 meseci praćen je intenzitet bola primenom VAS za bol kod 30 pacijenata koji su podvrgnuti lateralnoj torakotomiji (Katz et al., 1996). U prvih 48 sati postoperativno praćen je bol putem VAS u miru i pokretu, potrošnja morfina, primenjen je Mc-Gill-ovog upitnik za bol i ispitivan prag bola prilikom pritiska na rebra na strani suprotnoj od mesta incizije (Katz et al., 1996). Ustanovljena je statistički značajna veza između intenziteta bola u različitim intervalima u postoperativnom periodu praćenja i intenziteta postoperativnog bola 48 sati nakon torakotomije. Autori su zaključili da je visok intenzitet postoperativnog bola nakon torakotomije najvažniji prediktor nastanka BSNT (Katz et al., 1996). Nalaz je potvrđen u nedavno publikovanoj studiji na većem broju pacijenata (Bayman et al., 2017).

### **1.3. Terapija bola nakon torakotomije**

Različite tehnike i medikamenti se primenjuju u terapiji bola nakon torakotomije, svaka sa svojim prednostima, ali i rizicima neželjenih efekata i komplikacija. Složenost akutnog bola nakon torakotomije značajno utiče na terapijski pristup koji podrazumeva kombinaciju analgetskih tehnika i farmakoloških agenasa. U savremenoj anesteziološkoj praksi izbor najboljeg analgetskog režima nakon torakotomije je predmet istraživanja, uzimajući u obzir i potencijalni preventivni efekat za pojavu hroničnog postoperativnog bola. Prilikom planiranja analgezije nakon torakotomije moraju se uzeti u obzir kompleksnost bola, priroda i težina bolesti, komorbiditeti, kontraindikacije za primenu određenih tehnika i medikamenata, želje pacijenta, tip hirurškog pristupa, tehnička opremljenost i obučenosć medicinskog kadra, potreba za produženom terapijom i praćenjem pacijenta. Analgetske tehnike koje se primenjuju u terapiji akutnog bola nakon torakotomije su sistemska i regionalna analgezija (tabela 5).

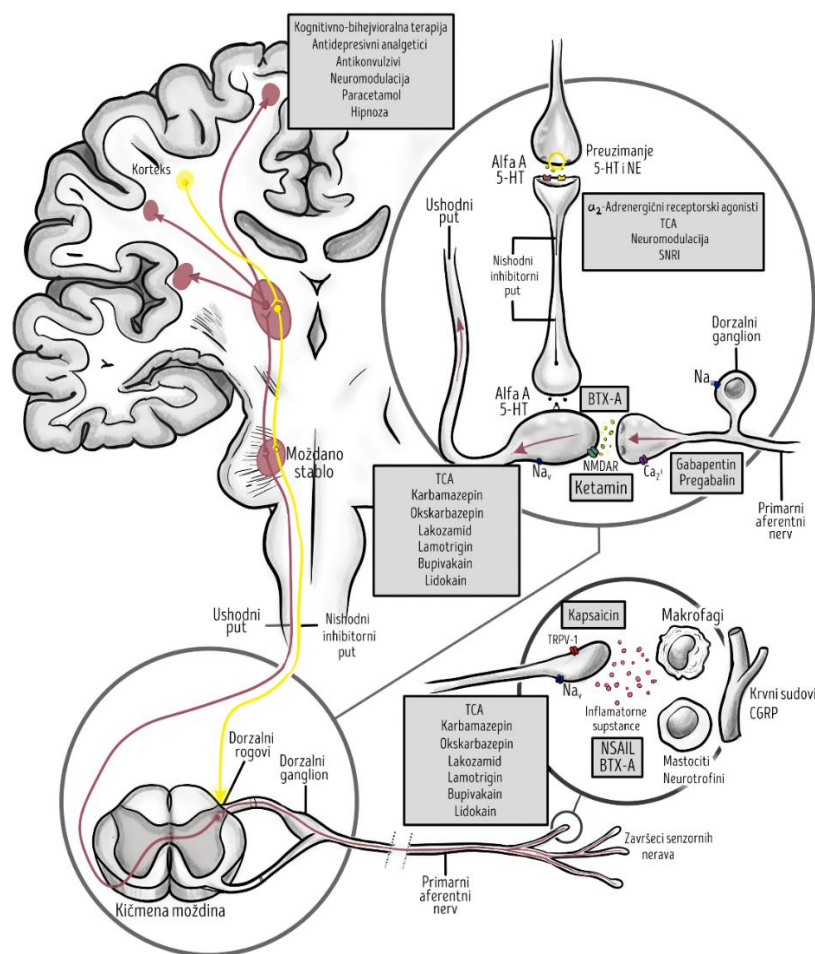
**Tabela 5.** Terapija akutnog bola nakon torakotomije.

<b>Vrsta analgezije</b>	<b>Farmakološki agens ili tehnika</b>
Sistemska analgezija	Opioidi NSAIL Paracetamol Metamizol Adjuvanti
Centralni neuroaksijalni blokovi	Epiduralna analgezija Intratekalna analgezija
Regionalna analgezija	Paravertebralna analgezija Interkostalna nervna blokada Intrapleuralna analgezija Ultrazvukom vođeni <i>serratus plane</i> blok
Adjuvantni tretmani	TENS Relaksacija, distrakcija Muzikoterapija Masaža, akupunktura

NSAIL-nesteroidni antiinflamatorni lekovi; TENS-transkutana električna nervna stimulacija

### **1.3.1. Princip multimodalnosti**

Multimodalna analgezija kombinuje analgetike različitih klasa i analgetske tehnike sa specifičnim mehanizmima dejstva i preporučuje se u tretiranju akutnog postoperativnog bola zbog sinergizma efekata lekova ili samih tehnika (Kehlet & Dahl, 1993). Primena kombinacija lekova iz različitih farmakoloških klasa u terapiji perioperativnog bola bi trebalo da poboljša bezbednost i efikasnost terapije bola zbog različitih mehanizama dejstva i profila koji se tiču neželjenih efekata pojedinih lekova (Gilron, Orr, Tu, Mercer, & Bond, 2009). Princip multimodalnosti, uz istovremenu primenu farmakoloških i nefarmakoloških tehnika zauzima značajno mesto u terapiji akutnog i hroničnog posttorakotomijskog bola (Wenk & Schug, 2011).



**Slika 5.** Princip terapijskog multimodalnog pristupa. NSAIL-nesteroidni anti-inflamatorni lekovi; BTX-A-botulinum toxin; NMDAR- *N-metil-d-aspartatnih* (NMDA) receptor; ALFA-A-  $\alpha$ -adrenergički receptor; 5HT-serotonin 5-hydroxytryptamine; NE-norepinefrin; TCA-triciklični antidepresivi; *NDRI-noreinephrine-dopamine reuptake inhibitors*; *CGRP-calcitonin gene related peptide*. Modifikovano iz izvora: Finnerup N. B. (2019). *Nonnarcotic Methods of Pain Management. The New England journal of medicine*, 380(25), 2440–2448. doi:10.1056/NEJMra1807061. Adaptacija: I.Ilić

### ***1.3.2. Farmakološka terapija akutnog bola nakon torakotomije***

#### ***1.3.2.1. Regionalne tehnike***

##### ***1.3.2.1.1. Epiduralna analgezija***

Epiduralna analgezija je zlatni standard za lečenje akutnog bola nakon torakotomije (Gerbershagen et al., 2013) i njena primena je u korelaciji sa snižavanjem incidence komplikacija (Knoll et al., 2006). Torakalna epiduralna analgezija, u poređenju sa sistemskom analgezijom nakon torakotomije obezbeđuje kvalitetniju analgeziju i bolji kvalitet života (Moon et al., 1999). Epiduralni kateter se uobičajeno plasira u sredini dermatoma koji odgovara mestu kožne incizije (Bong, Samuel, Ng, & Ip-Yam, 2005). Iako se epiduralna analgezija za terapiju bola nakon torakotomije može sprovesti i preko katetera plasiranog u lumbalnom delu kičmenog stuba zahvaljujući sinergizmu dejstva lokalnih anestetika i opioda na tom nivou, torakalna epiduralna analgezija je superiorna tehnika (Davies, Myles, & Graham, 2006). Lumbalna epiduralna blokada sa primenom hidrofilnih opioda može dovesti do kasne respiratorne depresije i ne snižava incidencu respiratornih komplikacija (Ballantyne et al., 1998).

Danas se za epiduralnu analgeziju najčešće koristi kombinacija lokalnog anestetika i lipofilnog opioda zbog sinergističkog antinociceptivnog dejstva (Donahoe et al., 2018). Ova epiduralna mešavina ima najbolji efekat na nivou dermatoma hirurške incizije. Nivo senzornog bloka nakon epiduralne torakalne primene anestetika pokazuje velike individualne varijacije (Curatolo, Orlando, Zbinden, Scaramozzino, & Venuti, 1994). Lokalni anestetici povećavaju segmentnu bioraspoloživost opioda u cerebrospinalnoj tečnosti i njihovo vezivanje za  $\mu$  receptore, kao i blokiranje oslobađanja supstance P iz *substantiae gelatinosae* zadnjih rogova kičmene moždine (M.Erdogan, A.Erdogan, Erbil, Karakaya, & Demircan, 2005). Primenom segmentnog efekta lokalnih anestetika i opioda putem torakalnog epidurala minimalizuju se motorna i simpatička blokada, obezbeđuje se kvalitetna analgezija u miru, prilikom pokretanja i dubokog udaha nakon torakotomije. Epiduralna analgezija se može primenjivati u različitim modovima koji mogu biti kontinuirana infuzija, u bolusu (pacijentom kontrolisana epiduralna analgezija

(PKEA)) ili kombinacija bolusa i infuzije (PKEA) (Pennefather, Gilby, Danecki, & Russell, 2006).

Torakalna epiduralna analgezija poboljšava dijafragmalnu funkciju i funkcionalni rezidualni kapacitet u neposrednom postoperativnom periodu (Clemente & Carli, 2008). Primenom torakalne epiduralne analgezije snižava se za 40% incidenca postoperativne miokardne ishemije (Beattie, Badner, & Choi, 2001), pojava supraventrikulatne aritmije (Oka, Ozawa, & Ohkubo, 2001) i tromboembolijskih komplikacija (Modig, Borg, Karlström, Maripuu, & Sahlstedt, 1983).

Torakalna epiduralna analgezija ima određene nedostatke. Nekada je plasiranje epiduralnog katetera na tom nivou teško izvodljivo zbog kaudalne angulacije spinoznih nastavaka kičmenih pršljenova, te je veća i verovatnoća povrede kičmene moždine (Murata, Sakai, Goto, & Sumikawa, 2008). Takođe, zbog vremena koje je neophodno za plasiranje epiduralnog katetera, ona predstavlja metodu koja produžava period pre početka hirurškog zahvata. Mogući problem kod primene epiduralne analgezije je neadekvatna senzorna blokada, ali i pomeranje epiduralnog katetera (8%) (Bishton, Martin, Vernon, & Liu, 1992). Bilateralna simpatička blokada može izazvati hipotenziju (3%), naročito kod hipovolemičnih pacijenata, koji su zbog ograničene plućne funkcije vođeni restriktivno u smislu nadoknade tečnosti (Freise et al., 2008). Motorna blokada interkostalnih mišića može smanjiti efekat kašlja, naročito kod pacijenata koji već imaju snižen FEV<sub>1</sub> (Cook, Counsell, & Wildsmith, 2009). Kod epiduralne primene opioida u kombinaciji sa lokalnim anestheticima može doći do pojave urinarne retencije (42%), muke (22%) i pruritusa (22%) (De Leon-Casaola, Parker, Lema, Harison, & Massey; Cook et al., 2009; Brull, McCartney, Chan, & El-Beheiry, 2007). Epiduralna punkcija i plasiranje katetera su kontraindikovani kod lokalnih i sistemskih infekcija, kao i kod pacijenata kojima se izvodi otvorena drenaža i dekortikacija zbog empijema (Luketich et al., 2005).

#### ***1.3.2.1.2. Paravertebralna blokada***

Paravertebralna blokada, je analgetski efikasna, sa nižom incidencom neželjenih efekata u odnosu na torakalnu epiduralnu blokadu i superiorna po kvalitetu analgezije u odnosu na parenteralno davanje opioida (Wu et al., 2005). Kontinuirani torakalni

paravertebralni blok obezbeđuje kvalitetnu postoperativnu analgeziju. Brojne studije su pokazale da se postignuti stepen analgezije može uporediti analgezijom postignutom primenom torakalnog epidurala sa manje neželjenih efekata (Messina et al., 2009). Hipotenzija, urinarna retencija, mučnina i povraćanje su ređi kod paravertebralnog bloka u odnosu na epiduralnu analgeziju (Davies et al., 2006). Analiza podataka iz 12 kliničkih studija, koja je obuhvatila 541 pacijenta ukazala je sličan ili bolji kvalitet postoperativne analgezije sa sniženom incidencom neželjenih efekata (hipotenzija i urinarna retencija) nakon paravertebralnog bloka u poređenju sa torakalnom epiduralnom analgezijom (Baidya, Khanna, & Maitra, 2014). Kada je u pitanju eventualni preventivni efekat paravertebralne blokade na razvoj hroničnog bola, za sada ne postoji dovoljno podataka (Yeung, Gates, Naidu, Wilson, & Gao Smith, 2016).

Opisane komplikacije paravertebralnog bloka su punkcija pleure, krvarenje iz pluća, povreda nerva, punkcija dure i intoksikacija lokalnim anestetikom (Karmakar, 2001). Neki od ovih neželjenih efekata se mogu izbeći metodom hirurškog plasiranja katetera u paravertebralni prostor. Ova metoda, naravno, zahteva otvoren grudni koš i izvodi se isključivo u toku torakotomije. Tehnika podrazumeva odvajanje parijetalne pleure od zadnje ivice rane prema pršljenskim telima nekoliko torakalnih segmenata, stvarajući na taj način ekstrapleuralni paravertebralni džep, u koji se perkutano postavlja kateter, koji se naslanja na uglove eksponiranih rebara. Pleura se zatim priljubljuje za zid grudnog koša. Ova metoda se vrlo efektno kombinuje sa preincizionom perkutanom paravertebralnom injekcijom da bi se obezbedila perioperativna analgezija u toku torakalne hirurgije (Karmakar et al., 2003).

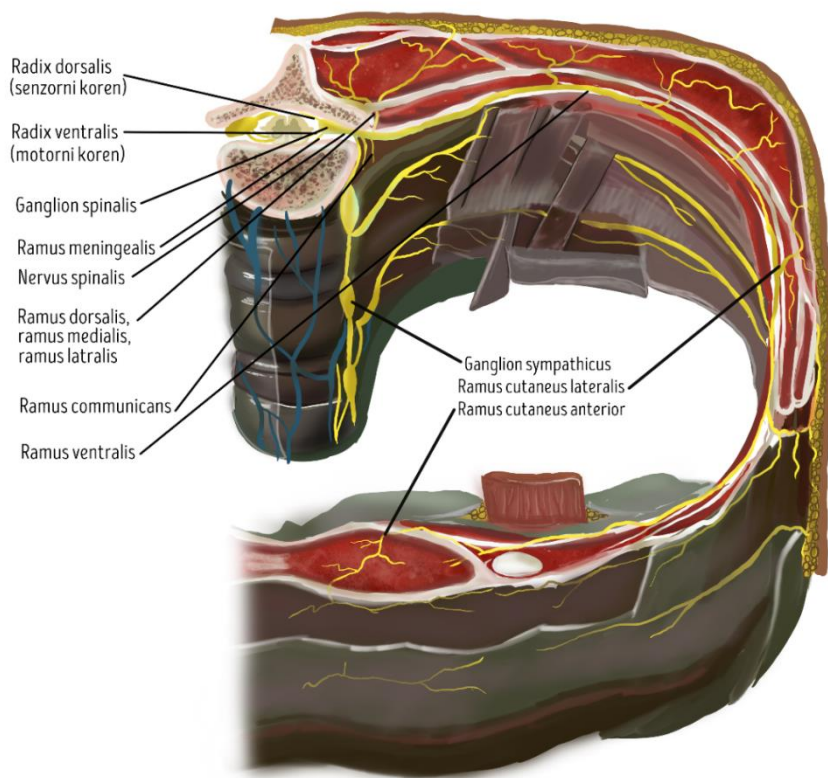
#### **1.3.2.1.3. Interkostalna blokada**

Interkostalni nervi su prednje primarne grane spinalnih korenova T1 do T11 (slika 4). Nerv T12 se zbog svog anatomskeg odnosa, jer ne prolazi između dva rebra, smatra subkostalnim nervom. Dodatno neka od njegovih vlakana se ujedinjuju sa vlaknima prvog lumbalnog nerva i konačno čine iliohipogastrični ili ilioingvinalni nerv.

Tipičan interkostalni nerv ima četiri grane (Koop et al., 2013). Prvu granu interkostalnog nerva, čine uparene bela i siva *rami communicantes*, koje se kreću do i od simpatičkog gangliona i lanca (slika 6). Druga grana je zadnja kutana grana (*ramus*

*posterior*), koja inervira kožu i mišiće paravertebralne regije (slika 6). Treća je lateralna kutana grana (*ramus lateralis*) koja se kreće neposredno ispred do srednje aksilarne linije. *Ramus lateralis* je značajna grana interkostalnog nerva, jer šalje subkutana vlakna napred i pozadi za inervaciju velikog dela zida grudnog koša i abdomena. Poslednja grana interkostalnog nerva je prednja kutana grana (*ramus anterior*), koja se kod gornjih pet nerava, završava posle probijanja spoljašnjeg interkostalnog i velikog pektoralnog mišića da bi inervisala dojku i prednji zid grudnog koša (slika 6). Donjih šest prednjih kutanih nerava se završavaju nakon što probiju omotač *m. rectus abdominis*, za koji daju motorne grane. Pojedine poslednje grane nastavljaju napred i postaju površne u blizini *linea alba*, gde daju kutanu inervaciju za srednju liniju i abdomen.

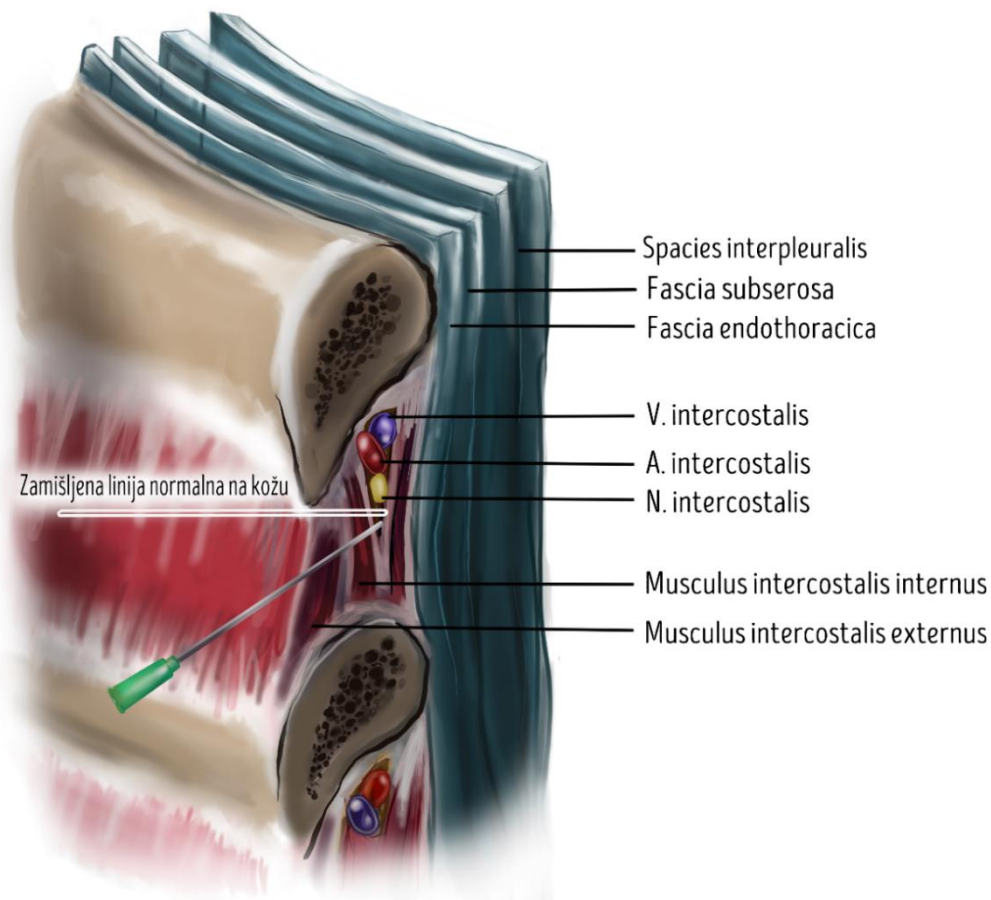
Medijalno od zadnjih uglova rebara, interkostalni nervi leže između pleure i fascije unutrašnjeg interkostalnog mišića. Omotač fascije se naziva još i *zadnja interkostalna membrana*. U paravertebralnoj regiji, između nerava i pleure se nalazi samo vezivno masno tkivo. U predelu rebarnog ugla (6 do 8 cm od spinoznih nastavaka), nerv leži između unutrašnjeg interkostalnog mišića i intimnog interkostalnog mišića (slika 7). U ovom položaju, rebarni žleb je najširi i najdublji. Studije na kadaverima su pokazale da nerv ostaje subkostalno u samo 17% slučajeva, a u 73% slučajeva se pomera inferiorno u središnju zonu između rebara i obično se na tom mestu grana (Hardy, 1988). Nerv prate interkostalna arterija i vena, koje leže iznad nerva u donjem žlebu svakog nerva. Rebarni žleb postaje oštra donja ivica rebra, oko 5 do 8cm anterolateralno u odnosu na rebarni ugao, u ovoj tački, interkostalni žleb prestaje da postoji, odvaja se spoljašnja kutana grana, dok interkostalni nerv leži više inferiorno i kreće se put napred prema centru međurebarnog prostora (slika 6).



**Slika 6.** Anatomija interkostalnog nerva. Modifikovano iz izvora: Ho A., M.,H, Robbert, B., Latmore, M., Levine., & Manoj K. Karmakar, M.K. (2020). Intercostal Nerve Block – Landmarks and Nerve Stimulator Technique. New York School of Regional Anesthesia. Retrieved from <https://www.nysora.com/regional-anesthesia-for-specific-surgical-procedures/thorax/intercostal-nerve-block/>. Adaptacija: I. Ilić.

Blokada interkostalnih nerava je jedna od najčešće korišćenih tehnika regionalne analgezije u terapiji akutnog bola nakon torakotomije (Detterbeck, 2005; Takamori et al., 2002; Wu et al., 2010). Interkostalna blokada može biti izvedena perkutano sa spoljašnje strane toraksa ili hirurškim pristupom pod direktnom kontrolom, može se izvoditi pre ili na kraju torakotomije (Baxter & Fitzgerald, 2019). Unilateralna interkostalna blokada je brza i jednostavna za izvođenje. Interkostalni nervi se nalaze medijalno u odnosu na unutrašnje interkostalne mišiće, mada postoji značajna varijabilnost što se tiče njihovog položaja u interkostalnom prostoru (slika 7).





**Slika 7.** Princip izvođenja interkostalne blokade. Modifikovano iz izvora: Ho A., M.,H, Robbert, B., Latmore, M., Levine.,& Manoj K. Karmakar, M.K. (2020). Intercostal Nerve Block – Landmarks and Nerve Stimulator Technique. New York School of Regional Anesthesia. Retrieved from <https://www.nysora.com/regional-anesthesia-for-specific-surgical-procedures/thorax/intercostal-nerve-block/>. Adaptacija: I. Ilić.

Interkostalni nervi daju svoju zadnju granu neposredno po napuštanju intervertebralnog foramena. Jedno od ograničenja interkostalne blokade je da se ona obično odvija anteriorno u odnosu na ovu tačku (naročito iznad šestog rebra zbog skapule), dovodeći do neadekvatne posteriorne analgezije (Debreceni, Molnár, Szélig, & Molnár, 2003). Izvođenje interkostalne blokade dva ili tri interkostalna prostora iznad i ispod mesta hirurške incizije obezbeđuju analgeziju bez istovremene simpatičke blokade. Mala doza lokalnog anestetika (2 do 5ml) primenjena u odgovarajući interkostalni prostor

odnosno neposredno ispod rebra, dovodi do bloka odgovarajućeg interkostalnog nerva. Veća jednokratna doza može izazvati blokadu susednih nerava širenjem medijalno u paravertebralni prostor ili direktno u susedne prostore (Ahmed, Samad, & Ullah, 2017). Interkostalna blokada izvedena pre torakotomijske incizije, perkutanom metodom je ređe zastupljena u studijama (Asantila, Rosenberg, & Scheinin, 1986). Najčešće se primenjuje interkostalna blokada izvedena od strane hirurga pre zatvaranja grudnog koša i rezultati ukazuju na poboljšanje kvaliteta analgezije u kombinaciji sa sistemskim opioidima, bez značajne redukcije u primenjenoj dozi opioida (Richardson et al., 1999; Takamori et al., 2002). Interesantno je da je niži intenzitet bola meren u periodu od trećeg do petog postoperativnog dana, a segmentalna analgezija do 18 sati nakon izvođenja interkostalne blokade (Toledo-Pereyra, & DeMeester, 1979). Brojne studije su pokazale superiornost analgetske efikasnosti torakalne epiduralne analgezije u odnosu na interkostalnu blokadu u kombinaciji sa sistemskom analgezijom, bitno je napomenuti da iz etičkih razloga to nisu bile dvostruko slepe studije (Detterbeck, 2005).

Budući da je interkostalni prostor veoma vaskularizovan, sistemsko preuzimanje je brzo, tako da se *peak* koncentracije u plazmi dostiže nakon 10 minuta, izmeren nivo bupivakaina je nizak (Perttunen et al., 1995; Chan et al., 1991). Relativno kratak poluživot većine lokalnih anestetika, uslovljava ponovljene perkutane blokade u postoperativnom periodu (Drydenf, Mcmenemin, & Duthie, 1993). Ukoliko se očekuje duži postoperativni bol, onda kontinuirana primena lokalnog anestetika kod periferne nervne blokade svakako ima prednost nad pojedinačnom injekcijom (Ong, Seymour, Lirk, & Merry, 2010). Iako se naglašava da sistemsko preuzimanje lokalnog anestetika iz dobro vaskularizovanog interkostalnog prostora može biti veliko u okviru kontinuirane infuzije, nivoi mereni u periodu od pet dana nakon infuzije su bili ispod toksičnih (Safran, Kuhlman, Orhant, Castelain, & Journois, 1990). Interkostalna blokada ima minimalne neželjene efekte bez sistemske toksičnosti lokalnih anestetika. Nakon perkutanog izvođenja interkostalne blokade učestalost pneumotoraksa je 0.07%, ova komplikacija se izbegava intraoperativnim izvođenjem interkostalne blokade (Moore, 1975). Primena interkostalne blokade prema rezultatima studija snižava dozu primenjenih opioida i obezbeđuje bolje očuvanje respiratorne funkcije nakon torakotomije (Carabine, Gilliland, Johnston, & McGuigan, 1995; Takamori et al., 2002.). Međutim, interkostalna blokada u kombinaciji sa sistemski primenjenim opioidima u prvom postoperativnom danu

obezbeđuje kvalitetnu analgeziju, ali se nakon toga zbog kratkog dejstva lokalnih anestetika analgetski efekat ne održava. Primena interkostalne blokade je preporučena u slučajevima kada je kontraindikovano izvođenje torakalne epiduralne ili paravertebralne blokade (Detterbeck, 2005).

#### ***1.3.2.1.4. Ostale analgetske metode***

Supraskapularni blok ili infiltracija perifreničnog regiona se preporučuju za terapiju ipsilateralnog bola u ramenu koji se dešava usled iritacije dijafragme, a najčešće nije pokriven epiduralnom analgezijom (Scawn et al., 2001). Infiltracija rane lokalnim anestetikom se pokazala korisnom kod brojnih hirurških procedura. Budući da su dokazi o tome još uvek mešoviti, uz činjenicu da se koriste istovremeno i druge analgetske metode, ne preporučuje se rutinska primena nakon torakotomije. Krioablacija se ne preporučuje u terapiji akutnog bola nakon torakotomije, jer je udružena sa povećanom verovatnoćom hroničnog bola (Müller, Salzer, Ransmayr, & Neiss, 1989).

Intrapleuralna analgezija lokalnim anestetikom kod torakalnih intervencija nije preporučena, jer ne postoje dokazi o korisnosti njene primene, a postoji rizik apsorpcije lokalnog anestetika iz intrapleuralnog prostora sa potencijalnim toksičnim efektima (Shneider et al., 1993; Silomon et al., 2000). Neefikasnost intrapleuralne analgezije u terapiji bola nakon torakotomije može se objasniti gubitkom lokalnog anestetika putem torakalnog drena, dilucijom lokalnog anestetika krvlju i eksudatom prisutnim u torakalnoj šupljini; vezivanjem lokalnog anestetika za proteine i izmenjenu difuziju lokalnog anestetika kroz parijetalnu pleuru usled inflamacije i hirurške manipulacije (Kreitzer & Reuben, 1996).

#### ***1.3.2.2. Sistemska terapija***

Sistemska primena analgetika uključuje opioidne i neopiodne analgetike, kao i adjuvante, može se primenjivati kao pojedinačni lek ili kombinacija analgetika i adjuvanata. Ketorolak, tramadol, inhibitori enzima ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitori) i ketamin su najčešće ispitivani u okviru multimodalnog koncepta analgezije (Dahl & Ræder, 2000; Monte-Silva et al., 2013). Maksimalan analgetski efekat se postiže

kombinovanjem analgetika sa različitim mehanizmima delovanja i sinergističkim analgetskim delovanjem, uz snižavanje incidence neželjenih efekata (Gritsenko, Khelemsky, Kaye, Vadivelu, & Urman, 2014). U kliničkoj primeni idealan je individualno prilagođen analgetski modalitet pacijentu i vrsti operacije (White & Kehlet, 2010). Postojeći terapijski modaliteti kao što su opioidi, nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), stabilizatori ćelijske membrane primarno deluju na senzorni aspekt bola, tj. nociceptivno sprovođenje (Woolf & Ma, 2007). Analgetici koji se primenjuju u sistemske analgezije za terapiju bola nakon torakotomije su opioidi, NSAIL, paracetamol i adjuvanti ketamin i gabapentin.

#### **1.3.2.2.1. Opioidi**

Opioidi su stub terapije postoperativnog bola srednjeg i visokog intenziteta, primenjuju se samostalno ili u sklopu multimodalne analgezije. Putevi primene su vrlo različiti, ukoliko pacijent nije u stanju da uzima lekove *per os*, preporučuje se parenteralna intravenska primena. U grupi opioidnih analgetika, morfin se smatra zlatnim standardom, zbog svojih farmakoloških karakteristika (Juul, 2016). Naime, nakon intravenskog davanja ima brz početak dejstva i duže trajanje analgezije od drugih opioida kratkog dejstva koji se koriste u jedinici intenzivnog lečenja (alfentanil, fentanil, sufentanil). Intravenskom titracijom bolusa morfina u jednakim vremenskim intervalima do ukupne prosečne doze od 12mg, može se postići stabilan analgetski efekat u trajanju od četiri do pet sati (White & Kehlet, 2010).

Sistemska primena opioida ranije je predstavljala osnovu terapije bola nakon torakotomije (Shulman, Sandler, Bradley, Young, & Brebner, 1984; Slinger, Shennib, & Wilson, 1995). Danas se preporučuje da sistemski primenjeni opioidi budu deo multimodalne terapije bola nakon torakotomije u kombinaciji sa tehnikama regionalne analgezije. Titraciju sistemski primenjenih opioida treba obaviti tako da postoji balans između željenih efekata (analgezija) i neželjenih efekata (sedacija, respiratorna depresija). Opioidi se mogu davati frakcionisano od strane medicinskog osoblja ili pacijenta putem tehnike pacijentom kontrolisane analgezije (PKA).

Pacijentom kontrolisana analgezija (PKA) predstavlja savremenu metodu sistemske primene lekova u postoperativnom periodu (Bennet et al., 1982). Osnovu PKA čini

primena pumpe koja je kontrolisana sofisticiranim mikroprocesorskim sistemom i isporučuje lek na zahtev pacijenta. PKA predstavlja konceptualni okvir primene lekova, koji se može koristiti intravenski, epiduralno, subkutano, kao i putem katetera plasiranih u blizini nerva prilikom izvođenja periferne nervne blokade (McNicol, Ferguson, & Hudcova, 2015). Primena PKA nije preporučljiva odmah nakon operacije, jer pacijenti još uvek nisu dovoljno budni da bi pritiskali dugme na sopstveni zahtev (Liu et al., 2001). Kada se opiodi daju parenteralno, putem kontinuirane infuzije ili PKA, mora se primeniti adekvatna *loading* doza u cilju postizanja terapijske koncentracije leka u plazmi. PKA pumpa se podešava od strane osoblja tako da isporučuje bolus dozu medikamenta koja je adekvatna za tretman bola određenog intenziteta. Preporuka je da se pacijentima sa epiduralnom ili paravertebralnom analgezijom postavi i IV-PKA sa opiodom kao *back-up* analgezijom (Richardson, Sabanathan, Jones, et al., 1999). Prednosti primene IV-PKA su pokrivanje interindividualnih varijacija između pacijenata, snižavajući količinu upotrebljenih opioda za 50% u toku 24 sata i pruža psihološki efekat mogućnosti samokontrole bola (Ballantyne et al. 1998).

### **Mehanizam dejstva opioda**

Morfin je neselektivni agonista  $\mu$  receptora koji su smešteni širom centralnog i perifernog nervnog sistema uključujući nivo kičmene moždine, produžene moždine i korteksa (Stein, Schäfer, & Machelska, 2003; Lötsch & Geisslinger, 2005). Opioidni receptori predstavljaju grupu inhibitornih G protein-kuplovanih receptora (GPCR) sa proteinima kao ligandima (Livingston & Traynor, 2018). Opioidni receptori se nalaze kako u CNS-u, tako i u perifernim tkivima i digestivnom traktu. Ovi receptori normalno bivaju stimulisani endogenim peptidima (endorfini, enkefalini, dinorfini), koji nastaju kao odgovor na bolnu stimulaciju.

Opioidni receptori se sastoje od ekstracelularnog aminokiselinskog N završetka, sedam transmembranoznih heliksni petlji, tri ekstracelularne petlje, tri intracelularne petlje i intracelularnog karboksilnog C završetka. Tri ekstracelularne petlje GPCR formiraju džep za koji se vezuju signalni molekuli da bi inicirali odgovor. G proteini su specijalizovani proteini za koje se vezuju nukleotidi guanozin difosfat (GDP) i guanozin trifosfat (GTP). Oni su klasifikovani kao heterotrimerički, budući da se sastoje iz tri različite subjedinice,

$\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta) i  $\gamma$  (gamma) (Stein, 2016). Gama i beta subjedinica su trajno povezane čineći  $G\beta\gamma$  subjedinicu. Heterotrimerički G protein deluje kao “molekularni okidač” i ima ključnu ulogu u transdukciji signala, jer prenosi informaciju od aktiviranog receptora do odgovarajućih efektornih proteina (Philip, Sengupta, & Scarlata, 2007).

Voltažno zavisni kalcijumski kanali su ključni u depolarizaciji neurona i imaju najvažniju ulogu u oslobađanju neurotransmitera (Ascenzi & Bony, 2017). Kada se agonista veže za opioidni receptor, G protein se aktivira i disocira na sastavne  $G\alpha$  i  $G\beta\gamma$  subjedinice.  $G\beta\gamma$  se tada vezuje za intracelularnu petlju između dva transmembranozna heliksa voltažno zavisnog kalcijumskog kanala (VZCC). Kada se subjedinica veže za VZCC, nastaje voltažno zavisni blok koji inhibira kanal, sprečavajući ulazak kalcijuma u unutrašnjost neurona. U ćelijsku membranu takođe je usađen G protein. Kada se  $G\alpha$  ili  $G\beta\gamma$  molekul veže za C završetak kalijumskog kanala, on postaje aktivan i joni kalijuma bivaju upumpani u neuron (Yamada, Inanobe, & Kurachi, 1998). Aktivacija kalijumskog kanala i posledična deaktivacija kalcijumskog kanala izazivaju hiperpolarizaciju membrane. Smanjenje količine jona kalcijuma smanjuje oslobađanje neurotransmitera, jer je kalcijum neophodan za taj događaj. Istovremeno se događa i inhibicija adenil ciklaze, što ima za posledicu smanjenje količine intracelularnog cikličnog adenzin mono fosfata (cAMP) (Kosten & George, 2002). Ovo znači da neurotransmiteri kao što su glutamat i supstanca P ne mogu da budu oslobođeni iz presinaptičkih završetaka neurona (Li et al., 2017). Budući da su ovi neurotransmiteri neophodni za prenošenje bola, aktivacija opioidnih receptora smanjuje njihovo oslobađanje, ostvarajući na taj način analgetski efekat.

Grčka slova opioidnih receptora su zasnovana na njihovim prototipskim agonistima.  $\mu$  ( $\mu$ ) su dobili naziv prema agonisti morfinu, takođe se nazivaju OP3 ili MOR (*morphine opioid receptors*) (Jordan, Cvejic, & Devi, 2000). MOR se primarno nalaze u moždanom stablu i medijalnom talamusu i odgovorni su za supraspinalnu analgeziju, respiratornu depresiju, euforiju, sedaciju, smanjen motilitet gastrointestinalnog trakta i fizičku zavisnost. Podtipovi obuhvataju  $\mu_1$  i  $\mu_2$ , pri čemu je  $\mu_1$  odgovoran za analgeziju i euforiju, dok je  $\mu_2$  odgovoran za respiratornu depresiju, svrab, oslobađanje prolaktina, zavisnost, gubitak apetita i sedaciju. MOR receptori su najvažnija klasa opioidnih receptora, jer većina klinički korišćenih opioida deluje preko njih.

Kappa ( $\kappa$ ) receptori kao agonistu imaju ketociklazocin, takođe su poznati kao OP2 ili KOR (kappa opioidni receptor). Kappa receptori se nalaze u limbičkoj i diencefaličkim regijama, moždanom stablu i kičmenoj moždini. Odgovorni su za spinalnu analgeziju, sedaciju, dispneu, zavisnost, disforiju i respiratornu depresiju. Delta ( $\delta$ ) opioidni receptori su dobili naziv prema agonisti delta-alanin-delta-leucin enkefalina, nazivaju se OP1 ili *DOR (delta opioid receptor)* (Pradhan, Befort, Nozaki, Gavériaux-Ruff, & Kieffer, 2011). Nalaze se pretežno u mozgu. Njihovi efekti još uvek nisu dobro proučeni. Smatra se da su odgovorni za psihomimetske i disforične efekte. Sigma ( $\sigma$ ) receptori su dobili naziv prema agonisti N-alilnormetazocin, ne smatraju se opioidnim receptorima već ciljnim mestima za fenciklidin i njegove analoge (Rousseaux & Greene, 2016). Sigma receptori su odgovorni za psihomimetske efekte, disforiju i depresiju indukovanu stresom. Ostali opioidni receptori imaju farmakološke osobine koje nisu podudarne dobro definisanim osobinama  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  receptora. Novi opioidni receptori su  $\beta$ -endorfin senzitivni “epsilon” ( $\epsilon$ ) receptor, “zeta” ( $\zeta$ ) receptor i “lambda” ( $\lambda$ ) (Wuster, Schulz, & Herz, 1979).

### **Mehanizam dejstva morfina**

Morfin spada u grupu jakih opioida i neselektivni je agonista  $\mu$  receptora koji su smešteni širom centralnog i perifernog nervnog sistema uključujući nivo kičmene moždine, produžene moždine i korteksa (Mitchell, Basbaum, & Fields, 2000). Morfin u manjoj meri ostvaruje dejstvo preko  $\delta$  i  $\kappa$  receptora. Nakon oralne primene, samo 40-50% morfina stiže do ciljnog mesta u centralnom nervnom sistemu i to unutar 30 minuta kod morfina sa trenutnim oslobađanjem, tj. unutar 90 minuta kod morfina sa postepenim oslobađanjem (Lugo & Kern, 2002). Razlog za ovakvu lošu penetraciju su niska rastvorljivost u mastima, vezivanje za proteine, rapidna konjugacija sa glukuronskom kiselinom i jonizacija leka na fiziološkom pH. Nealkalizovana forma morfina prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Alkalizacija krvi povećava frakciju nejonizovanog morfina. Poluvreme eliminacije morfina iznosi 120 minuta. Respiratorna acidoza povećava moždanu koncentraciju morfina preko povećanog protoka krvi i olakšava isporuku nejonizovane forme morfina preko krvno-moždane barijere (Smith, 2000).

Kliničke studije su pokazale prisustvo velikih individualnih razlika u pogledu plazma koncentracije morfina, kao i različitu potrošnju u terapiji akutnog postoperativnog bola.

Razvojem farmakogenetike, identifikacija polimorfizama gena odgovornih za sintezu opioidnih receptora, transportnih proteina kao i gena odgovornih za sintezu enzima koji učestvuju u metabolizmu opioida omogućava individualizovanu opioidnu terapiju.

### **Endogeni opiodi**

Lokacija endogenih opioida u centralnom nervnom sistemu, omogućava im da funkcionišu kao neurotransmiteri utičući na sekreciju hormona, termoregulaciju i kardiovaskularnu kontrolu (Bodnar, 2018). Enkefalini nastaju iz pro-enkefalina i selektivni su  $\delta$  ligandi. Endorfini su izvedeni iz pro-opiomelanokortina i vezuju se za  $\mu$  receptor (Sprouse-Blum, Smith, Sugai, & Parsa, 2010). Dinorfini su izvedeni iz pro-dinorfina i visoko su selektivni za  $\kappa$  receptor (Schwarzer, 2009). Nociceptini pokazuju potentan hiperalgezički efekat, nizak afinitet za  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  receptore, a njihovi receptori se nazivaju *opioid receptor like* (ORL) (Okada et al., 2000).

### **Farmakokinetske i farmakodinamske karakteristike morfina**

U neposrednom postoperativnom periodu intravenska primena morfina omogućava brzo postizanje adekvatne plazma koncentracije i kompletnu bioraspoloživost leka. Primena bolusa morfina u pravilnim vremenskim intervalima dovodi do njegove akumulacije, sa odgovarajućim terapijskim efektom (titracija morfina) (Aubrun, Monsel, Langeron, Coriat, & Riou, 2002). Lipofilni opiodi, kao što su alfentanil, fentanil i sufentanil, su jači od morfina i imaju brži početak dejstva, ali im je trajanje dejstva kraće (Tabela 6.).

Morfin je hidrofilni molekul, čiji klirens prevazilazi hepatski krvni protok. Poluživot morfina je 1,5h. Podležu metabolizmu faze II, najviše pomoću 2B7 izoforme enzima UDP-glukuronoziltransferaze (UGT 2B7) (Kiang, Ensom, & Chang, 2005). Zbog hidrofilnosti morfina, njegovo prodiranje u centralni nervni sistem je odloženo i nije sinhronizovano sa njegovom eliminacijom iz plazme. Visoka hidrofobnost većine opioida omogućava brz transport do mesta delovanja, kao i brz početak dejstva. Kratkodelujući opiodi (alfentanil, fentanil, sufentanil), ne samo da imaju brz početak delovanja, već im je i trajanje dejstva kratko, a to stoga što moždana i plazma koncentracija leka kratko



vreme ostaju iznad praga terapijskog dejstva, jer se lekovi brzo redistribuiraju sa mesta delovanja u druga tkiva. Vreme transfera leka između plazme i mesta delovanja, obično se označava kao  $t_{1/2ke0}$ , što je zapravo poluvreme transfera od centralnog do efektivnog kompartmenta ( $C_e$ ). Vreme za relativni početak dejstva leka se označava kao vreme koje je potrebno da se postigne 80% maksimalne koncentracije leka u efektivnom kompartmentu posle pojedinačne intravenske injekcije.

U tabeli 6 date su uporedne karakteristike najčešće korišćenih opioida, kao i njihove relativne koncentracije u nervnom tkivu nakon intravenske primene, relativna dužina dejstva i vreme koje je potrebno da koncentracija leka u centralnom nervnom sistemu prevaziđe 80% maksimalne koncentracije (tabela 6). Individualne razlike u potrebi za morfinom u postoperativnom periodu se mogu objasniti metabolizmom morfina, prelaskom leka preko krvno-moždane barijere, vezivanjem za  $\mu$ -receptor ili individualnom osetljivošću na bol kao intrinzičkom osobinom. Opisano je nekoliko genetskih polimorfizama povezanih sa metabolizmom, P-glikoproteinskim substratima i  $\mu$ -receptorima (Peciña, Love, Stohler, Goldman, & Zubieta, 2015). Polimorfizam pojedinačnog nukleotida (A118G)  $\mu$ -receptorskog gena, udružen je sa sniženom potencijom morfina i njegovog metabolita morfin-6 glukuronida (M6G) i potrebom za povećanjem doze morfina i izmenjenom efikasnošću  $\mu$ -receptorskih agonista i antagonista (Crist & Berrettini, 2014; Fagerlund, Hansen, & Aslaksen, 2015). Farmakogenetika objašnjava više od 50% interindividualnih razlika u potrošnji morfina, što znači da se one u većoj meri pripisuju individualnoj osetljivosti na bol (Van Dorp, Romberg, Sarton, Bovill, & Dahan, 2006).

**Tabela 6.** Uporedne farmakokinetičke i farmakodinamske karakteristike najčešće korišćenih opioida (Mazoit, Butscher & Samii, 2007).

<b>Karakteristike opioida</b>	<b>Morfin</b>	<b>Fentanil</b>	<b>Alfentanil</b>
<b>Potentnost (u odnosu na morfin)</b>	1	10-20	10-20
<b>pK<sub>a</sub></b>	8,0	8,4	6,5
<b>Vezivanje za proteine plazme (%)</b>	30-35	84	90
<b>Volumen distribucije (L/kg)</b>	2-4	3-5	0,4-1
<b>Krvno-moždana stopa ekvibracije (min)</b>	120-180	6	1
<b>Poluživot (h)</b>	2-3	3,5	1,6
<b>Relativna hidrofilnost</b>	1	580	90
<b>Vreme za relativni početak dejstva</b>	6	2	1
<b>T<sub>1/2ke0</sub> (min)</b>	100	6	1
<b>Vreme za postizanje maksimalne koncentracije (min)</b>	19	4	2
<b>Relativna dužina dejstva (min)</b>	78-96	7	2
<b>Prednosti</b>	Dugotrajna analgezija Ekonomska pristupačnost	Brz početak dejstva Povoljan <i>risk/benefit</i> odnos kod starijih	Kratko vreme postizanja dejstva
<b>Nedostatak</b>	Dugo vreme početka dejstva. Mog uće odloženo maksimalno dejstvo i neželjeni efekti	Kratko trajanje dejstva. Povišen rizik od akumulacije leka kod gojaznih pacijenata	Kratko trajanje dejstva

### **Klinička primena opioida**

U neposrednom postoperativnom periodu preko PKA intravenskim putem se najčešće primenjuje morfin zbog njegovih povoljnih farmakoloških karakteristika, pre svega brzog početka dejstva, postizanja adekvatne analgezije ponavljanjem doze u kratkom vremenskom periodu, tj. akumulacije leka, kao i zbog dužine dejstva (4-5 sati). Intravensku primenu opioida u nižim dozama karakteriše hemodinamska stabilnost (Patanwala, Keim, & Erstad, 2010). Učestalost neželjenih efekata opioida može se sniziti kombinovanjem sa neopioidnim analgeticima (Remy, Marret, & Bonnet, 2005).

Pre početka primene IV-PKA morfina, pacijent bi trebalo da primi tzv. udarnu ili *loading* dozu morfina i to putem titracije leka ili putem kontinuirane infuzije. Tek kada je pacijent dovoljno svestan da razume princip korišćenja PKA i kad je vrednost VAS bola ispod 30 mm, treba započeti sa korišćenjem morfina preko PKA pumpe (Imantalab et al., 2017). Preporuka je da kod pacijenata na PKA treba redovno kontrolisati respiratornu frekvencu, stepen sedacije, saturaciju hemoglobina periferne arterijske krvi kiseonikom, krvni pritisak, srčanu frekvencu, prisustvo neželjenih efekata, količinu isporučenog leka, kao i količinu preostalog leka u rezervoaru. Kliničke studije su pokazale da je prosečna upotreba morfina u jedinicama intenzivnog lečenja putem PKA 1-10 mg/h, što zavisi od vrste hirurške intervencije, intenziteta bola i individualnih razlika (Momeni, Crucitti, & De Kock, 2006). Većina pacijenata koristi bolus od 1 mg, sa *lockout* periodom (period pauze isporuke leka preko pumpe) od 5 min do 10 min (Kim, Czuczman, Nicholson, Pham, & Richman, 2008). Opioidno tolerantni pacijenti, obično zahtevaju bolus od 2 do 3 mg, pri čemu je primećeno da je učestalost aktiviranja pumpe od strane pacijenta manja. Kod pacijenata koji nisu primenjivali opioide pre hospitalizacije, maksimalna doza ne bi trebalo da prelazi 10 mg/h tj. jedan mg na svakih šest minuta, a kod opioidno tolerantnih 30 mg/h (Tsui et al., 1996). Minimalna izmerena plazma koncentracija morfina sa analgetskim efektom iznosi 20-40 ng/ml, što odgovara dozi od 1,5-3 mg/h (Tsui et al., 1996). Intravensku primenu opioda u nižim dozama karakteriše hemodinamska stabilnost (Patanwala et al., 2010). Neželjeni efekti opioda su respiratorna insuficijencija, poremećaji na nivou gastrointestinalnog i urinarnog sistema (Remy et al., 2005).

Primena opioda za terapiju bola nakon torakotomije omogućava adekvatnu analgeziju u miru, ali opiodi nisu podjednako efikasni kod dinamičkog tipa bola, tako da je njihova primena preporučena ukoliko postoje kontraindikacije za epiduralnu analgeziju, ili je epiduralna analgezija nedelotvorna kod pacijenta (Shulman et al., 1984; Gottschalk et al., 2006). Studija koja je obuhvatila 1555 pacijenata je jedina do sada pratila perioperativni oporavak pacijenata nakon torakotomije kod dve grupe pacijenata i to onih koji su imali torakalnu epiduralnu analgeziju (ropivakain i sufentanil) i pacijenata kod kojih je primenjivana sistemska opioidna terapija oksikodonom oralno u kombinaciji sa NSAIL.

Interesantno je da je između grupe sa torakalnom epiduralnom analgezijom i sistemskom analgezijom nije postojala razlika u dužini hospitalizacije i u oporavku

peristaltike u postoperativnom periodu, ali je značajno zapažanje da su pacijenti koji su imali torakalnu epiduralnu analgeziju na otpustu primali veću dozu opioida (Kampe et al., 2014). Sve ovo ukazuje na neophodnost daljih istraživanja u cilju adekvatne terapije akutnog bola nakon torakotomije.

#### ***1.3.2.2.2. Nesteroidni antiinflamatorni lekovi***

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) se primenjuju samostalno u terapiji blagog i osrednjeg bola i zastupljeni su u sklopu multimodalnog koncepta postoperativne analgezije. Ostvaruju svoje dejstvo blokadom enzima ciklooksigenaze (COX) značajnog za metabolizam arahidonske kiseline. Enzim COX ima tri forme (izoenzimi) COX1, COX2 i COX3. COX1 izoenzim učestvuje u sintezi tromboksana A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) i prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). TXA<sub>2</sub> povećava agregaciju trombocita, kontrakciju glatkih mišića krvnih sudova, kontrakciju glatkih mišića u bronhijama. PGI<sub>2</sub> stimuliše sekreciju mukusa i reguliše protok krvi kroz sluznicu u GIT-u i vazodilatatorni efekat. PGE<sub>2</sub> reguliše protok kroz bubrege i razmenu jona natrijuma i kalijuma. Izoenzim COX2 je indukovana inflamatornim stimulusom i utiče na sintezu proteaza i prostaglandina, potencira efekte drugih medijatora inflamacije i bola (serotonin, bradikinin i histamin), prouzrokuje febrilnost, inflamaciju i bol. Pretpostavka je da se COX3 nalazi u CNS-u i da učestvuje u sintezi prostaglandina u CNS-u.

NSAIL blokiraju sintezu prostaglandina na periferiji na mestu inflamacije putem inhibicije enzima COX čime se smanjuje ili sprečava primarna hiperalgezija (Bacchi, Palumbo, Sponta & Coppolino, 2012). Centralno, NSAIL smanjuju sintezu prostaglandina na nivou kičmene moždine, jer se u ganglijama dorzalnih korenova, dorzalnoj i ventralnoj sivoj masi kičmene moždine nalaze COX1 i COX2. Na lokalnom nivou, na periferiji se stvara veća količina proinflamatornog citokina interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), koji indukuje lokalno stvaranje COX2 (Rao & Knaus, 2008). Veća količina IL-1 $\beta$  se stvara centralno i smatra se da nije posledica senzorne inervacije, već molekula koji prolazi krvno moždanu barijeru i podiže nivo interleukina IL-1 $\beta$ , što vodi povećanju COX2 u neuronima i ostalim ćelijama u različitim područjima kičmene moždine (Burian & Geisslinger, 2005).

Neželjeni efekti NSAIL su dobro poznati i podrazumevaju oštećenje gastrointestinalne mukoze, renalnih tubula i disfunkciju trombocita (Souter, Fredman & White, 2006). NSAIL poboljšavaju kontrolu bola u sklopu multimodalnog analgetskog režima uz sistemski opioidnu analgeziju i epiduralnu analgeziju za terapiju bola nakon torakotomije (De Cosmo, Aceto, Gualtieri, & Congedo, 2009). Dodatno, u toku izvođenja torakotomije nije uočeno pojačano krvarenje prouzrokovano preoperativnom primenom NSAIL (Møiniche, Rømsing, Dahl, & Tramèr, 2003). Primena NSAIL u perioperativnim uslovima mora biti usklađena sa odnosom *risk/benefit* za određenu grupu pacijenata i hirurških zahvata, tako da oni nisu preporučeni za kardiohirurške pacijente, ali se preporučuju za torakalnu hirurgiju (Ling et al., 2016; Nussmeier et al., 2006; Senard et al., 2010). Istraživanja su usmerena na ispitivanje uticaja NSAIL na dinamički bol i snižavanje incidence neželjenih efekata opioida.

## **Paracetamol**

Paracetamol je analgetik i antipiretik (Graham, Davies, Day, Mohamudally, & Scott, 2013). Iako se paracetamol primenjuje skoro 60 godina, mehanizam dejstva paracetamola još uvek nije sasvim jasan. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na to da paracetamol deluje na nekoliko mesta u CNS-u, koji obuhvataju inhibiciju sinteze prostaglandina kao i interakciju sa serotoninergičkim i kanabinoidnim putevima. Paracetamol inhibira obe izoforme ciklooksigenaza; konstitucionu COX-1 i inducibilnu COX-2 (Józwiak-Bebenista & Nowak, 2014). NSAIL inhibiraju COX, ali postoji značajna razlika u odnosu na paracetamol. Paracetamol ima slabu anti-inflamatornu aktivnost, nema neželjene gastrointestinalne efekte i ima minimalni dozno zavisni uticaj na funkciju trombocita (Graham et al, 2013; Hinz & Brune, 2012; Maund et al., 2011). Pokazalo se da je COX-3 osetljiv na paracetamol, ali njegov značaj kod ljudi je još uvek nepoznat (Simmons, Chandrasekharan, Hu, Roos, & Tomsik, 2005). Čini se da je paracetamol u stanju da najefikasnije inhibira COX u uslovima u kojima je ambijentalna koncentracija peroksidaza niska (na primer u mozgu) (Anderson, 2008). Na periferiji, naročito na mestima inflamacije na kojima je koncentracija peroksidaza visoka, dejstvo paracetamola na COX je značajno smanjeno (Graham et al., 2013; Aronoff, Oaetes, & Boutaud, 2006).

Pretpostavlja se da paracetamol pojačava descendente serotoninergičke puteve bola (Pickering et al., 2006; Pickering, Estève, Lorient, Eschalier, & Dubray, 2008; Klinger & Habib, 2017). Snižanje koncentracije serotonina u mozgu snižava analgetski efekat paracetamola (Bonfont, Alloui, Chapuy, Clottes, & Eschalier, 2003). Istraživanja su pokazala da analgetski efekat paracetamola takođe uključuje i indirektnu aktivaciju kanabinoidnih *CB1* receptora (Bertolini et al., 2006). U mozgu i kičmenoj moždini paracetamol se metabolizira do forme *N*-arahidonilfenolamin (AM404) (Högestätt et al., 2005). AM404 inhibira ćelijsko preuzimanje anandamida, endokanabinoida i agonista jevaniloidnog receptora *TRPV1*, koji ima centralnu ulogu u nocepciji (Zhao & Pickering, 2011). Eksperimenti na animalnim modelima pokazuju da se analgetska aktivnost paracetamola može kompletno zaustaviti dodavanjem *CB1* receptorskih antagonista, dok blokada centralnih COX puteva može da pojača kanabinoidima indukovani antinociceptivni efekat (Ottani, Leone, Sandrini, Ferrari, & Bertolini, 2006; Dani, Guindon, Lambert, & Beaulieu, 2007).

Kombinacija paracetamola sa IV-PKA morfinom nakon velikih hirurških intervencija, dovodi do snižavanja potrošnje morfina za 20%, ali bez snižavanja incidence neželjenih efekata prouzrokovanih morfinom (Remy et al., 2005). Kod akutnog bola nakon torakotomije prikazan je analgetski efekat paracetamola na ipsilateralni bol u predelu ramena, ako se primenjuje preventivno pre operacije i 48 časova postoperativno u kombinaciji sa torakalnom epiduralnom analgezijom ili primenom supozitorija (Mac et al., 2005). NSAIL i paracetamol imaju aditivni efekat (Montgomery, Sutherland, Kestin, & Sneyd, 1996).

Paracetamol primenjen u kliničkoj dozi (4 g) ima malo kontraindikacija i neželjenih efekata, za razliku od NSAIL i COX-2 inhibitora. Potencijalna hepatotoksičnost paracetamola se kod njegove primene u kliničkim dozama dešava retko, dodatno kod pacijenata sa hroničnom bolesti jetre metabolizam paracetamola je normalan (Prescott, 2000). Redukcija maksimalne dnevne doze od 1g najviše tri puta dnevno (3 g) zbog produženog poluvremena eliminacije se primenjuje kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (Benson, Koff, & Tolman, 2005).

Jedan od neželjenih efekata intravenski primenjenog paracetamola je hipotenzija pre svega kod kritično obolelih pacijenata (Needleman, 2013; Boyle et al., 2010). Prema dostupnim podacima, u toku i nakon intravenske primene paracetamola dolazi do pada

sistolnog arterijskog pritiska ili do pada srednjeg arterijskog pritiska (Boyle et al., 2010; De Maat, Tijssen, Brüggemann, & Ponssen, 2010; Picetti et al., 2014; Vera, Zapata, Gich, Mancebo, & Betbesé, 2013).

#### **1.3.2.2.3. Koanalgetici**

U sklopu multimodalnog režima sistemska analgezija i regionalna analgezija se kombinuju sa koanalgeticima kao što su ketamin, gabapentinoidi i kortikosteroidi (Sharma, Gupta, Purohit, & Goyal, 2018). Koanalgetici snižavaju intenzitet bola i potrošnju opioida kod različitih hirurških zahvata i animalnih modela bola nakon torakotomije, naročito kod pacijenata sa visokim rizikom za razvoj značajnog postoperativnog bola ili onih kod kojih primena invazivnih metoda nije moguća (Buvanendran & Kroin, 2007). Koanalgetici imaju i brojne neželjene efekte, tako da je preporučena njihova oprezna primena kod pacijenata sa većim brojem komorbiditeta.

Ketamin je nekompetitivni antagonist fenilciklidinskog mesta NMDA (*N-metil-D-aspartat*) receptora. NMDA receptorski antagonisti pojačavaju opioidima indukovanu analgeziju i usporavaju razvitak tolerancije na opioide (Célèrier et al., 2000). Aktivacija spinalnih NMDA receptora ima ključnu ulogu u razvoju centralne senzitivizacije (Mao, Price, & Mayer, 1995). Prema pojedinim autorima, kombinacija ketamina i IV-PKA morfina je redukovala dozu primenjenog morfina i pozitivno uticala na rani postoperativni FEV<sub>1</sub>, a u kombinaciji sa torakalnom epiduralnom analgezijom snižava se intenzitet postoperativnog bola (Michelet et al., 2007; Suzuki et al., 2006). Međutim, sa primenom ketamina treba biti oprezan kod prisustva kardiološkog komorbiditeta i pratiti pojavu neželjenih efekata kao što je delirijum, što značajno ograničava njegovu primenu uprkos postojanju pozitivnih analgetskih efekata (Allen & Ivester, 2017).

Gabapentin (1-(aminometil) cikloheksan sirćetna kiselina) je antikonvulziv koji se primenjuje u terapiji neuropatskog bola, a pojedine studije ukazuju na njegov potencijal snižavanja postoperativnog bola (Mathiesen, Møiniche, & Dahl, 2007). Gabapentin ostvaruje anti-nociceptivni efekat vezujući se za  $\alpha_2\delta$  subjedinicu voltažno zavisnih kalcijumskih kanala (Maneuf et al., 2003). Kada je u pitanju efekat gabapentina na perioperativnu snižavanje primene opioida i stepen postoperativnog bola u odnosu na

kontrolnu grupu, rezultati meta analiza su kontraverzni (Mathiesen et al., 2007; Fabritius et al., 2016). U akutnom bolu nakon torakotomije nije pokazan efekat preoperativne primene gabapentina na snižavanje intenziteta ipsilateralnog bola u ramenu i intenziteta postoperativnog bola kod pacijenata koji su primili torakalnu epiduralnu analgeziju (Huot et al., 2008; Kinney et al., 2012). Pored toga što se opisuje veća verovatnoća nastanka respiratorne depresije kod kombinacije gabapentina i opioida, gabapentin predstavlja medikament koji može dovesti do zavisnosti (Bonnet & Scherbaum, 2017).

Pregabalin je strukturni analog gama-aminobuterne kiseline (GABA) koji ostvaruje svoje dejstvo vezivanjem za  $\alpha$ -2 $\lambda$  subjedinicu voltažno zavisnih kalcijumskih kanala, koji su široko rasprostranjeni u mozgu i kičmenoj moždini (Taylor, Angelotti, & Fauman, 2007). Pregabalin modulira oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera, kao što su glutamat, norepinefrin, substanca P (Gajraj, 2007). Pregabalin ima povoljniji farmakološki profil od gabapentina, njegova apsorpcija je nezavisna od doze, potentniji je od gabapentina i ima manje neželjenih efekata (Chizh et al., 2007). Ipak i pregabalin može dovesti do konfuzije, somnolencije, potencijalne respiratorne depresije u kombinaciji sa remifentanilom, promene kognitivnog statusa i zavisnosti (Bonnet & Scherbaum, 2017; Myhre, Diep, & Stubhaug, 2016). Neke studije su pokazale da postoperativna primena pregabalina značajno snižava postoperativnu potrošnju opioida (Mathiesen et al., 2008; Shneker & McAuley, 2005).

Glukokortikoidi mogu delovati analgetski, antiemetički, antiinflamatorno i antipiretički (Stahn, Löwenberg, Hommes, & Buttgereit, 2007). Smatra se da analgetski efekat ostvaruju putem smanjene sinteze prostaglandina inhibicijom enzima fosfolipaze i COX-2 izoenzima (Romundstad & Stubhaug, 2007; Kehlet, 2007). Glukokortikoidi kao koanalgetici u terapiji akutnog postoperativnog bola snižavaju intenzitet bola, pre svega dinamičkog bola (Nielsen et al., 2015; De Oliveira, Almeida, Benzon, & McCarthy, 2011). Brojni neželjeni efekti glukokortikoida kao što su iritacija želuca, usporeno zarastanje rana, poremećaj homeostaze glikemije i retencija natrijuma, značajno ograničavaju njihovu primenu (Schäcke, Döcke, & Asadullah, 2002). Opisana je primena deksametazona u terapiji akutnog bola nakon torakotomije, u sklopu multimodalnog pristupa, ali su retke studije koje su nastavile da izučavaju njegov značaj (Fiore et al., 2016; Romero, Garcia, & Joshi, 2013).



### ***1.3.3. Nefarmakološke metode***

Farmakološka terapija bola utiče na somatsku odnosno fiziološku dimenziju bola, a nefarmakološke metode deluju na afektivnu, kognitivnu, bihevioralnu i socijalno-kulturološku dimenziju bola (Bernatzky, Presch, Anderson, & Panksepp, 2011). Nefarmakološke metode se primenjuju kao adjuvantne u kombinaciji sa opioidnim i neopiodnim analgeticima u terapiji bola srednjeg ili visokog intenziteta (Boitor, Gélinas, Richard-Lalonde, & Thombs, 2017; Cheung et al., 2018). Mehanizam dejstva nefarmakoloških metoda se zasniva na promenama koje se tiču senzornog i afektivnog procesa modulacije bola. Ove promene podrazumevaju snižavanje aktivnosti talamusa, primarnog i sekundarnog somatosenzornog korteksa, insule, prednjeg cingularnog korteksa, kao i povećanu aktivnost periakveduktne sive mase, cingulofrontalnog korteksa i posteroirnog dela talamusa (Valet et al., 2004).

Nefarmakološke metode povećavaju individualni osećaj kontrole bola i povećavaju aktivnost i funkcionalni kapacitet, snižavaju stres i anksioznost, distrakcijom snižavaju fokusiranost pacijenta na bol i snižavaju potrebu za analgeticima, na taj način snižavajući incidencu neželjenih efekata. Nefarmakološke metode koje se koriste u terapiji bola, uključujući postoperativni bol mogu se podeliti na fizičke, kognitivne, bihevioralne i druge komplementarne metode ili na invazivne ili neinvazivne metode.

#### ***1.3.3.1. Neuromodulatorne tehnike***

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za neuromodulaciju (*International Neuromodulation Society*), neuromodulacija predstavlja „promenu nervne aktivnosti putem ciljane primene stimulusa, kao što su električna stimulacija ili hemijski agensi, na specifična mesta nervnog sistema na telu“ (Mekhail et al., 2010), a u cilju normalizacije ili modulacije funkcije nervnog tkiva. U okviru neuromodulacije, poslednju dekadu obeležava značajni napredak tehnika neinvazivne stimulacije mozga, u prvom redu repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (rTMS) i transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (tSJS; originalni izraz *transcranial direct current stimulation*, tDCS). Neuromodulacija, bilo da se radi o električnoj ili magnetnoj, pobuđuje odgovor organizma putem stimulacije aktivnosti nervnih ćelija, što dovodi do toga da populacije

nerava oslobađaju neurotransmitere poput dopamina (Hoerbelt, Lindsley & Fleck, 2015), ili druge hemijske supstance poput peptida substance P, koji zatim regulišu nadražljivost i obrasce okidanja impulsa u neuronskim krugovima. Verovatno postoji i direktan neurofiziološki efekat na membranu neurona kao mehanizam dejstva interakcije električne struje i neuralnih elemenata. Potencijalni mehanizmi dejstva neuromodulacije podrazumevaju blokadu depolarizacije, normalizaciju neuralnog okidanja impulsa, aksonalnu blokadu i supresiju oscilacija neuronske mreže (Charlotte J Stagg & Nietsche, 2011).

Transkranijalna magnetna stimulacija se ostvaruje postavljanjem kalema za stimulacije na poglavinu ispitanika. Ostvarenjem magnetnog fluksa visokog intenziteta, a veoma kratkog trajanja, dolazi do aktivacije neuralnih elemenata u površnim slojevima moždane kore, a potom do aktivacije srazmerno velikih neuronskih populacija i određenog broja sinapsi u nizu, a posledično i do udaljenih efekata ove vrste stimulacije, kao što je, na primer, motorni odgovor u mišiću šake (ili stopala) u zavisnosti od lokalizacije stimulacije. Pojava ili izostanak ove vrste odgovora diktiran je intenzitetom same stimulacije, i “prekoračenjem” praga motornog podražaja aktivacije ciljanog mišića na periferiji, što vodi ka činjenici da primena pojedinačnih magnetnih pulseva, metodom TMS-a, vodi do “okidanja” akcionog potencijala (Ilić et al, 2002). Suprotno ovom, tSJS uzrokuje promene nadražljivosti moždane kore, ali bez podsticaja elektrofiziološki merljivog odgovora, odnosno primenom ove metode dolazi samo do izmena membranskog potencijala neurona u mirovanju u pravcu depolarizacije (čime se proizvodi olakšano spontano okidanje neurona) ukoliko se na ciljanoj lokalizaciji isporučuje anodni oblik stimulacije, ili hiperpolarizacija prilikom katodne stimulacije (Michael A. Nitsche et al, 2003).

### **1.3.3.2. Transkranijalna stimulacija mozga jednosmernom strujom**

#### **1.3.3.2.1. Definicija**

Neinvazivna stimulacija mozga električnom strujom predstavlja adjuvantnu metodu u usponu u lečenju hroničnih bolnih sindroma, a u poslednje vreme i lečenju akutnog postoperativnog bola. Princip njenog dejstva se zasniva na stimulaciji mozga putem primene električnih polja jednosmerne struje. Budući da su klinički rezultati primene tSJS obećavajući, kao i činjenica da je bezbedna, dobro tolerisana, ekonomski pristupačna i jednostavna, čine je sve prisutnijom u kliničkoj praksi. Njen dugotrajni analgetski efekat se najverovatnije objašnjava promenama u aktivnosti neuronske mreže koja učestvuje u cerebralnoj obradi bola.

Elektrode omogućavaju stimulaciju specifičnih delova mozga tokom intervala između 10-20 minuta, što rezultuje neuroplasticitetom glutamatergičkih sinapsi i na taj način promenama kortikalne ekscitabilnosti koje traju jedan čas ili duže. Analogno farmakološkim neuromodulatorima tSJS ne indukuje aktivnost neuronske mreže u mirovanju, već vrši modulaciju spontane neuralne aktivnosti (Fritsch et al., 2010). Usled toga, intenzitet i smer efekata kritično zavise od prethodnog fiziološkog stanja ciljanih neuralnih struktura (Antal, Ambrus, & Chaieb, 2014). tSJS menja prag podražaja stimulisanih neurona, na taj način menjajući i verovatnoću njihovog okidanja (M Nitsche & Paulus, 2000; Michael A.Nitsche & Paulus, 2001; Michael A. Nitsche, Nitsche et al., 2003; Fritch et al, 2010). Načelno, postoje dva oblika tSJS stimulacije, koji se nazivaju anodnom i katodnom stimulacijom, a određuju se prema polaritetu elektroda iznad ciljane zone stimulacije. Efekti tSJS-a na kortikalnu nadražljivost zavisni su od polariteta elektroda, na način da anodni tSJS pojačava nadražljivost, dok katodni smanjuje, ukoliko se električno polje primenjuje unutar određenih raspona parametara (Michael A.Nitsche et al., 2008; Michael A. Nitsche, Liebetanz et al., 2003).

Skorašnja ispitivanja su pokazala da tSJS vrši interakciju sa brojnim neurotransmiterima u mozgu, kao što su dopamin, acetilholin, serotonin i g-aminobuterna kiselina (GABA), kao i da pokreće promene koje se tiču neurotrofičkog faktora koji proizvodi mozak (*BDNF-brain derived neurotrophic factor*), a koji je uključen u obradu bolnih informacija (Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013; Monte-Silva et

al., 2013; Michael A. Nitsche, Grundey et al., 2004; Michael A. Nitsche, Jaussi et al., 2004; Michael A. Nitsche, Liebetanz et al., 2004). Istraživanja su pokazala da tSJS može da vrši ushodnu i nishodnu regulaciju funkcionalnih veza između različitih moždanih regiona, obuhvatajući one koji su odgovorni za kognitivnu, motornu i funkciju obrade bola (slika 1). Ovi podaci, zajedno sa podacima dobijenim iz drugih studija (Michael A. Nitsche et al., 2006), ukazuju da efekat tSJS-a nije ograničen samo na područje ispod elektroda. Na taj način se pružaju dokazi o promeni aktivnosti u distalnim međusobno povezanim kortikalnim i subkortikalnim strukturama. Sve ove osobine čine tSJS prigodnim sredstvom u modulaciji bolnih sindroma, koji podrazumevaju patološke promene neuronske aktivnosti, ekscitabilnosti i povezanosti na multiplim nivoima i mestima cerebralne obrade bola (Stefani et al., 2012). Budući da je pored olakšanja bola primenom tSJS, utvrđena i mogućnost izmene maladaptivnog plasticiteta u obradi bolnih informacija, ova tehnika dobija dodatni značaj u terapiji bola (Karl, Birbaumer, Lutzenberger, Cohen, & Flor, 2001; Napadow et al., 2006).

Efekti i funkcionalni ishod tSJS-a zavise od više faktora, kao što su:

- Parametri vezani za tSJS (isporučena doza (Birbaumer et al., 1997)) polaritet struje i pozicija elektroda)
- Populacija pacijenata i etiologija bolesti
- Dodatna terapija i intervencije.

Princip primene tSJS se zasniva na nastanku električnog polja između para elektroda koje su postavljene na kožu poglavine; iznad regije od interesa postavlja se stimulatívna elektroda, dok se referentna postavlja na drugo mesto bilo na glavi (cefalička referenca), na primer kontralateralna orbita ili izvan glave na primer na deltoidnom mišiću (ekstracefalička referenca) (Michael A. Nitsche et al., 2008). Načelno, ukoliko se na ciljnu tačku, odnosno regiju od interesa postavlja anoda u regionu stimulacija dolazi do porasta nadražljivosti, dok se postavljanjem katode ista snižava (Cambiaghi et al, 2010; Fritsch et al., 2010). Opisana stimulacija u oba slučaja ukoliko se primenjuje dovoljno dugo i ponavljano izaziva plastične promene mozga, za koje se veruje da im u osnovi leže mehanizmi analogni dugotrajnoj potencijaciji (*long-term potentiation*, LTP) ili dugotrajnoj depresiji (*long-term depression*, LTD). Smatra se, međutim, da je ovaj efekat ipak značajno složeniji nego što se ranije mislilo. Naime, u zavisnosti od trajanja, moguće je da anodna stimulacija dovede i do smanjene nadražljivosti; ili da katodna stimulacija

proizvede porast nadražljivosti ukoliko se intenzitet stimulacije uveća (Monte-Silva et al., 2013; Batsikadze, Moliadze, Paulus, Kuo, & Nitsche, 2013). Ovo govori u prilog tome da odnos između stimulacije i neuralnog odgovora ne zavisi samo od tipa stimulacije, već i od dužine i intenziteta stimulacije.

Do sada se smatralo da tSJS ima skoro isključivo efekat lokalizovan na strukture korteksa opisanim LTP-sličnim i LTD-sličnim mehanizmima (Ranieri et al., 2012). Međutim, studije na eksperimentalnim životinjama su na osnovu izmena regionalnog cerebralnog protoka krvi, pokazale da tSJS u isto vreme deluje i na subkortikalne strukture kao što su medijalni longitudinalni fascikulus i talamus (Bolzoni, Petterson, & Jankowska, 2013). Nije sigurno, međutim, da li su ove promene izazvane neposredno promenama membranskih potencijala neurona navedenih struktura ili povećanom nadražljivošću neurona korteksa i njihovim vezama sa dubljim strukturama (Im, Park, Shim, Chang, & Kim, 2012).

Osnovnim efektom tSJS smatra se promena polariteta neuronske membrane i praga za generisanje akcionog potencijala (Charlotte J Stagg & Nitsche, 2011). TSJS, za razliku od TMS, ne dovodi do izazivanja akcionog potencijala, već menja maksimalno vreme za koje pojedini neuroni primaju input iznad praga nadražljivosti (Anastassiou, Perin, Markram, & Koch, 2011). U kliničkim studijama, ovaj efekat se objašnjava depolarizacijom sa mestu delovanja anode, odnosno hiperpolarizacijom na mestu delovanja katode (Michael A. Nitsche, Müller-Dahlhaus, Paulus & Ziemann, 2012). Međutim, u okviru jednog električnog polja, svaki deo pojedinačne ćelije je drugačije stimulisan. Strukturne komponente ćelije (npr. jedro), su katodnom stimulacijom depolarizivane, dok su anodnom hiperpolarizivane (Arlotti, Rahman, Minhas, & Bikson, 2012; Rahman et al., 2012).

### **Molekularni mehanizmi transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom**

Direktna primena jednosmerne struje izaziva ćelijsku migraciju, fenomen koji se naziva elektrotaksa, menja ćelijsku orijentaciju, diferencijaciju i metabolizam. Ovi efekti variraju i zavisi od tipa ćelija koje su zahvaćene (McCaig, Rajnicek, Song, & Zhao, 2005; Zhao, 2005). Iako su ovi mehanizmi delovanja nedovoljno istraženi, smatra se da se promene u ćelijskoj orijentaciji i brzini ćelijske migracije mogu objasniti

lokalizovanim pomeranjem intracelularnog jona  $Ca^{2+}$  (Mycielska & Djamgoz, 2004). Pod dejstvom jednosmerne struje unutar ćelijske membrane se dešava i asimetrična relokalizacija receptora (McLaughlin & Poo, 1981; McCaig et al., 2005). Primeri za takve receptore su acetilholinski receptori kao i porodice tropomiozin receptorskih kinaza. Ovi se receptori sakupljaju na jednom kraju električnog polja čime se izaziva tzv. elektrotaksični efekat (McCaig et al., 2005). Smatra se da upravo ovaj efekat doprinosi dugotrajnim efektima neuromodulacije. Takođe, ovaj efekat je najprisutniji kada je postsinaptička membrana u blizini negativnog pola električnog polja. Time dolazi i do otvaranja voltažno-zavisnih jonskih kanala, kao i do aktivacije *N*-metil-d-aspartat receptora (Kampa, Clements, Jonas & Stuart, 2004). I drugi molekularni mehanizmi utiču na neuromodulaciju, kao što je na primer promena u ekspresiji neurotrofičnog faktora proizvedenog u mozgu (*brain derived neurotrophic factor-BDNF*) (Fritsch et al., 2010).

Pored navedenih, u nastanku efekata neuromodulacije uključeni su i drugi neurotransmiteri. Ustanovljeno je da nakon primene tSJS na primarni motorni korteks dolazi do pada nivoa  $\gamma$ -amino-buterne kiseline, što je utvrđeno putem magnetna rezonanca spektroskopije (C.J. Stagg et al., 2009). Blokada preuzimanja serotonina pojačava dugotrajnu potencijaciju indukovanu anodnom stimulacijom motornog korteksa i pretvara katodnom izazvanu dugotrajnu depresiju u dugotrajnu potencijaciju. Primenom antagonista dopaminskih D2 receptora anulira se katodni i odlaže anodno izazvan plasticitet primenom tSJS kod zdravih dobrovoljaca, što upućuje na značaj dopamina i serotonina u izazivanju efekata tSJS (Michael A. Nitche et al., 2006).

### **Efekti transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na neuralne i inflamatorne procese**

Pored navedenog, tSJS utiče i na fiziološke procese kao što su inflamacija, neurogeneza, neuroplasticitet i angiogeneza. Dosadašnja istraživanja upućuju na to da anodna tSJS povećava amplitudu i smanjuje vreme potrebno za okidanje glutamatergičkih neurona (suprotan efekat izaziva katodna stimulacija) (Cambiaghi et al., 2010). Nasuprot tome i kod katodne i kod anodne stimulacije, smanjeno je okidanje interneurona kod zdravih dobrovoljaca, što je, pretpostavlja se, prouzrokovano smanjenim oslobađanjem  $\gamma$ -aminobuterne kiseline (C.J. Stagg et al., 2009). Kod katodne tSJS takođe dolazi do

snižanja glutamata, dok je kod animalnih modela koncentracija dopamina povećana (C.J. Stagg et al., 2009; Tanaka et al., 2013).

Pokazano je da u in vitro uslovima, primena jednosmerne struje može da ubrza i polarizuje migraciju nekoliko tipova perifernih imunih ćelija, uključujući limfocite, monocite, neutrofile, makrofage i polimorfonukleare (Li et al., 2011; Zhao et al., 2006). Visokovoltazno električno polje može da isprovocira inflamatorni odgovor kod BV2 ćelija mikroglije, što se ispoljava povećanom ekspresijom COX 2 (Peletier et al., 2014). In vitro primena jednosmerne električne struje ubrzava kretanje endotelijalnih ćelija prema anodi i njihovu orijentaciju (Zhao et al., 2003; Long, Yang, & Wang, 2011). Dodatno, kada električno polje prevazilazi 100 V/m, kultivisane endotelne ćelije ne samo da se produžavaju, već i sekretuju visoke nivoe vaskularnog endotelnog faktora rasta, azotnog oksida i interleukina 8, što zajednički ima značajnu ulogu u angiogenezi (Bai, Forrester, & Zhao, 2011).

#### ***1.3.3.2.2. Protokoli transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom***

Obrada bolnih informacija nije ograničena isključivo na jedno područje mozga ili samo jedan senzorni sistem. U tom smislu, raznovrsnost plasiranja elektroda korišćenih u studijama o bolu, proističe iz složenosti neuralne mreže cerebralne obrade bola, što podrazumeva vegetativne, senzorno-diskriminativne, afektivne i kognitivne aspekte bola. Vegetativni i neuroendokrini aspekti percepcije bola vezani su za subkortikalne strukture poput amigdaloidnog kompleksa ili hipotalamusa. Senzorno-diskriminativni aspekt bola posredovani su strukturama spinotalamičkog trakta, lateralnog hipotalamusa, somatosenzorne regije i posteriorne insule, zajedno sa signalima poreklom iz nishodnih kortikotalamičkih puteva. Konačno, afektivno/kognitivno procesuiranje bola vezuje se za prednji insularni i cingularni korteks, kao i za prefrontalna područja mozga (Fregni et al., 2006; Fenton, Palmieri, Boggio, Fanning, & Fregni, 2009).

Ukoliko se poštuju sve preporučene mere bezbedne primene, što obuhvata striktno pridržavanje odobrenih protokola stimulacije, odgovarajuća edukacija osoblja za primenu tSJS, kao i upotreba aparata koji poseduju neophodne sertifikate bezbedne primene kod ljudi, u okviru kliničkih istraživanja do danas je obavljeno više desetina hiljada sesija tSJS bez ikakve povrede kože poglavine (Brunoni et al., 2011; Kalu, Sexton, Loo, &

Ebmeier, 2012; Loo et al., 2012; Fertoni, Ferrari, & Miniussi, 2015). Elektrode koje se koriste za tSJS su: 1) metalne ili sprovodne gumene elektrode; 2) elektrode od sunderastog materijala; 3) kontaktni medijum na bazi elektrolita (fiziološki rastvor, gel); 4) drugi materijal koji može da sprovede jednosmernu struju (plastično kućište).

Prilikom tSJS metalne ili sprovodne gumene elektrode ne bi trebalo da se plasiraju direktno na kožu, jer dolazi do elektrohemijske reakcije (Merrill, Bikson, & Jefferys, 2005). Između kože i elektroda se koristi medijum poput fiziološkog rastvora ili provodnog gela. Međutim, preterana količina fiziološkog rastvora može da ometa reproducibilnost primene i efekata tSJS. Tako je moguće da dođe do prelivanja tečnosti van sundera, čime se pokriva i područje izvan elektroda. Na taj način električnog polje bi bilo aktivno, umesto u području neposredno ispod elektroda, u značajno širem području koje fiziološki rastvor pokrije. Iz ovog razloga, posebno je značajno da se pažljivim plasmanom elektroda, ostvari dobar kontakt isključivo ispod područja elektrode, te da ne bude preteranog zasićenja fiziološkim rastvorom. To se postiže aplikovanjem fiziološkog rastvora pomoću šprica.

Kao i pomenuta zasićenost sunderastih elektroda fiziološkim rastvorom, tako i oblik/veličina elektroda značajno mogu uticati na distribuciju struje distribuirane ka neuralnom tkivu (Minhas, Datta, & Bikson, 2011). Način prolaska struje kroz one delove mozga koji se ciljaju tokom tSJS-a, zavisi kako od konfiguracije elektroda tako i od anatomije mozga. Osoba koja izvodi tSJS određuje broj elektroda (obično  $\geq 2$ ), njihov oblik i veličinu (uobičajeno sunderi veličine 5x5 ili 5x7 cm), kao i poziciju elektroda na telu (slika 8).



**A****B**

**Slika 8.** Na slikama je prikazan jedan način pozicioniranja elektroda na primeru iz naše studije. Radi lakšeg uočavanja položaja elektroda za aplikaciju tSJS-a su uvećane na slici A, slika B prikazuje realan odnos. (Ilustraciju izradila Meri Ivanovska)

Delovi mozga koji su ispod anode bi trebalo da povećaju svoju ekscitabilnost, dok bi delovi bliži katodi trebalo da smanje ekscitabilnost. Međutim, ova dešavanja variraju u zavisnosti od upotrebljene doze i aktivnosti moždanog regiona o kojem je reč. Uopšteno, ukoliko je cilj povećanje ili smanjenje moždane aktivnosti, anoda ili katoda se plasira iznad željenog dela mozga, dok se „suprotna“ elektroda najčešće stavlja na kontralateralni supraorbitalni region. Čest način montiranja sistema za tSJS je tzv. bicefalički, kod koga katoda snižava podražljivost ciljanog područja u mozgu, a anoda pojačava (Michael A.Nitsche, Liebetanz et al., 2003). Postoji visoka varijabilnost u pogledu plasiranja i konfiguracije elektroda, što dovodi do veoma različitih rezultata. Postoje čvrsti dokazi da relativna pozicija stimulacije menja neuromodulaciju ispod pojedinačnih elektroda (Moliadze, Antal, & Paulus, 2010). Povećanje udaljenosti između elektroda smanjuje jačinu neuromodulacije (Bikson, Datta, Rahman, & Scaturro, 2010). Različita moždana aktivnost ispod referentne elektrode izaziva različitu moždanu aktivnost ciljnog mesta. U tom smislu, u većini studija se referentna elektroda postavlja na kontralateralnu orbitu; ovaj izbor je napravljen zato što najveći deo struje ispod referentne elektrode biva široko distribuiran (M A Nitsche et al., 2007).

Monocefalička tSJS podrazumeva plasiranje ekstracefaličke referentne elektrode. Ovakav protokol pomaže da se eliminiše nejasan efekat referentne elektrode na moždano tkivo. Učestale pozicije elektroda su sledeće: motorni korteks i istostrano rame (Accolla

et al., 2007), inion i baza vrata (Accornero, Li Voti, La Riccia, & Gregori, 2007), leva frontotemporalna regija i desno rame (Monti et al., 2008), bifrontalno i nedominantna ruka (Koenigs, Ukeberuwa, Champion, Grafman, & Wassermann, 2009), bilateralni dorzolateralni prefrontalni korteks i desni deltoid (Priori et al., 2008). Međutim, kod ekstracefalnih elektroda postoji briga vezana za efekte električnog polja kroz moždano stablo, posebno u veoma ranim periodima primene tehnike (sredinom XX veka), kada su opažene nuspojave tipa mučnine, ometanja govora, gubitka fine motorne kontrole, kao i respiratorne poteškoće (Lippold & Redfearn, 1964).

Treći oblik postavljanja tSJS je ne-cefalnički. Ovde se jednosmerna struje isporučuje nekortikalnim delovima mozga (Ferrucci et al., 2008; Galea, Jayaram, Ajagbe, & Celnik, 2009). Najčešće je primenjivan bicefalnički 10-20 elektroencefalografski (EEG) pozicioni sistem (Oostenveld & Praamstra, 2001), mada postoje i noviji sofisticirani neuronavigacioni sistemi (Feurra et al., 2013; Santarnecchi et al., 2014). S obzirom na to koji su to delovi mozga koji su najvažniji u procesuiranju bola, način postavljanja elektroda najčešće podrazumeva:

- Povećanje ekscitabilnosti primarnog motornog korteksa putem tSJS-a, postavljanjem anode iznad primarnog motornog korteksa (M1), dok se katoda plasira na supraorbitalni region

- Smanjenje ekscitabilnosti somatosenzornog korteksa (S1) plasiranjem katode iznad njega, dok se anoda stavlja na kontralateralni supraorbitalni region

- Stimulacija iznad dorzolateralnog prefrontalnog korteksa (DLPFC). Anoda se plasira iznad levog DLPFC, dok se katoda plasira iznad kontralateralnog supraorbitalnog regiona ili iznad desnog DLPFC.

Najčešće korišćen intenzitet struje u toku tDCS-a iznosi 1-2 mA, primenjen tokom perioda 10-20 min, putem elektroda veličine od 25-35 cm<sup>2</sup> u prečniku. Tretman se ponavlja u toku nekoliko dana (uzastopno ili sa pauzom), u toku jedne ili nekoliko nedelja. Postoje čvrsti dokazi koji se tiču sigurnosti i tolerabilnosti u okviru ovih granica (Hsieh, Belfrage, Stone-Elander, Hansson, & Ingvar, 1995). Iako su u nekim studijama proučavane stimulacije većeg intenziteta i dužeg trajanja, ovo u oba slučaja ne povećava efikasnost tSJS-a. U studijama modela za primarni motorni korteks, pokazano je da prolongirana stimulacija pri jačem intenzitetu, može dovesti do obrnutog efekta na neuronalnu ekscitabilnost (Zaghi, Heine, & Fregni; Moisset & Bouhassira, 2007).

Dalje, mnoštvo farmakoloških agenasa može da potencira ili smanji efekat tSJS-a. Prema tome, ukoliko se planira tSJS, mora se uzeti u obzir šta od lekova pacijent prima. Na primer, serotoninsko potenciranje putem uzimanja inhibitora preuzimanja serotonina, pojačaće anodnu ekscitabilnost putem tSJS-a, ali će promeniti i katodno izazvano smanjenje ekscitabilnosti i facilitaciju. Sličan efekat se postiže sa amfetaminom, kao i sa N-metil-d-aspartat receptorskim agonistom D-cikloserinom. Nasuprot tome, agensi koji blokiraju dopaminergičke receptore, kao što su neuroleptici, anuliraju tSJS efekte.

Dopaminergičko potenciranje ima nelinearni efekat na promene ekscitabilnosti izazvane tSJS-om, uključujući i prolongiranje smanjenja ekscitabilnosti. Ovi efekti mogu biti korisni pri poboljšavanju efekata tSJS-a, ali mogu i da smanje postizanje željenih efekata. Treba napomenuti da su tSJS efekti smanjeni kod pušača (nikotinskih zavisnika) zbog obustavljanja nikotina. Studije u kojima su korišćeni kompjuterizovani modeli protoka struje kroz mozak u toku tSJS-a, ukazuju na to da bi tSJS protokole trebalo posebno prilagoditi u specifičnim vulnerabilnim populacijama, poput dece, ili kod pacijenata koji imaju defekt lobanje i nakon cerebrovaskularnog insulta (Batsikadze et al., 2013).

Budući da distribucija struje prema moždanom tkivu zavisi kako od doze tSJS-a (pozicije elektroda, jačine struje), tako i od anatomije glave, nekih opštih osobina i patoloških varijacija, one se moraju uzeti u obzir prilikom planiranja tSJS-a. Manja veličina glave kod dece dovešće do toga da struja koja protiče kroz mozak bude veće jačine u odnosu na odrasle, pri čemu je jednaka jačina bila primenjena na skalp, mada nema dokaza za povećan rizik kod dece prilikom korišćenja standardnih tSJS protokola (Monte-Silva et al., 2013; Michael A.Nitsche et al., 2012). U slučaju povrede ili hirurgije glave struja mora biti izmenjena. Način prolaska struje kroz mozak takođe će biti izmenjen i kod cerebralnih lezija poput insulta, mada nema dokaza da i u ovom slučaju postoji smanjena tolerancija na upotrebu postojećih protokola.

#### **1.3.3.2.3. *Lažna (sham) stimulacija***

Uobičajeni postupak za postizanje „slepe“ studije je korišćenje protokola sa lažnom (sham) stimulacijom. Ovo obuhvata pojačavanje i smanjivanje stimulacije kao kod „prave“ stimulacije, ali uz korišćenje željenog intenziteta samo u toku desetine sekundi.

Ispitanici mogu inicijalno osećati svrab ili mravinjanje, bockanje, čime se ostvaruje efekat nalik pravoj stimulaciji, ali ovako primenjena stimulacija traje suviše kratko da bi imala bilo kakav biološki relevantan efekat. Sa intenzitetom struje od 1mA i veličinom elektroda od 25cm<sup>2</sup>, sprovođenje ovakvog protokola u više navrata je obezbedilo da ispitanici nisu bili svesni modaliteta stimulacije (Ambrus et al., 2012). Stimulacija višeg intenziteta, međutim, proizvodi više senzacija, a čime se može ometati očuvanje „slepog“ dizajna studije, naročito u uslovima ponovljenih primena (O'Connell & al., 2012; Palm et al., 2013). Alternativno, senzacije vezane za kožu se mogu umanjiti primenom topikalnog anestetika (Guleyupoglu, Febles, Minhas, Hahn, & Bikson, 2014) ili što bi bilo od još većeg značaja, primenom aktivne kontrole (npr. stimulacijom regije koja je pouzdano irelevantna za cilj studije). Postizanje toga da istraživač bude „slep“ u odnosu na primenjeni protokol stimulacije, moguće je i upotrebom stimulatora koji u sebi imaju funkciju *sham* stimulacije. Međutim, čak i tada prisustvo kožnog eritema, koji nastaje tSJS-indukovanom vazodilatacijom (Durand, Fromy, Bouyé, Saumet, & Abraham, 2002) može da kompromituje zaštitu od prepoznavanja obrasca stimulacije. Eritem se značajno smanjuje primenom acetilsalicilata ili topikalnom primenom ketoprofena (Durand et al., 2002; Guarientiet al., 2002). Prema tome, za postizanje metodološkog zahteva studije visokog kvaliteta u kojoj i istraživači i ispitanici nisu svesni modaliteta stimulacije (aktivni ili lažni), moguće je primenom nekoliko različitih pristupa. Procena specifičnosti efekata tSJS može se vršiti i putem procene efekata suprotnih polariteta stimulacije ili testiranjem efekata na različite regije centralnog nervnog sistema. Kada želimo da demonstriramo da stimulacija primenjena iznad jedne kortikalne regije proizvodi specifičan efekat, postavljanje aktivne kontrole iznad druge regije mozga pruža solidnu osnovu za interpretaciju rezultata. Ako, pak, želimo da demonstriramo specifičan efekat u zavisnosti od polariteta, korišćenje različitih polariteta za stimulisanje iste regije, bio bi adekvatan izbor. Izbor kontrole ima veoma značajan efekat na izvođenje konačnog zaključka i trebalo bi da bude snažno uslovljen postavljenom hipotezom.

#### **1.3.3.2.4. Bezbednost i podnošenje transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom**

U pojmovnom smislu neophodno je praviti strogu razliku između bezbednosti i podnošenja (tolerantnosti) tSJS. Podnošenje, kao termin, se odnosi na prisustvo neprijatnih i neželjenih efekata (na primer osećaj bockanja ili svraba ispod elektroda), što u slučaju tSJS ne dovodi do strukturnog ili funkcionalnog oštećenja. Bezbednost primene odnosi na moguće štetne efekte. Do danas beleženo, najčešće su prijavljivani neželjeni efekti: osećaj bockanja ili svraba ispod elektroda, glavobolja i umor (Poreisz, Boros, Antal, & Paulus; Fertoni et al., 2015). Pojava fosfena (svetlosnih efekata, “svitaca pred očima”) se dešava usled naglog podizanja intenziteta struje. Ova pojava se može preduprediti postepenim povećanjem intenziteta. Eritem ispod elektroda nastaje tSJS-indukovanom vazodilatacijom, tako da nije reč o mogućem štetnom efektu (Durand et al., 2002). Kada govorimo o pitanju bezbednosti primene u užem smislu, prilikom stimulacije motornog korteksa, strukturno oštećenje se izbegava primenom definisanih protokola (Michael A. Nitsche & Paulus, 2001; Michael A. Nitsche, Nitsche et al., 2003). Pri tome se izbegavaju stimulacije iznad fisura ili defekata na kostima lobanje, budući da one povećavaju gustinu struje (Agnew & McCreery, 1987). Opisano je oštećenje kože ispod elektroda najčešće uslovljeno sušenjem medijuma primenjivanog za poboljšanje provodljivosti (Palm et al., 2008). Pokazano je da primena tekuće vode kao medijuma uzrokuje veću verovatnoću oštećenja kože u odnosu na fiziološki rastvor. Ako se koristi neki drugi medijum, poput gela, potrebno je da se stvori dovoljno debeo film između elektroda i poglavine, koji će sprečiti direktan kontakt između kože i elektroda (Michael A. Nitsche et al., 2010; Voss et al., 2014). Ne preporučuje se gel koji se koristi za konvencionalne ravne elektrode, budući da se ne stvara film dovoljne debljine između kože i elektroda. Funkcionalna bezbednost se odnosi na eventualnu pojavu kognitivnih, bihevioralnih i drugih poremećaja koji su neželjeni i ne mogu biti izvedeni iz osnovnih fizioloških efekata tSJS. Prilikom primene do sada usvojenih protokola, nisu zabeleženi specifični efekti tog tipa. Kada se sve uzme u obzir, primena uobičajenih protokola tSJS, sa primenom elektroda precizno definisanih veličina, trajanja stimulacije i intenziteta struje, je bezbedna i dobro se podnosi. Studije novijeg datuma su pokazale da stavljanje jedne elektrode na rame, ekstracefalno, ne utiče na aktivnost srca niti moždanog stabla

(Parazzini, E. Rossi, L. Rossi, & Priori, 2013). Ova pretpostavka se međutim, ne odnosi na bilo koji tSJS protokol, nezavisan od intenziteta struje, trajanja stimulacije i kriterijuma za uključivanje/isključivanje.

Neinvazivna stimulacija mozga putem tSJS predstavlja adjuvantno nefarmakološko sredstvo u terapiji bola koje je u usponu. Rezultati koji su dobijeni pomoću tSJS jesu obećavajući, ali pokazuju i visoku varijabilnost. Da bi se pojačala efikasnost ovog potencijalno moćnog terapijskog sredstva, potrebno je unaprediti znanje o moždanom neuroplasticitetu i njegovoj specifičnoj modulaciji putem tSJS, razviti efikasnije tSJS protokole u cilju oblikovanja efekata tSJS u smislu povećanja analgetske efikasnosti i povećanja inter- i intraindividualne replicibilnosti ishoda. Takođe, efekti tSJS se mogu povećati kombinovanjem sa različitim farmakološkim agensima, kao i bihejvioralnim tehnikama, što se naročito pokazalo efikasnim kod pacijenata sa cerebrovaskularnim insultom i depresijom.

Da bi se obezbedio efektivan i konzistentan pristup, koji je moguće reprodukovati mora se proći adekvatan trening za rukovanje tSJS-om. Iz kliničke pespektive tSJS je veoma atraktivna metoda, aparat je portabilan, metoda jednostavna za primenu i relativno ekonomski pristupačna. Bez obzira na sva ograničenja koja su iznad navedena, smatra se da tSJS ima veliki potencijal i da će u budućnosti imati trajno mesto u kliničkim uslovima.

#### ***1.3.3.2.5. Primena transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom u terapiji bola***

Iskustvo bola koje se dobija putem centralnog nervnog sistema, uslovljeno je raširenom aktivacijom i promenama nadražljivosti unutar mreže međusobno povezanih kortikalnih i subkortikalnih struktura. Ovakva obrada signala boli unutar “mreže” i njegove limbičke i emocionalne posledice nazivaju se “matriks bola” (Peyron, Laurent, & García-Larrea, 2000). U skorije vreme, kod hroničnih bolnih sindroma, poput povreda kičmene moždine, trigeminalne neuralgije ili centralnog bola, uspešno su primenjivane dve tehnike neinvazivne stimulacije mozga: repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (rTMS) i transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (tSJS) (Lima & Fregni, 2008).

TSJS je do sada kao dodatna nefarmakološka metoda češće izučavana u terapiji hroničnog bola, u odnosu na akutni bol. Protokoli tSJS su analizirani u terapiji hroničnog bola neuropataskog tipa donjih ekstremiteta zbog lezije kičmene moždine,

temporomandibularnog zgloba i fibromialgije (Lefaucher et al, 2017). Prema rezultatima ovih studija tSJS je potencijalno efikasna u terapiji hroničnog bola neuropatskog tipa donjih ekstremiteta zbog lezije kičmene moždine (nivo C) i fibromialgije (nivo B) (Lefaucher et al., 2017; Souto et al., 2014). Najčešće ispitivani ishod merenja je bio intenzitet bola, ali su merene i druge komponente relevantne za hronični bol kao što su kvalitet bola, primena analgetika, simptomi, promene u raspoloženju i spavanju i kvalitet života.

TSJS predstavlja metodu koja se može primenjivati kod odraslih i kod dece, ali su neophodne studije koje bi analizirale primenu u dužem vremenskom periodu, posebno imajući u vidu pedijatrijsku populaciju (Rubio et al., 2016). Primena tSJS je dovela do značajnog olakšanja bola kod centralnog bola nakon povrede kičmene moždine (Marquez, van Vliet, McElduff, Lagopoulos, & Parsons, 2013), kao i kod pacijenata sa hroničnim neuropatskim bolom različite etiologije (O'Connell, Wand, Marston, Spencer, & Desouza, 2014). Druga studija koja je podrazumevala dvodnevni tSJS protokol (M1, 1 mA), dovela je do značajnog smanjenja hroničnog bola u maloj karlici (Mori et al., 2010). U randomizovanoj kontrolisanoj studiji, kod pacijenata sa fibromijalgijom refraktarnom na dejstvo lekova, Valle i saradnici su proučavali razlike u analgetskom efektu tDCS tokom primene elektroda iznad M1 i DLPFC (u trajanju od 20 min, sa strujom jačine 2 mA i elektrodama veličine 35 cm<sup>2</sup>, tokom 10 sesija, u trajanju od dve nedelje), u odnosu na lažnu proceduru. Pacijenti su praćeni neposredno nakon tSJS, a zatim i nakon 30 i 60 dana. Iako su i M1 i DLPFC stimulacija dovele do značajnog sniženja u intenzitetu bola (ali ne i lažna stimulacija), sa pozitivnim uticajem na kvalitet života na osnovu merenja izvršenih nakon poslednje tSJS, samo je M1 stimulacija dovela do dugotrajnog olakšanja bola u toku 60 dana praćenja. Analgetski efekat DLPFC stimulacije nije istrajao u toku 30 dana praćenja (Fregni, et al., 2006a). Pozitivni rezultati primene tSJS u terapiji farmakorezistentnog hroničnog bola, rezultovali su ispitivanjem efikasnosti tSJS u terapiji akutnog postoperativnog bola.

#### ***1.3.3.2.6. Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom i akutni postoperativni bol***

Iako je do sada tSJS više korišćena kao dodatna metoda u terapiji hroničnih bolnih sindroma, u poslednjih nekoliko godina sve više nalazi primenu u terapiji akutnog postoperativnog bola. Postoperativno primenjena tSJS svojim analgetskim efektom snižava primenu opioidnih analgetika, učestalost neželjenih efekata opioida (respiratorna depresija, muka, povraćanje, opstipacija, svrab, retencija urina). Sedam kliničkih studija objavljenih u periodu od 2011 do 2017 godine, prikazalo je efekte tSJS na akutni postoperativni bol (tabela 7). Najčešće praćeni parametri su bili postoperativna potrošnja opioida, intenzitet i kvalitet postoperativnog bola i promena raspoloženja.

Jedna od pionirskih studija je izučavala primenu tSJS kod pacijenata sa hroničnim pankreatitisom na postproceduralni bol posle izvođenja endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP), u jednoj seansi neposredno nakon intervencije u trajanju od 20 min (Borckardt et al, 2011). Randomizovana studija po tipu tSJS i sham (kontrola) je obuhvatila 21 pacijenta, pri čemu je anoda postavljena iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa, a katoda iznad desne senzorne kortikalne prezentacije intestinalnog segmenta abdomena. U grupi sa tSJS potrošnja hidromorfona je bila za 22% manja u odnosu na kontrolnu grupu (Borckardt et al., 2011).

Studije koje su izvođene kod pacijenata planiranih za totalnu artroplastiku kolena i primenu tSJS u kombinaciji sa drugim analgetskim metodama za postoperativnu analgeziju su najbrojnije (Borckardt et al., 2013; Borckardt et al., 2017). Reč je o pacijentima koji su u visokom procentu sa perzistentnim bolom i na preoperativnoj opioidnoj terapiji (Borckardt et al., 2013). Prva u nizu ovih studija je obuhvatila 40 pacijenata koji su imali četiri sesije tSJS/sham (kontrola) od po 20 minuta. Sesije su sprovedene po režimu neposredno postoperativno, četiri časa nakon prve stimulacije, prvog postoperativnog dana ujutru i četiri sata nakon toga (Borckardt et al., 2013). Anoda je postavljana iznad motorne kortikalne prezentacije kolena, a katoda iznad prefrontalnog korteksa (Borckardt et al., 2013). Rezultati ove studije su ukazali da je u grupi sa tSJS potrošnja hidromorfona bila za 46% niža u odnosu na kontrolnu grupu. Ista grupa istraživača je sprovela još jednu studiju, u kojoj su poredili efekat prefrontalne u odnosu



na motornu anodnu tDCS stimulaciju po istom režimu kao prethodna studija i za istu vrstu operacije (Borckardt et al., 2017). U ovoj studiji se razlikovao položaj aktivne elektrode tako da su pacijenti raspoređeni u četiri grupe motorna (anoda-motorni korteks/ katoda-desni prefrontalni), prefrontalna (anoda-levo prefrontalno/katoda-desno senzorno), aktivna kontrola (anoda-levi temporookcipitalni spoj/katoda medijalno prednje prefrontalno područje) i kao kontrola *sham* stimulacija (Borckardt et al., 2017). Rezultati su pokazali značajno nižu potrošnju hidromorfona u grupi sa prefrontalnom stimulacijom u odnosu na *sham* i u grupi sa motornom stimulacijom, značajno veću potrošnju hidromorfona u odnosu na *sham* (Borckardt et al., 2017).

Khedr i saradnici su u randomizovanoj kontrolisanoj studiji sprovedenoj na 50 pacijenata primenjivali četiri sesije odnosno jednu dnevno po režimu 1-2 časa po prijemu u jedinicu intenzivnog lečenja i prvog, drugog i trećeg postoperativnog dana (Khedr et al., 2017). TDCS je sproveden u toku 20 minuta, sa anodom postavljenom iznad motorne kortikalne prezentacije kolena i katodom ekstracefalno, na suprotno rame (Khedr et al., 2017). Dobijeni rezultati su pokazali u obe grupe sniženje potrošnje opioida (nalbufina) za 59% u grupi pacijenata sa pravom stimulacijom i za 33% u grupi sa *sham* stimulacijom, četvrtog konsektivnog dana u odnosu na prvi, ali između grupa nije bilo statističke značajnosti u pogledu smanjenja potrošnje leka (Khedr et al., 2017). *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) skor se u grupi sa pravom stimulacijom više smanjivao u odnosu na grupu sa *sham* stimulacijom u periodu praćenja, ali nije bilo statistički značajne razlike među grupama (Khedr et al., 2017). U ovim studijama se pokazalo da je isti kvalitet analgezije bilo moguće obezbediti sa nižom dozom opioida u grupama koje su pored bazičnog vida analgezije (kontinuiranog femoralnog bloka) imale adjuvantnu tSJS.

Dve studije su se bavile pacijentima planiranim za spinalnu hirurgiju, dominantno evakuaciju intervertebralnog diskusa u lumbalnom segmentu kičmenog stuba (Dubois, Osseman, De Fays, et al., 2013), (Glaser, Reeves, Stoll, Epperson, Hilbert, Madan, & George, 2016). U ovom primeru posebno je značajno da su zastupljeni pacijenti sa hroničnim bolom i preoperativnom opioidnom terapijom. Dubois i sar. su randomizovanom studijom obuhvatili 59 pacijenata, podeljenih u tri grupe, sa po jednom sprovedenom tSJS i aktivnom elektrodom postavljenom iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Pacijenti su randomizovani u tri grupe sa anodnom stimulacijom,

katodnom stimulacijom i kontrolnu grupa sa *sham* stimulacijom (Dubois et al., 2013). Svi pacijenti su tretirani sa jednom stimulacijom/*sham* i praćeni u periodu od 72 časa. Pacijenti u grupi sa katodnom stimulacijom su imali nižu potrošnju morfina, u odnosu na anodnu i *sham*, ali bez statističke značajnosti (Dubois et al., 2013)

**Tabela 7.** Kliničke studije koje su se bavile evaluacijom efekta tSJS na postoperativni bol.

Referenca	Dizajn studije	Hirurški zahvat	Broj pacijenata (n)	tsjs broj sesija lokalizacija elektroda	Analgetik Način primene Praćenje pacijenta	Ključni nalazi studije	Neželjeni efekti
<b>Borckardt, 2011 (Borckardt et al., 2011)</b>	RKS	ERCP	21	1	PKA (hidromorfon), uticaj bola na spavanje, BPI, bol (VAS, SF- MPQ)	Za 22% snižena upotreba opioida, značajno poboljšan san, snižen intenzitet probadajućeg bola	Nisu uočeni
<b>Borckardt, 2013 (Borckardt et al., 2013)</b>	RKS	Totalna artroplastika kolena	40	4 (2 stimulacije dnevno) Neposredno postoperativno	PKA (hidromorfon), VAS (bol, raspoloženje) Potrošnja opioida (PKA)	Za 46% redukcija potrošnje opioida Nema razlike u VAS i raspoloženju	Nisu uočeni
<b>Dubois i sar, 2013 (Dubois et al., 2013)</b>	RKS;Poređenje između katodne, anodne i sham stimulacije	Hirurgija lumbalne kičme	59	1	PKA (Morfin), VAS (bol, raspoloženje), depresija (Beck-ova skala)	Bez razlike u potrošnji morfina VAS (bol,raspoloženje), BDI	Pruritus ispod elektroda, Pojava fosfena
<b>Glaser i sar, 2016 (Glaser et al., 2016)</b>	RKS	Hirurgija lumbalne kičme	27	4 (2 stimulacije dnevno)	PKA (hidromorfon), bol (NSB)	Za 3% snižena potrošnja hidromorfona	Pruritus, bockanje Toplota mravinjanje ispod elektroda
<b>Khedr i sar, 2017 (Khedr et al., 2017)</b>	RKS	Totalna artroplastika kolena	50	4 (1 dnevno)	Potrošnja nalbufina (titracija), bol (VAS i LANSS)	Snižena potrošnje nalbufina kod tSJS za 59% Snižen LANSS	Mravinjanje
<b>Ribeiro i saradnici, 2017 (R. H. et al., 2017)</b>	RKS	Hirurgija hallux valgus-a	40	2 (Preoperativno)	bol (VAS, NRS), potrošnja analgetika, NRS CPM, B-PCP:S, BDNF	Snižen VAS bol Snižena potrošnja opioida- 73.25% B-PCP:S: niži za 9.41 boda Snižen NRS CPM-bolja funkcija povišen nivo BDNF	
<b>Borckardt i sar, 2017 (Borckardt et al., 2017)</b>	RKS	Totalna artroplastika kolena	58	4 (2 stimulacije dnevno)	PKA (hidromorfon)	Prefrontalna tSJS stimulacija snižena potrošnja opioida	

tSJS-transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom, RKS-randomizovana kontrolisana studija, ERCP-Endoskopska retrogradna holangiopankreatografija, PKA-pacijent kontrolisana analgezija, NSB-Numerička Skala Bola, i nastaviti sa svim skraćenicama, BPI-Brief pain inventory, SF- MPQ-Short form Mc Gill Pain Questionnaire, BDI-Beck depression inventory, CPM-Conditioned Pain Modulation, B-PCP:S -Brazilian Profil of Chronic Pain: Screen, LANSS- Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, BDNF-brain derived neurotrophic factor.

Glaser i sar. su u pilot studiji koja je uključila 27 pacijenata podvrgnutih hirurgiji lumbalne kičme, primenili četiri tSJS/*sham* sesije u trajanju od po 20 min (Glaser et al., 2016). Anoda je postavljena iznad gornjeg motornog korteksa (prezentacija lumbalne regije), dok je katoda postavljena iznad desnog prefrontalnog korteksa (Glaser et al., 2016). Stimulacije su sprovedene po režimu prethodne studije iste grupe istraživača (Borckardt et al., 2013). Autori su registrovali efekat tSJS na krivi kumulativnog PKA značajnu redukciju primene opioida za 23% i snižavanje preoperativno prisutnog bola prilikom otpusta za 31% (Glaser et al., 2016).

Interesantna je, takođe, randomizovana, dvostruko slepa studija sprovedena kod pacijenata ženskog pola, podvrgnutih operaciji *hallux valgusa*-a, koja je ispitala efekat preventivno primenjene tSJS veče i jutro pre operacije (Ribeiro et al., 2017). Primarni cilj je bilo sniženje bola u miru i pri pokretu koji se pokazao značajno nižim u grupi sa tSJS. Funkcionalna nesposobnost procenjivana Brazilian Profil of Chronic Pain: Screen (B-PCP: S) je bila za 9.41 poen niža u tSJS tretiranoj grupi u odnosu na kontrolnu (Ribeiro et al., 2017). Dodatno, uočena je viša aktivnost descendentnog modulatornog sistema procenjivana putem Conditioned Pain Modulation (CPM) (Ribeiro et al., 2017). A merenje koncentracije *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) iz cerebrospinalne tečnosti je ukazala da efekat tSJS-a perzistira u dužem vremenu od samog izvođenja tSJS (Ribeiro et al., 2017).

Rezultati većine prikazanih studija ukazuju da tSJS dovodi do snižene primene opioida u postoperativnom periodu pri čemu je obezbeđena kvalitetna analgezija, sa napomenom da su u pitanju operacije koje su obično klasifikovane kao bolne i kod pacijenata koji su na hroničnoj opioidnoj terapiji, što dodatno otežava adekvatnu postoperativnu analgeziju.

## 2. Hipoteze i ciljevi istraživanja

Na osnovu navedenih činjenica i rezultata dosadašnjih istraživanja postavljene su sledeće hipoteze (H):

- Primena tSJS, kao dodatnog tretmana u ranom postoperativnom periodu značajno snižava količinu intravenski primenjenog morfina u cilju kupiranja proboja bola nakon torakotomije u poređenju sa „lažnom“ stimulacijom.
- Primena tSJS, kao dodatnog tretmana u ranom postoperativnom periodu, značajno umanjuje intenzitet postoperativnog bola kod pacijenata nakon torakotomije u poređenju sa „lažnom“ stimulacijom.

Kod pacijenata sa akutnim postoperativnim bolom kao posledicom torakotomije definisani su sledeći ciljevi istraživanja:

- Izmeriti ukupnu količinu intravenski primenjenog morfina u cilju kupiranja bola nakon torakotomije, kod pacijenata sa primenom tSJS i „lažnom“ stimulacijom.
- Izmeriti intenzitet postoperativnog bola nakon torakotomije, kod pacijenata sa primenom tSJS i „lažnom“ stimulacijom.
- Utvrditi da li postoji značajna razlika u količini intravenski primenjenog morfina i intenziteta postoperativnog bola nakon torakotomije, između pacijenata sa primenjenom tSJS i „lažnom“ stimulacijom.

### 3. Materijal i metode

#### 3.1. Ispitanici / pacijenti

Ispitanike je predstavljala grupa od 62 pacijenta, oba pola, kod kojih je zbog maligne bolesti pluća sprovedena torakotomija i resekcija plućnog parenhima, koji su metodom slučajnog izbora bili dodeljivani grupi sa aktivnim tretmanom (tSJS grupa) ili kontrolnoj grupi sa “lažnim” (sham) tretmanom (kontrolna grupa).

Kriterijumi uključivanja u studiju podrazumevali su:

- Pacijente životne dobi od 18 do 80 godina, komunikativne i sposobne da razumeju i daju pismeni pristanak za učešće u studiji i popune upitnik na dan povratka na odeljenje;
- Pacijente kod kojih je zbog maligne bolesti pluća planirana torakotomija;
- Pacijente ekstubirane u operacionoj sali.

Kriterijumi isključivanja iz studije podrazumevali su kontraindikacije za primenu tSJS, hronična bolna stanja, tretman farmakološkim agensima koji deluju na nivou centralnog nervnog sistema:

- Psihijatrijska oboljenja;
- Neurološka oboljenja;
- Trudnoću;
- Hronična bolna stanja;
- Alergije na medikamente koji će se koristiti u studiji;
- Ugrađen srčani *pacemaker*
- Ugrađene implante u glavi ili strana metalna tela
- Tumore i ostale lezije mozga (Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007).

Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Vojnomedicinske akademije 07. decembra 2015. godine. Sve procedure u toku istraživanja sprovedene su u skladu sa Helsinškom deklaracijom ([www.wma.net/en](http://www.wma.net/en)). Od svih ispitanika, pre započinjanja studije, obezbeđen je pismeni informisani pristanak za učešće u studiji, a sve procedure su sprovedene u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Studija je sprovedena u Klinici za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinici za grudnu hirurgiju i Funkcijskoj neurološkoj dijagnostici Klinike za neurologiju, Vojnomedicinske akademije. U cilju

ispunjenja etičkih obaveza i obezbeđivanja informacija onima koji su zainteresovani za tok istraživanja, pacijentima, javnosti i naučnoj zajednici ovo istraživanje je prijavljeno na međunarodnom *web-site-u*, koji je servis Nacionalnog instituta zdravlja Sjedinjenih Američkih Država pod identifikacionim brojem NCT03005548.

### **3.2. Protokol lečenja i anestezioloških procedura**

Kod svih pacijenata uključenih u studiju primenjivan je standardizovani protokol lečenja i anestezioloških procedura, čime su obuhvaćene procedure:

- preoperativne pripreme pacijenta standardne za vrstu hirurgije
- procedure anestezije
- post-operativnog tretmana

#### **3.2.1. Preoperativna priprema**

Na samom početku, prvo je sprovedena detaljna analiza medicinske dokumentacije i pregled pacijenta u cilju utvrđivanja kriterijuma podobnosti za uključivanje ili isključivanje iz studije. Ukoliko nisu zabeleženi kriterijumi za isključivanje iz studije, pacijentima je detaljno objašnjen anesteziološki pristup, primena tSJS i značaj adekvatne postoperativne analgezije, kao i eventualne komplikacije anestezije i hirurgije. Pacijenti su uključivani u studiju nakon obezbeđivanja pisanog pristanka za učešće u studiji. Nakon toga se pristupalo proceni stepena anksioznosti i raspoloženja.

Procena anksioznosti je vršena primenom metode vizuelne analogne skale (*visual analogue scale-VAS*) (0 mm = „bez osećaja straha“ do 100 mm = „najgori mogući strah“) i označava se kao VAS-A (Heller, Manuguerra, & Chow, 2016). VAS-A se sastoji od linije dužine 100 mm, sa opsegom 0-100. Levi kraj skale predstavljao je skor od 0 i značio je stanje bez anksioznosti. Krajnja vrednost na desnoj strani predstavlja maksimalnu anksioznost. Pacijenti su određivali stepen anksioznosti pre planirane operacije iscrtavajući vertikalnu crtu na horizontalnoj liniji što označava tačku koja odražava intenzitet anksioznosti (Facco et al., 2013). Procena raspoloženja je vršena primenom metode VAS raspoloženja (0 mm = «izuzetno loše raspoložen» do 100 mm= «odlično se oseća»).

Bekov upitnik za depresiju (*Beck Depression Inventory-BDI*) je korišćen za identifikaciju depresije (Facco et al., 2013; Beck, Steer, Ball, & Ranieri, 1996). Bek-ov upitnik za depresiju je upitnik koji se sastoji od 21 stavke i evaluira ozbiljnost depresije u normalnoj i psihijatrijskoj populaciji (Wang & Gorenstein, 2013). Upitnik obuhvata afektivne, kognitivne, somatske i vegetativne simptome i sačinjava ga dvadeset i jedna stavka koje su prema težini simptoma rangirane vrednovane između 0 i 3 (za svaku stavku pojedinačno), a u ukupnom zbiru, sa najvišom mogućom vrednosti od 63 (Richards & Sanabria, 2014). U populaciji osoba koje se smatraju psihički zdravim i nisu na terapiji zbir iznad 20 označava depresiju. Ukoliko je dijagnostikovana depresija, zbir od 0-13 označava minimalnu depresiju, 14-19 blagu depresiju, 20-28 umerenu i 29-63 tešku depresiju (Richards & Sanabria, 2014).

Zatim se pristupalo detaljnom objašnjavanju pacijentu samog hirurškog zahvata, specifičnostima anestezije i terapije postoperativnog bola. Pacijent je obučavan za korišćenje vizuelne analogne skale za procenu bola. Takođe je objašnjavan i princip rada pumpe kontrolisane od strane pacijenta (*PKA-patient controlled analgesia*) (*CADD-Legacy PCA Pump Model 6300 (Deltec, Inc.), Grasby, UK*) i pacijent je obučavan za njenu primenu.

### **3.2.2. Procedure anestezije**

Sve procedure uvođenja u anesteziju i njenog održavanja primenjivale su se u skladu sa standardizovanim protokolom Klinike za anesteziologiju i intenzivnu terapiju baziranim na principima savremene anesteziološke prakse (Neustein, Eisenkraft, & Cohen, 2009).

U operacionoj sali, nakon plasiranja intravenske kanile i primene rastvora Ringer laktata, primenjivana je premedikacija 2 mg midazolama (*Dormicum, 5mg/ml, F.Hoffmann-La Roche Ltd, Švajcarska*) intravenskim putem. Nakon preoksigenacije (frakcija inspiratornog kiseonika 100%, protok 3 L/min, dužina trajanja 3 min), pacijent je uvođen u anesteziju po tipu ciljane kontrolisane infuzije (*target controlled infusion - TCI*) (*Infusomat Space, B Braun, Melsungen AG*) intravenskog anestetika propofola (*Propofol Lipuro 1%; 10mg/ml, B.Braun Melsungen AG, Nemačka*) 3-8 (5) µg/ml, opioida remifentanila (*Ultiva, 2mg, GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A., Italija*) 2



ng/ml i mišićnog anestetika cis-atrakurijuma (*Nimbex*, 5 mg/2.5 ml, *GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.*, Italija) 0.2 mg/kg. Nakon plasiranja dvolumenskog tubusa i provere njegovog položaja, nastavljalo se sa primenom TCI (target controlled infusion) propofola 3-8 (2.5) µg/ml i remifentanila 1 ng/ml. Pacijent je bio na mehaničkoj ventilaciji (*Drager Primus Anesthesia Workstation*, Nemačka) sa mešavinom kiseonika i vazduha, sa željenim EtCO<sub>2</sub><45 mmHg. Intraoperativni monitoring pacijenta podrazumevao je invazivno merenje krvnog pritiska, kontinuirano praćenje elektrokardiograma, saturacije hemoglobina periferne arterijske krvi kiseonikom i bispektralni monitoring (*Covidien Medtronic BIS Brain Monitoring Extended Use Sensor*, USA) sa ciljnom vrednošću 40 do 60.

Nakon izvođenja *air leak* testa kojim se proverava perzistentnost suture bronha, započinjalo se sa primenom intravenskog morfina (Morfin Hidrohlorid Alkaloid 20mg/ml, Alkaloid-AD-Skopje, Makedonija), u dozi 0.1 mg/kg i nastavljalo se sa kontinuiranom primenom morfina u dozi od 0.01 do 0.05 mg/kg/h. Izbor veličine infuzione doze morfina bio je diskreciono pravo odgovornog anesteziologa. Na kraju hirurškog zahvata vršena je interkostalna blokada od strane hirurga (*levobupivacaine* 0.5%, 5 ml po interkostalnom prostoru) i započinjalo se sa intravenskom primenom paracetamola 1 mg. Kada su bili postignuti zadovoljavajući uslovi, pacijent je buđen i ekstubiran nakon primene neostigmina 0.05 mg/kg.

### **3.2.3. Postoperativni tretman**

Nakon prijema pacijenta u jedinicu intenzivnog lečenja primenjivana je kontinuirana infuzija morfina i intravenski bolusi od po 1 do 2 mg morfina intravenski do postizanja vrednosti VAS bola  $\leq 30$  mm (0 mm = „bez bola“ do 100 mm= „najgori mogući bol“). Određivanje veličine intravenskog bolusa morfina vršena je po diskrecionoj odluci anesteziologa koji je pratio pacijenta u postoperativnom periodu. Potom je pacijent prevođen na PKA analgeziju u skladu sa standardizovanim protokolom Klinike za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, a prema savremenim preporukama (Macintyre & Schug, 2015).

Nakon toga se u skladu sa nasumičnim izborom (procedura randomizacije) sprovodila tSJS, na način koji će biti detaljno opisan u daljem tekstu (Macintyre & Schug, 2015).

Inicijalni parametri na pumpi podrazumevali su bolus intravenskog morfina od 1 ili 2 mg po zahtevu, period između dve uzastopne isporuke (*lockout period*) intravenskog morfina od 10 minuta. PKA pumpa je stajala na raspolaganju pacijentu pet dana i duže ako je želeo, ali podaci očitavanja pumpe od šestog dana nisu ušli u analizu. Pacijent je praćen prema protokolu koji je podrazumevao merenje intenziteta bola u miru, prilikom izvođenja pokretu i prilikom kašlja primenom VAS skale za bol, raspoloženje i stepen sedacije (*Ramsey sedation score*) u regularnim vremenskim intervalima navedenim u sekciji 3.6.

### 3.3. Transkranijska stimulacija jednosmernom strujom

TSJS je primenjivana u jedinici intenzivnog lečenja, za vreme koje je pacijent provodio u krevetu. TSJS je primenjivana posredstvom dve provodne elektrode postavljene na kožu poglavine (kružne elektrode radijusa 1 cm, površine 3.14 cm<sup>2</sup>; *Starstim tCS* neurostimulator *Neuroelectronics, Barcelona, Spain*). Aktivni tretman u studiji podrazumevao je primenu tzv. anodnog oblika tSJS, tako da je anoda postavljana na poglavinu u lokalizaciji projekcije kortikalne prezentacije šake za motorni korteks dominantne hemisfere, a katoda na kožu supraorbitalnog regiona kontralateralno.

Anoda je postavljana u projekciji levog primarnog motornog korteksa Broadmann-ovo područje 4 (C3 u skladu sa Internacionalnim 10-20 elektrodnom sistemom za elektroencefalografiju (*International 10-20 electroencephalogram electrode system*), a referentna elektroda je postavljana iznad kontralateralnog supraorbitalnog regiona (Fp2 u skladu sa 10-20 sistemom). Grupa tSJS sa aktivnom anodom je stimulisana u trajanju od 20 minuta intenziteta 1.2 mA, gustine struje (*current density*) 0.38 mA/cm<sup>2</sup>; gustine naboja (*charge density*) 0.127 mAh/cm<sup>2</sup>) po sesiji. Lažni efekat stimulacije (*sham*) postizan je na način da su elektrode postavljane na poglavinu pacijenta na istovetan način kao pri stvarnoj stimulaciji, ali uz oslobađanje stimulacije u trajanju od samo 60 sekundi, i to u početnom segmentu u trajanju do samo 10 sekundi, sa postepenim pojačanjem intenziteta, a posle toga sa postepenim slabljenjem do potpunog prekida stimulacije. Pred sam kraj ovog dvadeseto-minutnog perioda, intenzitet struje je ponovno postepeno podizan, a potom snižavan, u skladu sa opšte prihvaćenom metodološkom praksom, kod istraživanja ove vrste (Michael A Nitsche et al., 2003). Ovakav pristup je osmišljen

budući da samo u prvim trenucima ispitanik doživljava senzaciju poput mravinjanja u predelu poglavine, te neće biti u stanju da raspozna aktivni od „lažnog“ tretmana. Nakon prve tDCS sesije svi pacijenti su ispitivani da li misle da je u pitanju prava ili lažna stimulacija. Analiza njihovih odgovora nam je ukazala da je procedura lažnog efekta stimulacije bila uspešna.

### **3.4. Metode evaluacije analgetskog efekta**

Evaluacija efekata intervencije vršena je praćenjem promena potrošnje intravenski primenjenog morfina i praćenjem intenziteta bola.

PKA je primenjivana u periodu od najduže pet postoperativnih dana ili do trenutka prestanka potrebe za analgezijom. Na dnevnom nivou je merena ukupna potrošnja morfina (izražena u mg), broj ostvarenih zahteva za dodatnom analgezijom na pumpi i broj pokušanih zahteva za dodatnom analgezijom na pumpi. Nakon isteka pet dana, PKA je isključivana i pacijent je prevođen na paracetamol 1g na šest časova, primenjen i.v. putem. Postoperativna količina primenjenog morfina utvrđena je tokom perioda računajući primenu prve postoperativne sesije tSJS. Prethodno je pacijent doveden u stanje analgezije u miru ( $VAS \leq 30$  mm).

Intenzitet bola u miru, pokretu i pri kašlju praćen je primenom VAS za bol. VAS skala za bol je predstavljena horizontalnom linijom dužine 100 mm (10 cm), na čijem levom kraju stoji natpis „bez bola“ (*no pain*), a na desnom kraju „najgori mogući bol“ (*the worst possible pain*) (slika 9). „Bez bola“ je 0 mm (0 cm), a „najgori mogući bol“ je 100 mm (10 cm) (Scott & Huskisson, 1976). Pacijent stavljanjem vertikalne crte na horizontalnoj liniji označava intenzitet svog bola. Istraživač meri lenjirom udaljenost od levog kraja VAS linije do vertikalne crte koju je postavio pacijent. Veći broj označava bol višeg intenziteta.

---

**Без бола**

**Најгори  
могући бол**

**Slika 9.** Vizuelna analogna skala za procenu bola.

Prvog i šestog postoperativnog dana pacijent je samostalno popunjavao upitnik vezan za kvalitet postoperativne analgezije i njen uticaj na postoperativnu aktivnost koji se odnosio na prethodnih 24 časa, odnosno na period nakon prve i pete tSJS. Istraživač je u određeno vreme prvog dana oko 13 h, a petog dana u 8 ujutru odnosio upitnike pacijentima, njegov zadatak je bio da proveri da li su pacijenti razumeli pitanje i da li su odgovorili na sva pitanja. U ovu svrhu primenjivan je upitnik rađen po metodologiji informacija koje se dobijaju od strane pacijenta poznatih kao “ishodi koje refereriše pacijent” (*patient related outcomes (PRO)*) i dostupan je na srpskom jeziku (Rothaug et al., 2013). PRO upitnik podrazumeva pitanja koja se odnose na intenzitet “najgoreg mogućeg bola” (*the worst possible pain*) koji je pacijent osećao u poslednjih 24 časa na skali od 0 (bez bola) do 100 (najgori mogući bol), procenat vremena sa snažnim bolom na skali 0% do 100%, uticaj bola na aktivnost pacijenta prilikom pomeranja u krevetu, na kašalj, spavanje, raspoloženje na skali od 0 (nije bilo uticaja) do 100 (najveći mogući uticaj) i zadovoljstvo pacijenta na skali 0 (nezadovoljan) do 100 (izuzetno zadovoljan).

### **3.5. Tip studije**

Istraživanje je dizajnirano po tipu prospektivne randomizovane studije, koja je sprovedena kao duplo slepa studija, kontrolisana „lažnom“ stimulacijom (*sham*-efekat; nalik efektu placebo u studijama sa farmokološkim tretmanom) sa paralelnim dizajnom (videti sliku 10). Dizajn istraživanja koncipiran je po tipu kliničke studije II faze što podrazumeva četiri dela:

1. randomizacija
2. inicijalna evaluacija
3. tretman
4. praćenje efekata tretmana

Randomizacija je sprovedena bez stratifikacije uzorka sa alokacijom ispitanika po grupama u odnosu 1:1. Randomizacija pacijenata je sprovedena jutro na dan operacije. Studija je sprovedena kao dvostruko slepa. Efekat kontrolne grupe odnosno placebo u farmakološkim studijama, ostvaren je u ovom istraživanju putem “lažne” (*sham*) stimulacije, u odnosu prema ispitaniku. U cilju očuvanja objektivnosti sudije, lekari istraživači koji su vodili pacijenta odnosno pratili parametre nakon operacije nisu imali podatak o alokaciji ispitanika. Neurolog zadužen za randomizaciju, koji je bio jedina osoba upoznata sa alokacijom pacijenata nije imao kontakt sa pacijentima.

Kao ishod istraživanja definisani su potrošnja morfina u periodu petodnevnog praćenja i VAS intenzitet bola u miru, pokretu, pri kašlju i u predelu torakalnog drena. Samo praćenje pacijenta za potrebe studije trajalo je pet dana, uključujući i dan operacije.

### **3.6. Plan ispitivanja**

Pojedinačna terapijska sesija tSJS obuhvatala je primenu tSJS (aktivni ili “lažni” oblik stimulacije) u trajanju od 20 minuta. U izvođenje studije, bilo je uključeno pet lekara, anesteziolozi, specijalizant anestezije, hirurrg i neurolog, dva tehničara zadužena za izvođenje tSJS:

- lekar - kontrolor, čija se uloga sastojala u sprovođenju uvodne evaluacije procene pacijenta radi eventualne podobnosti za uključivanje u studiju, informacija i obučavanje pacijenta za procenu bola, primenu PKA i vođenje anestezije
- lekar - ispitivač čiji je zadatak bio praćenje pacijenta u postoperativnom periodu, u smislu praćenja izmena intenziteta bolova, očitavanja pumpe za PKA, praćenje postoperativnog perioda sa obraćanjem pažnje na eventualni razvoj komplikacija
- lekar - koji je nadgledao eksperiment, zadužen za randomizaciju i alokaciju ispitanika; sa posebnim iskustvom u kliničkoj neurofiziologiji
- neurofiziološki asistenti (obrazovanje nivoa medicinskog tehničara, posebno specijalizovani za primenu neurofizioloških metoda u kliničkoj praksi).

Vremenski redosled očitavanja PKA radi prikupljanja podataka vezanih za potrošnju morfina i utvrđivanja intenziteta bola, napred navedenim metodama, podrazumevao je primenu VAS intenziteta bola i to u sledećim intervalima:

- Preoperativno (T0)

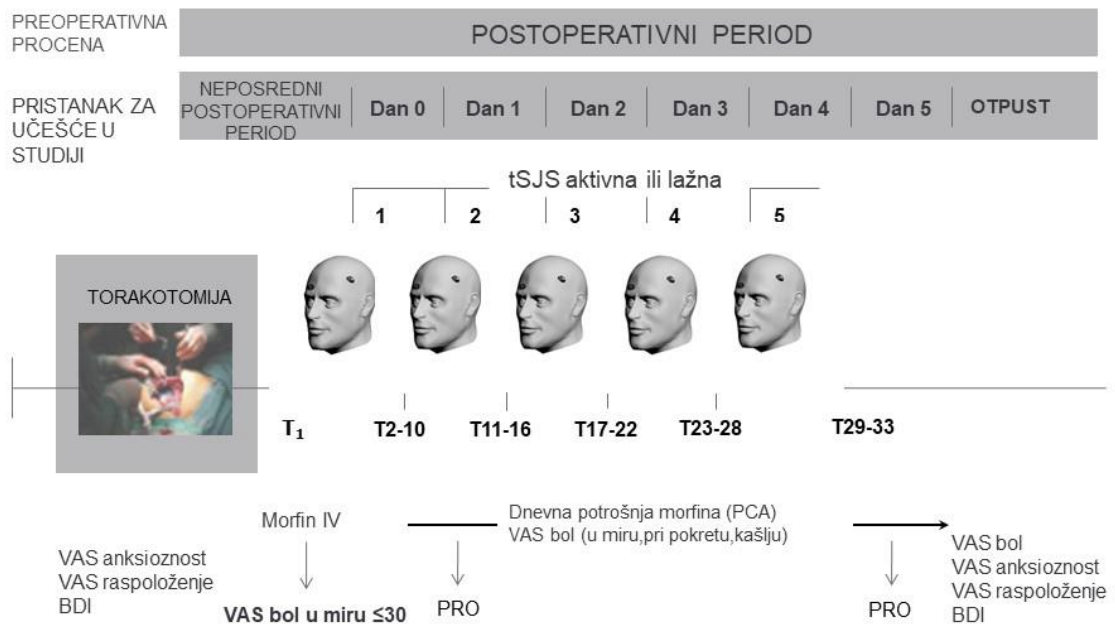
- Neposredno post-operativno, ali pre započinjanja tSJS (T1)
- Neposredno post-operativno nakon sprovođenja prve tSJS procedure (T2)
- Post-operativno tokom prvih 24 časa, i to:
  - Svakog sata u prvih 4 časa (T2-T5),
  - Nakon toga u intervalima od po 6 časova (T6-T9)
- Post-operativno u drugom postoperativnom danu:
  - Pre tretmana (T10),
  - Neposredno posle tretmana (T11),
  - Nakon toga u intervalima od po 6 časova (T12-T15)
- Post-operativno u trećem postoperativnom danu:
  - Pre tretmana (T16),
  - Neposredno posle tretmana (T17),
  - Nakon toga u intervalima od po 6 časova (T18-T21)
- Post-operativno u četvrtom postoperativnom danu:
  - Pre tretmana (T22),
  - Neposredno posle tretmana (T23),
  - Nakon toga u intervalima od po 6 časova (T24-T27)
- Post-operativno u petom postoperativnom danu:
  - Pre tretmana (T28)
  - Neposredno posle tretmana (T29)
  - Nakon toga u intervalima od po 6 časova (T29-T33)

Svakog narednog dana (do kraja hospitalizacije) bol i raspoloženje su se procenjivali dva puta dnevno, i to:

- Prvog i šestog postoperativnog dana pacijent je samostalno popunjavao upitnik vezan za kvalitet postoperativne analgezije i njen uticaj na postoperativne aktivnosti koje se odnosio na prethodnih 24 časa, odnosno na period nakon prve i pete tSJS.

Neposredno pre otpusta iz bolnice (Th) procenjivan je VAS intenzitet bola u miru, pokretu i pri kašlju, anksioznost, raspoloženje pacijenata i popunjavan Bekov upitnik za depresiju.

# DIZAJN STUDIJE



VAS-vizuelna analogna skala; BDI-Bekova skala za procenu depresije (*Beck depression inventory*); PRO-ishodi koje referiše pacijent (*patient reported outcomes*)

**Slika 10.** Dizajn studije. (Ilustraciju izradila Meri Ivanovska)

## 3.7. Postoperativne komplikacije

U toku studije pratili smo eventualno prisustvo komplikacija, opservacijom pacijenta, ispitivanjem i ako je bilo neophodno dodatnim dijagnostičkim procedurama. Praćene su komplikacije tSJS i postoperativne komplikacije vezane za opšte stanje pacijenta i hirurški zahvat.

Od tSJS komplikacija pratili smo prisustvo površnih opekotina, glavobolje, osećaja peckanja.

Prisustvo hirurškog drena i njegovo uklanjanje je bilo diskreciono pravo ordinirajućeg hirurga. Smatrali smo da je dren prisutan ukoliko bi i dalje bio na svom mestu u 07:00 u toku naše jutarnje posete pacijentu.

Respiratorne komplikacije i ekstrapulmonalne komplikacije su praćene prema ranije definisanim pojmovima u radovima *Canet-a* i *PROVIHLO trial* (Canet et al., 2010;

PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology et al., 2014).

Atelektaze predstavljaju zasenčenje pluća praćeno pomeranjem medijastinuma, hilusa, ili hemidijafragme prema zahvaćenoj regiji i kompenzatornom hiperinflacijom susednog neatelektatičnog pluća.

Blaga respiratorna insuficijencija predstavlja  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  ili  $\text{SpO}_2 < 90\%$  na sobnom vazduhu koja odgovara na kiseoničnu terapiju (isključujući hipoventilaciju).

Teži oblik respiratorne insuficijencije zahteva neinvazivnu ili invazivnu mehaničku ventilaciju ili  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  ili  $\text{SpO}_2 < 90\%$  uprkos primeni kiseonične terapije (isključujući hipoventilaciju).

Suspektna plućna infekcija ukoliko je pacijent na terapiji antibioticima i podrazumeva jedan od kriterijuma: pojava sputuma ili izmenjen sputum, promena opaciteta pluća, timpanična temperatura  $> 38.3^{\circ}\text{C}$ , leukociti  $> 12,000/\text{mm}^3$ .

Kardiopulmonalni edem karakteriše se kliničkim znacima kongestije, uključujući dispneju, edem, pukote, dilataciju jugularnih vena, sa postojanjem pojačane vaskularne šare i difuznim intersticijalnim infiltratima.

Pleuralna efuzija se karakteriše promenama na radiografiji pluća u formi zatvaranja kostofreničnog ugla, gubljenja oštre siluete ipsilateralne hemidijafragme u uspravnom položaju i pomeranjem okolnih struktura ili u položaju supinacije opacitetom u hemitoraksu sa očuvanom vaskularnom šarom.

Pneumotoraks je prisustvo vazduha u pleuralnom prostoru bez postojanja vaskularne šare.

Plućni infiltrat se prikazuju na radiografiji pluća kao jednostrani ili obostrani infiltrati.

Produžena evakuacija vazduha (*air leakage*) podrazumeva dreniranje vazduha koje zahteva prisustvo drena minimum sedam dana.

Embolija pluća se dokazuje plućnom arteriografijom, ventilaciono-perfuzionim skenom i ehokardiografijom.

Krvavljenje podrazumeva evakuaciju krvi kroz torakalno postavljen dren koje zahteva reoperaciju i transfuziju tri ili više doza resuspendovanih eritrocita.

Ekstra-pulmonalna infekcija: infekcija operativne rane ili infekcija neke druge lokalizacije.



Otežano zarastanje rane podrazumeva prekid u pravovremenom zarastanju i predviđenom oporavku mehaničkog integriteta povređenog tkiva.

Akutno oštećenje bubrega podrazumeva iznenadnu (unutar 48 časova) redukciju bubrežne funkcije, koja se karakteriše povišenim nivoom kreatinina u serumu  $\geq 26,4$  mmol/L, procentualnim povećanjem serumskog kreatinina  $\geq 50\%$  (1,5-put veće od bazične vrednosti) ili redukcijom satne diureze (oligurija manje od 0,5 ml/kg /h u periodu dužem od 6 sati) (Mehta et al., 2007).

### **3.8. Statistička obrada podataka**

Kompletna statistička analiza podataka je urađena u statističkom kompjuterskom programu *IBM SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp. USA)*. Atributivne varijable (pol, ASA skor, pušački status, komorbiditeti, tip hirurškog zahvata, postoperativne komplikacije, razlog prekida tSJS tretmana, redni broj tSJS sesije) predstavljene su u obliku frekvenci pojedinih kategorija, a statistička značajnost između pojedinih kategorija je testirana Hi-kvadrat testom, dok je kod tablica kontigencije 2x2 korišćena Jetsova korekcija kontinuiteta. Kontinualne varijable (starost, indeks telesne mase (ITM), trajanje operacije, potrošnja remifentanila, potrošnja propofola, potrošnja morfina pre tSJS stimulacije, kumulativna doza morfina, intenzitet bola meren VAS skalom u miru, pri pokretu, pri kašlju i na mestu drena, trajanje hospitalizacije, prisustvo drena, nivo anksioznosti, nivo raspoloženja i nivo depresije su predstavljene u obliku medijane i interkvartilnog raspona (IQR)-25-75 percentila, ukoliko podaci nisu ispunjavali uslove za normalnu raspodelu, dok ukoliko su podaci ispunjavali uslove za normalnu raspodelu predstavljeni su u obliku srednje vrednosti sa standardnom devijacijom.

Za poređenje kontinualnih varijabli između grupa ispitanika, primenjivan je Mann-Whitney ili Kruskal-Wallis test za nezavisne uzorke ili Wilcoxon test za zavisne uzorke budući da se radilo o neparametarskim podacima. Studentov t-test za nezavisne i zavisne uzorke, odnosno ANOVA za ponovljena merenja je korišćena za podatke koji su bili parametarskog karaktera. Normalnost raspodele je proveravana na osnovu Kolmogorov-Smirnov testa. Sve analize su procenjene na nivou statističke značajnosti od  $p < 0,05$ .

Nakon statističke obrade podataka rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički. U cilju grafičke prezentacije primenjivani su *box-plot* grafikoni.

Prilikom analize intenziteta bola merenog u miru, pri pokretu, pri kašlju i na mestu drena, uzeta je za analizu maksimalna vrednost VAS intenziteta bola između VAS vrednosti dobijenih iz merenja u regularnim vremenskim intervalima u periodu između dve sukcesivne stimulacije (između prve i druge, druge i treće, treće i četvrte, četvrte i pete i posle pete) za svakog ispitanika. Na ovaj način je veliki broj merenja bola VAS skalom sveden na jednu vrednost koja izražava maksimalan intenzitet bola pre stimulacije, nakon prve, nakon druge, nakon treće, nakon četvrte i nakon pete stimulacije kod svakog pojedinca. Nakon toga su maksimalne vrednosti VAS intenziteta bola upoređivane između tSJS i kontrolne grupe, kao i unutar grupa u pet vremenskih preseka. Takođe je korišćen i *Cohen's d* koeficijent koji služi za merenje veličine efekta (*effect size*) između srednjih vrednosti dva poredbena uzorka, pri čemu se za značajan efekt smatra vrednost *Cohen's d* koeficijenta veća od 0,5. U našem slučaju je korišćen kod kontinuirane varijable od interesa- kumulativnu dozu morfina.

Veličina uzorka od po 28 ispitanika u svakoj grupi omogućuje istraživanju snagu 80% da bi se detektovale razlike srednjih vrednosti prosečne primene morfina od 39 mg u tSJS tretiranoj grupi i 62 mg u grupi sa „lažnom“ tSJS prihvatajući kao očekivanu standardnu devijaciju od 30, za dvosmerni test sa nivoom značajnosti  $\alpha=0.05$  (Borckardt et al., 2008). Procenjujući mogućnost da svi ispitanici iz objektivnih razloga neće moći biti praćeni u celini – oko 10% (drop-out rate), odlučeno je da broj pacijenata po grupi bude 31 (Minarik et al., 2016).

## 4. Rezultati

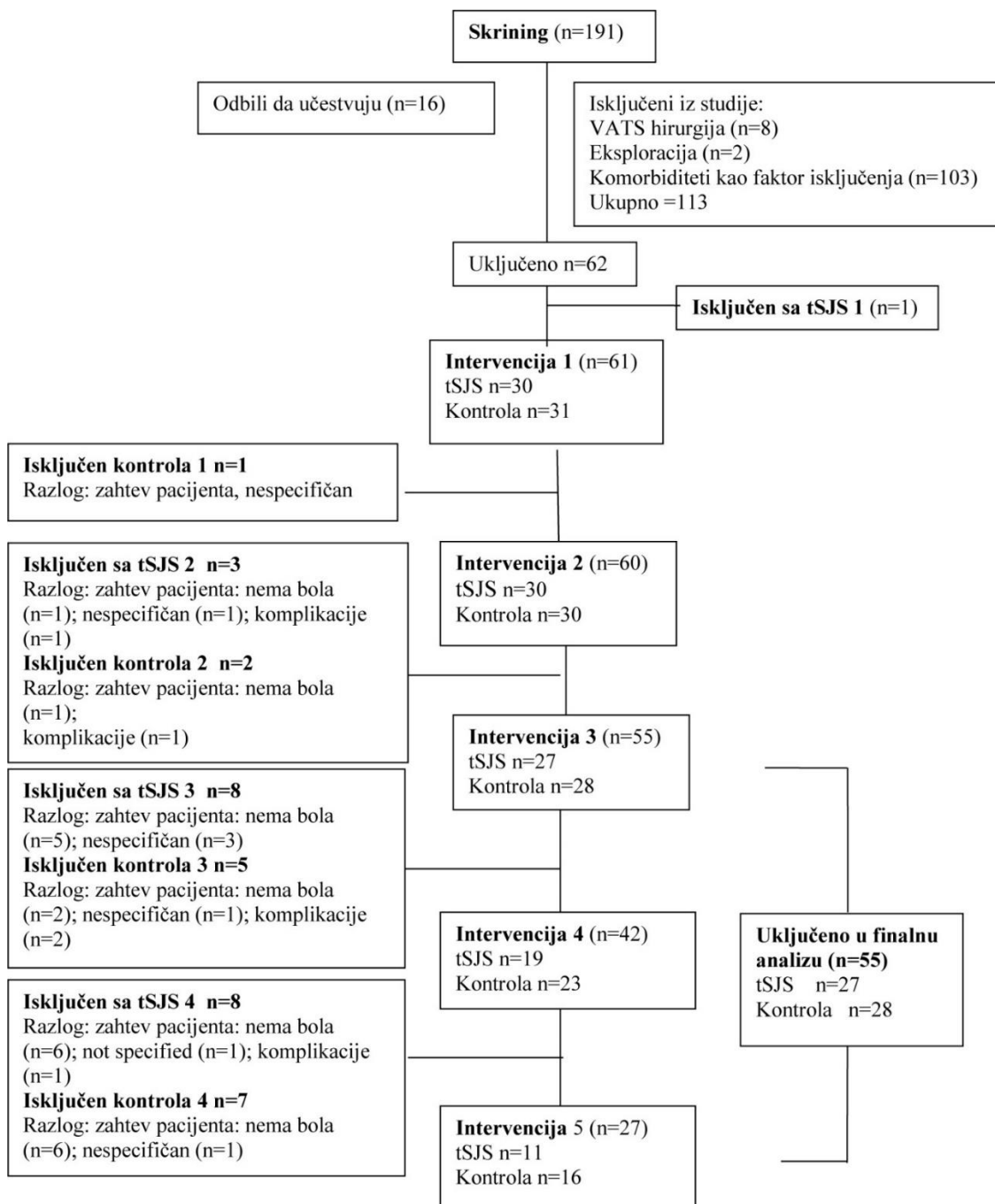
Nakon dobijanja odobrenja Etičkog komiteta VMA pristupilo se evaluaciji pacijenata, te je tokom perioda između 15. juna 2016. i 27. marta 2018. godine, izvršena procena podobnosti za uključenje u studiju za ukupno 191 pacijenta. Učešće u studiji nije prihvatilo 16 pacijenata. U studiju, nadalje, nisu uključena dodatnih 113 pacijenata zbog drugačijeg tipa hirurškog pristupa, i to: videoasistirana torakoskopska hirurgija 8 pacijenata, planirana eksplorativna hirurgija sa minimalnom resekcijom plućnog parenhima kod dva pacijenta i prisustva komorbiditeta koji su predstavljali kontraindikaciju za uključivanje u studiju kod 103 pacijenta (slika 11). Nakon opisane evaluacije, u studiju je naposljetku uključeno i randomizovano ukupno 62 pacijenta. Jedna pacijentkinja je isključena iz studije pre sprovođenja prve tSJS zbog neophodnosti hitne re-torakotomije u cilju hirurškog lečenja krvavljenja.

Završnom analizom obuhvaćeni su pacijenti koji su imali najmanje tri ili više sesija tSJS (slika 11), što je iznosilo ukupno 55 pacijenata, od kojih je 27 pacijenata (49%) bilo u grupi kod koje je primenjivana aktivna tSJS, dok je preostalih 28 pacijenata (51%) bilo u kontrolnoj grupi, sa "lažnom" stimulacijom (slika 11).

### 4.1. Sociodemografske, antropometrijske i kliničke karakteristike pacijenata

Osnovni sociodemografski, antropometrijski i klinički parametri pacijenata uključenih u analizu nisu se značajno razlikovali između tretiranih grupa (tabela 8). Prosečna starost pacijenata iznosila je  $61,44 \pm 7,98$  godina (raspon između 37 i 73 godine) u tSJS grupi i  $61,89 \pm 5,79$  godina (raspon između 48 i 72 godine) u kontrolnoj grupi (tabela 8). U odnosu na indeks telesne mase nije nađena značajna razlika između grupa ( $p=0,873$ ).

U studiji je učestvovao veći broj ispitanika ženskog pola (71%), ali bez značajne razlike u distribuciji između eksperimentalnih grupa ( $p=0,116$ ). Najveći broj pacijenata je imao ASA skor 3 odnosno umereno do ozbiljna sistemska oboljenja sa ograničenjem funkcije, i to 23 osobe (85%) u tSJS grupi i 25 (89%) u kontrolnoj grupi.



**Slika 11.** Tok procedure izbora, randomizacije i praćenja pacijenata u studiji.

VATS-videoasistirana torakoskopska hirurgija (*video assisted thoracoscopic surgery*);  
tSJS-transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom

Kod većine pacijenata je zabeležen minimum jedan komorbiditet, nije bilo značajne razlike u pogledu prisustva komorbiditeta između analiziranih grupa ( $p=0,775$ ). Najčešći komorbiditet je bila arterijska hipertenzija zabeležena kod 17 (63%) pacijenata u tSJS grupi i njih 14 (50%) u kontrolnoj grupi (tabela 9). U odnosu na pušački status između analiziranih grupa nije nađena značajna razlika ( $p=0,248$ ), više pušača je bilo u kontrolnoj grupi (54%) u odnosu na tSJS grupu (44%) (tabela 8).

**Tabela 8.** Sociodemografske karakteristike pacijenata. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$ SD), broj (procenat).

<b>Parametar</b>	<b>tSJS grupa (n=27)</b>	<b>Kontrolna grupa (n=28)</b>	<b>p vrednost</b>
<b>Starost (godine)</b>	6,44 $\pm$ 7,98	61,89 $\pm$ 5,79	0,812 <sup>a</sup>
<b>ITM (kg m<sup>-2</sup>)</b>	26,01 $\pm$ 4,34	25,81 $\pm$ 4,89	0,873 <sup>a</sup>
<b>Pol: muškarci/žene</b>	11/16	5/23	0,116 <sup>b</sup>
<b>ASA skor: 2/3</b>	4/23	3/25	0,959 <sup>b</sup>
<b>Komorbiditet</b>	23 (85%)	22 (79%)	0,775 <sup>b</sup>
<b>Pušači</b>	12 (44%)	15 (54%)	0,248 <sup>b</sup>

ASA skor - skor američkog društva anesteziologa (*American Society of Anesthesiologists score*); tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom; ITM- Indeks telesne mase; <sup>a</sup>- T-test za nezavisne uzorke; <sup>b</sup>- Hi-kvadrat test; SD- standardna devijacija

**Tabela 9.** Komorbiditeti pacijenata. Podaci su prikazani kao broj (procenat).

Parametar	tSJS grupa (n=27)	Kontrolna grupa (n=28)	p vrednost
<b>HBI</b>	1 (4%)	1 (4%)	1,000 <sup>a</sup>
<b>HBI (na dijalizi)</b>	1 (4%)	0	0,985 <sup>a</sup>
<b>Hipertenzija</b>	17 (63%)	14 (50%)	0,486 <sup>a</sup>
<b>Koronarna bolest</b>	2 (7%)	1 (4%)	0,974 <sup>a</sup>
<b>Aritmije</b>	3 (11%)	1 (4%)	0,577 <sup>a</sup>
<b>Kardiomiopatija</b>	0	3 (11%)	0,248 <sup>a</sup>
<b>Hematološke bolesti</b>	1 (4%)	0	1,000 <sup>a</sup>
<b>Bolesti digestivnog trakta</b>	2 (7%)	1 (4%)	0,974 <sup>a</sup>
<b>Ostale bolesti respiratornog sistema</b>	5 (19%)	8 (29%)	0,576 <sup>a</sup>
<b>HOBP</b>	6 (22%)	9 (32%)	0,601 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>- Hi-kvadrat test; tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom; HBI- hronična bubrežna insuficijencija; HOBP- hronična obstruktivna bolest pluća

#### 4.2. Intraoperativni podaci

Hirurški zahvati su prosečno trajali 144,44±33,16 minuta u tSJS grupi i 152,36±33,27 minuta u kontrolnoj grupi, bez značajne razlike između grupa (tabela 10). Anterolateralni torakotomijski pristup je omogućio izvođenje resekcije plućnog parenhima u obimu od lobektomije do pneumonektomije ( $p=0,383$ ) (tabela 11). U tSJS grupi najčešće je rađena lobektomija desnog gornjeg reznja (26%) i lobektomija levog gornjeg reznja (22%) (tabela 11). U kontrolnoj grupi su najčešće rađene lobektomija desnog gornjeg reznja (25%) i desna pneumonektomija (25%) (tabela 11).

Tokom hirurškog zahvata je u obe grupe primenjena količina remifentanila ( $p=0,409$ ) i propofola bez značajne razlike između grupa ( $p=0,897$ ) (tabela 10). Između grupa, nije nađena značajna razlika u količini morfina koja je primenjena u cilju obezbeđivanja adekvatne analgezije ( $VAS \leq 30$  mm) pre otpočinjanja tSJS (T-test za nezavisne uzorke, tSJS grupa: 16,28±6,75 mg; kontrolna grupa: 17,43±6,96 mg,  $p=0,537$ ) (tabela 10).

**Tabela 10.** Intraoperativni podaci. Podaci su prikazani kao srednja vrednost ( $\pm$ SD).

Parametar	tSJS grupa (n=27)	Kontrolna grupa (n=28)	p vrednost
Trajanje operacije (min)	144,44 $\pm$ 33,16	152,36 $\pm$ 33,27	0,381 <sup>a</sup>
Remifentanil ( $\mu$ g)	646,87 $\pm$ 350,29	751,04 $\pm$ 552,47	0,409 <sup>a</sup>
Propofol (mg)	1290,72 $\pm$ 411,65	1306,18 $\pm$ 466,45	0,897 <sup>a</sup>
Morfin pre tSJS (mg)	16,28 $\pm$ 6,75	17,43 $\pm$ 6,96	0,537 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>- T-test za nezavisne uzorke; SD- standardna devijacija; pre tSJS -Morfin pre transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom (tSJS) jeste doza morfina koja je bila potrebna kako bi jačina bola u miru merena vizuelno analognom skalom (VAS) bila  $\leq$ 30

**Tabela 11.** Tip hirurškog zahvata. Podaci su prikazani kao broj (procenat).

Hirurški zahvat	tSJS grupa (n=27)	Kontrolna grupa (n=28)	p vrednost
Lobektomija desnog gornjeg režnja	7 (26%)	7 (25%)	0,383 <sup>a</sup>
Lobektomija srednjeg režnja	3 (11%)	2 (7%)	
Lobektomija srednjeg i donjeg desnog režnja	2 (7%)	-	
Lobektomija donjeg desnog režnja	3 (11%)	4 (14%)	
Lobektomija levog gornjeg režnja	6 (22%)	5 (18%)	
Lobektomija levog donjeg režnja	2 (7%)	1 (4%)	
Desna pneumonektomija	1 (4%)	7 (25%)	
Leva pneumonektomija	3 (11%)	2 (7%)	

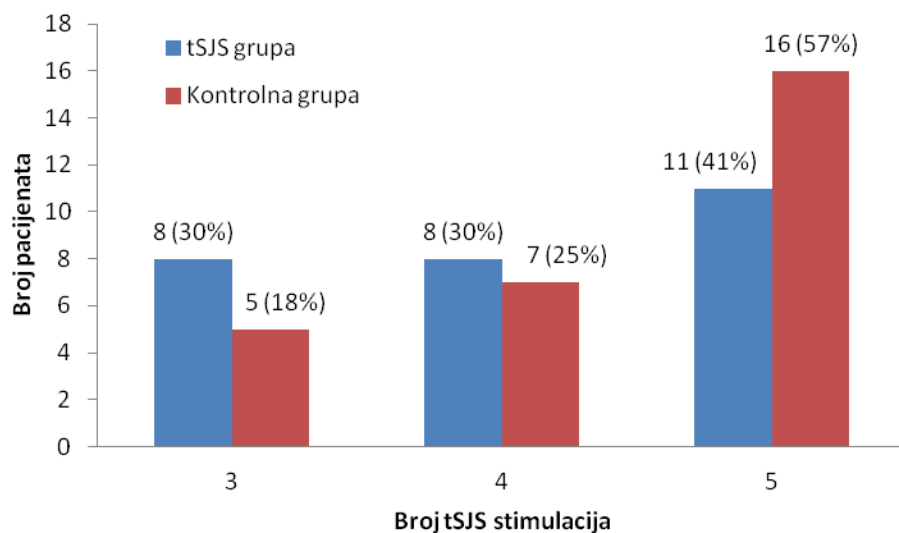
<sup>a</sup>- Hi-kvadrat test; tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom

### 4.3. Postoperativne karakteristike

#### 4.3.1. Primena transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom u postoperativnom periodu

Analiza raspodele broja stimulacija, ukazuje da je 41% (11 od 27) pacijenata u tSJS grupi, odnosno 57% (16 od 28) pacijenata u kontrolnoj grupi dobilo je pet sesija aktivne tSJS ili lažnih stimulacija u periodu od pet dana (grafikon 1). Kod određenog broja pacijenata prekinut je tretman tSJS, te su oni tretirani sa manje od pet sesija tSJS, ali značajna razlika u distribuciji između grupa nije nađena (Hi-kvadrat test;  $p=0,434$ ) (grafikon 1).

**Grafikon 1.** Distribucija pacijenata u odnosu na ukupan broj pacijenata po grupama kod kojih je primenjen određen broj transkranijalnih stimulacija jednosmernom strujom (tSJS) koje su primenjene jednom dnevno u periodu od pet dana (Hi-kvadrat test;  $p=0,434$ ).



U obe grupe pet sesija tSJS predviđenih protokolom studije, odnosno po jednu tSJS ili lažnu sesiju dnevno u periodu od pet dana imalo je 11 od 27 (41%) pacijenata u tSJS grupi i 16 od 28 pacijenata (57%) u kontrolnoj grupi (grafikon 1). Razlozi prevremenog prekida tSJS ili lažne stimulacije bili su zahtevi pacijenata budući da nisu osećali bolove (11



pacijenata od 27 u tSJS grupi i 8 od 28 pacijenata u kontrolnoj grupi) (tabela 12). Dodatno, tretman tSJS ili lažnom stimulacijom prekinut je na zahtev pacijenta bez njihovog navođenja konkretnog razloga kod samo četiri pacijenta u tSJS grupi i dva pacijenta u kontrolnoj grupi. U pogledu učestalosti razloga za prekid stimulacije nije uočena značajna razlika između analiziranih grupa (Hi-kvadrat test,  $p=0,282$ ) (tabela 12).

**Tabela 12.** Razlog prekida transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom (tSJS).

Podaci prikazuju broj pacijenata.

Razlog prekida tSJS tretmana	tSJS grupa (n=27)	Kontrolna grupa (n=28)	p vrednost
Po protokolu	11	16	0,282 <sup>a</sup>
<b>Raniji prekid:</b>			
Bez bola	11	8	
Pacijent nije naveo razlog	4	2	
Komplikacije-pogoršanje zdravstvenog stanja	-	2	
Ponovna hirurška intervencija	1	-	

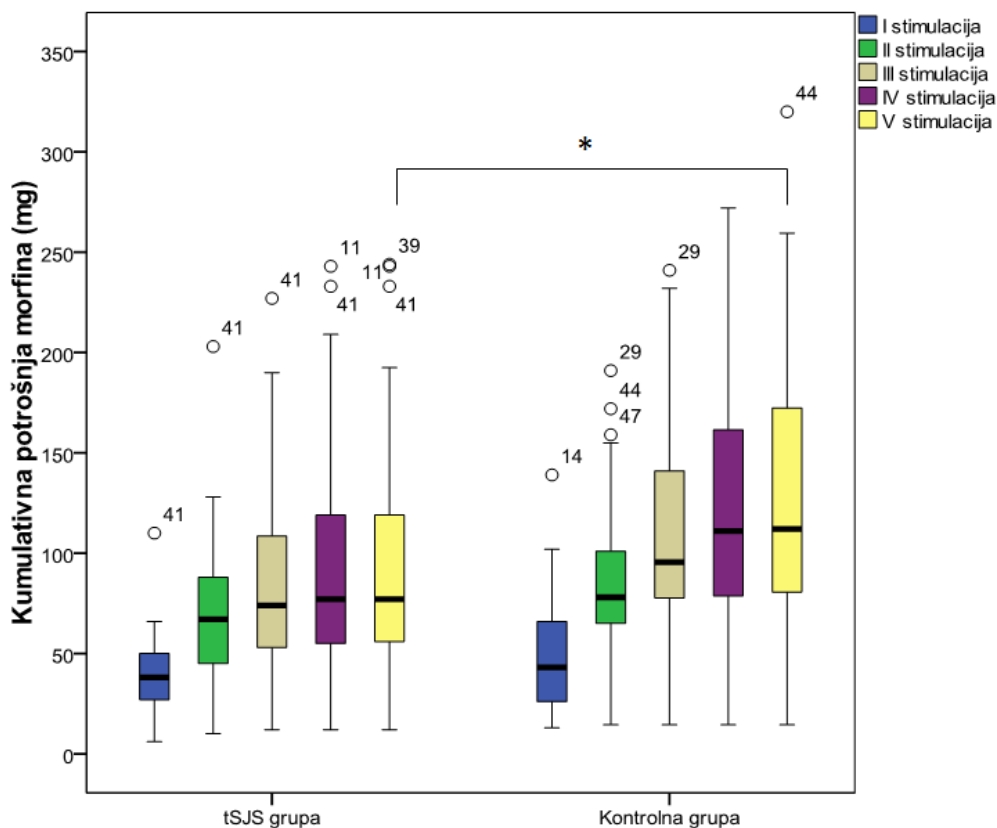
<sup>a</sup>- Hi-kvadrat test; tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom

Neželjeni efekti tSJS nisu zabeleženi u tSJS grupi. Interesantno je da su u kontrolnoj grupi dva pacijenta (7%) prijavila efekte u vidu peckanja/trnjenja na mestu postavljanja elektroda i stimulacije. Značajna razlika između grupa nije nađena (Hi-kvadrat test,  $p=0,157$ ).

#### **4.3.2. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na postoperativnu potrošnju morfina**

Kumulativna doza morfina u toku prvih pet postoperativnih dana a nakon operacije, je niža za 31,25% (Cohen's d 0,42) u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (77,00 (54,00-12300) vs. 112,00 (79,97-173,35) mg morfina; *Mann-Whitney U* test;  $p=0,043$ ) (grafikon 2).

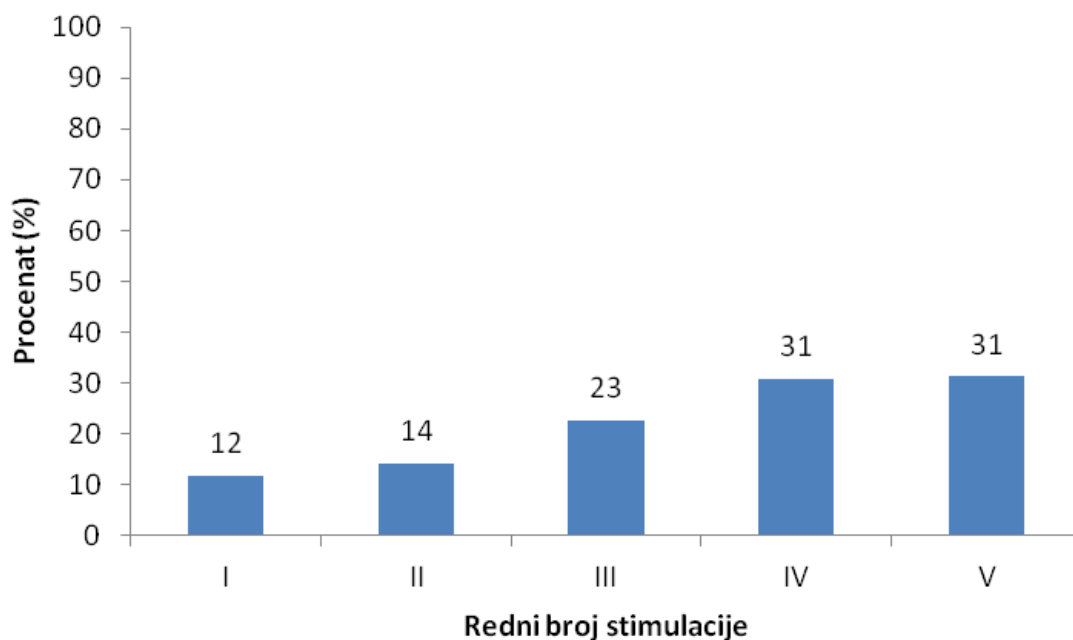
**Grafikon 2.** Postoperativna kumulativna dnevna potrošnja morfina izražena u miligramima (mg) nakon svake pojedinačne stimulacije. Podaci iskazani kao medijana sa interkvartalnim rasponom (kružić (○) sa rednim brojem pacijenta u studiji predstavlja pacijente čiji su rezultati odstupali značajno od medijane (engl.outliers)) \* $p < 0,05$ . tSJS-transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom.



Može se uočiti da su u tSJS grupi, vrednosti kumulativne doze potrošenog morfina niže nakon svake pojedinačne stimulacije u odnosu na kontrolnu grupu (grafikon 2). Nakon prve stimulacije u tSJS grupi je primenjeno 38,00 (26,00-50,00) mg morfina, a u kontrolnoj grupi 43,00 (26,00-67,00) mg morfina (*Mann-Whitney U test;  $p=0,189$* ). Nakon druge stimulacije u tSJS grupi je kumulativno primenjeno 67,00 (40,00-88,00) mg morfina, a u kontrolnoj grupi 78,00 (64,50-103,00) mg morfina, ali razlika takođe nije bila statistički značajna (*Mann-Whitney U test;  $p=0,106$* ). Slično je i nakon treće stimulacije, razlika nije bila statistički značajna između grupa (*Mann-Whitney U test;  $p=0,069$* ), ali je primena morfina bila niža u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu,

74,00 (52,00-118,00) vs. 95,50 (77,40-144,00) mg morfina. Nakon četvrte stimulacije takođe nema značajne razlike u potrošnji morfina između grupa, ali je potrošnja bila niža u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (77,00 (54,00-123,00) vs. 111,10 (78,40-163,75) mg morfina; Mann-Whitney U test;  $p=0,055$ ). Poređenjem medijana između grupa nakon svake stimulacije vidi se da nakon prve tri stimulacije nema statistički značajnih razlika, ali da je kumulativna potrošnja morfina manja u tSJS grupi u poređenju sa kontrolnom grupom, dok nakon četvrte i pete stimulacije postoji razlika u kumulativnoj potrošnji morfina, odnosno da je potrošnja morfina niža u tSJS grupi. Ako se pogleda interkvartilni raspon (25. do 75. percentil) nakon pete stimulacije, kod tSJS grupe on je bio značajno uži u odnosu na kontrolnu grupu (54,00-123,00 vs. 79,97-173,35 mg), što ukazuje da je kod tSJS pacijenata varijabilnost kumulativne potrošnje morfina bila značajno manja. Dodatno, ako pogledamo vrednosti medijana, u kliničkom smislu posmatrano razlike koje se uočavaju su klinički značajne. Uočavamo stepeničasti porast procentualno izražene razlike u kumulativnoj potrošnji morfina između grupa (grafikon 3).

**Grafikon 3.** Vrednosti kumulativne potrošnje morfina u grupi pacijenata tretiranih anodnom tSJS, izražene u procentima redukcije poređenjem prema kontrolnoj grupi.



Ukupna potrošnja morfina izražena kao suma nakon pete stimulacije snižena je za 24,3% u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (suma: 2662,2 vs. 3518,4 mg). Podaci o dnevnoj postoperativnoj potrošnji morfina praćeni očitavanjem na PKA pumpi, ukazuju da je u grupi tSJS nivo morfina nakon svake pojedinačne stimulacije bio niži u odnosu na kontrolnu grupu, međutim razlika nije bila statistički značajna (grafikon 4).

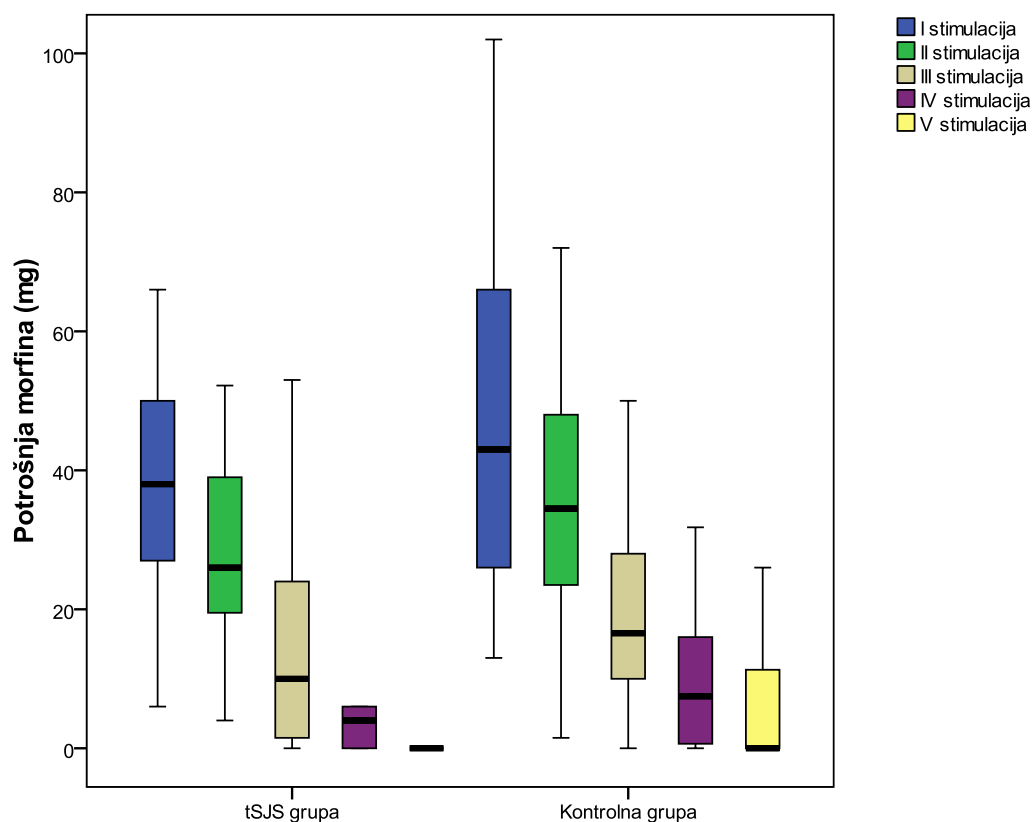
Uočava se trend snižavanja potrošnje morfina nakon svake stimulacije, potrošnja morfina bila je niža u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (grafikon 5). Nakon prve stimulacije potrošnja morfina u tSJS grupi, prikazana kao medijana (*IQR*), je bila 38,00 (26,00-50,00) mg morfina, dok je u kontrolnoj grupi primenjeno 43,00 (26,00-67,00) mg morfina, razlika nije bila statistički značajna (*Mann-Whitney U test*;  $p=0,189$ ). Nakon druge stimulacije u tSJS grupi je primenjeno 26,00 (19,00-40,00) mg morfina, a u kontrolnoj grupi 34,50 (23,25-49,50) mg morfina, razlika takođe nije bila statistički značajna (*Mann-Whitney U test*;  $p=0,206$ ). Slično je i nakon treće stimulacije, razlika nije bila statistički značajna između grupa (*Mann-Whitney U test*;  $p=0,111$ ), ali je potrošnja morfina bila manja u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, 10,00 (1,00-24,00) vs. 16,55 (10,00-29,00) mg morfina. Razlika postaje manje izražena nakon četvrte stimulacije, tSJS grupi 4,00 (0,00-6,00) mg morfina u odnosu na kontrolnu grupu 7,47 (0,47-16,00) mg morfina (*Mann-Whitney U test*;  $p=0,216$ ). Nakon pete stimulacije ima značajne razlike u potrošnji morfina između grupa, potrošnja morfina je bila niža u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (0,00 (0,00-0,00) vs. 0,00 (0,00-11,65) mg morfina; *Mann-Whitney U test*;  $p=0,043$ ).

Ako se analizira intragrupna razlika, kod obe grupe pacijenata postoji statistički značajno snižavanje potrošnje morfina sa odmicanjem vremena od operacije u periodu petodnevnog praćenja pacijenata (*Friedman test*; tSJS grupa  $p<0,001$ , kontrolna grupa  $p<0,001$ ) (grafikon 5). Kod tSJS grupe nađena je statistički značajno niža potrošnja morfina nakon pete stimulacije u odnosu na prve četiri stimulacije (*Wilcoxon test*,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,005$ ). Medijane sa interkvartalnim rasponom (*IQR*) od prve do pete stimulacije u tSJS grupi su bile- 38,00 (26,00-50,00); 26,00 (19,00-40,00); 10,00 (1,00-24,00); 4,00 (0,00-6,00); 0,00 (0,00-0,00) (grafikon 4). Isti trend uočavamo i u kontrolnoj grupi, gde je nađena statistički značajno niža potrošnja morfina nakon pete stimulacije u odnosu na prve četiri stimulacije (*Wilcoxon test*,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,043$ ). Medijane sa *IQR* od prve do pete stimulacije u kontrolnoj grupi su

bile- 43,00 (26,00-67,00); 34,50 (23,25-49,50); 16,55 (10,00-29,00); 7,47 (0,47-16,00); 0,00 (0,00-11,65) (grafikon 4).

U statističku analizu su uključeni i pacijenti kojima je potrošnja morfina nakon treće stimulacije bila 0 mg (grafikon 5). Kumulativni broj pacijenata koji nisu primenili morfin bio je u tSJS grupi nakon treće stimulacije 5 (19%), nakon četvrte 13 (48 %) i nakon pete 21 (78%) pacijent (grafikon 5). U kontrolnoj grupi je kumulativni broj pacijenata koji nisu imali potrebu za morfinom iznosio nakon treće stimulacije 2 (7%), nakon četvrte 6 (21%) i nakon pete 18 (64%). Ovakvi rezultati potvrđuju da je manji broj pacijenata koji su dobijali morfin nakon treće, četvrte i pete stimulacije u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, ali razlika nije bila značajna (Hi-kvadrat test,  $p=0,806$ ) (grafikon 4).

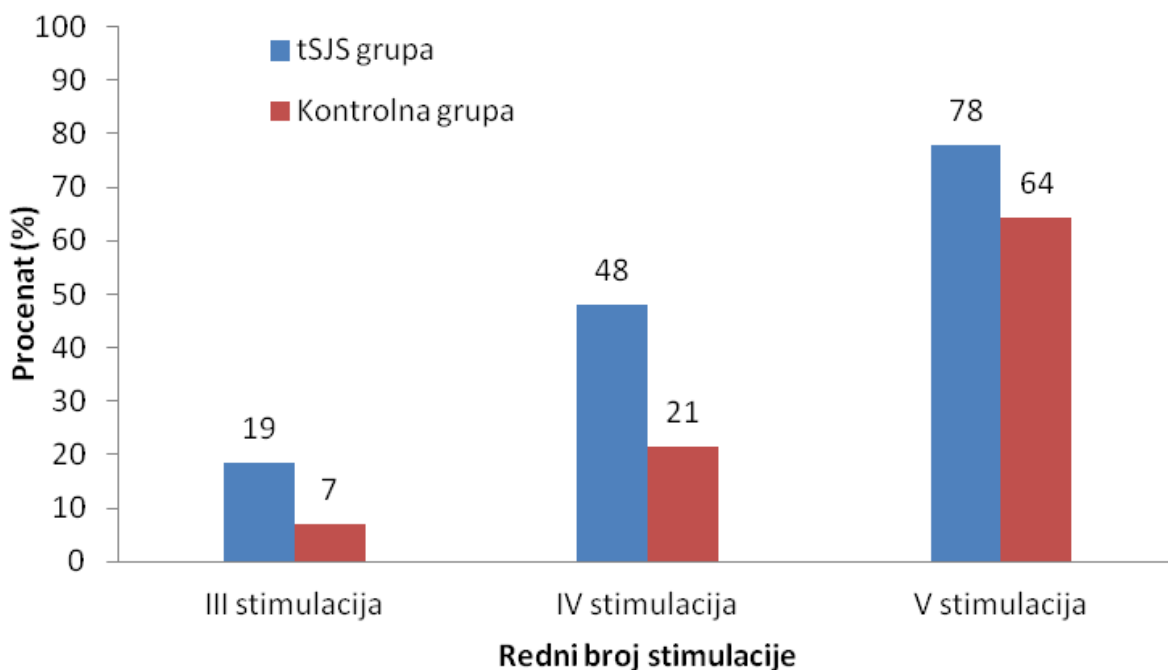
**Grafikon 4.** Postoperativna prosečna dnevna potrošnja morfina izražena u miligramima (mg) nakon svake pojedinačne stimulacije. Podaci iskazani kao medijana sa interkvartalnim rasponom. tSJS- transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom



Takođe je pokazano da je kod tSJS grupe nađena statistički značajno manja potrošnja morfina nakon četvrte stimulacije u odnosu na prvu, drugu i treću stimulaciju (*Wilcoxon test,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$* ); nakon treće u odnosu na prvu i drugu stimulaciju (*Wilcoxon test,  $p = 0,002$ ,  $p = 0,001$* ); dok nakon druge u odnosu na prvu nije nađena značajna razlika (*Wilcoxon test,  $p = 0,052$* ).

Kod kontrolne grupe nađena je statistički značajno manja potrošnja morfina nakon četvrte stimulacije u odnosu na prvu, drugu i treću stimulaciju (*Wilcoxon test,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$* ); nakon treće u odnosu na prvu i drugu stimulaciju (*Wilcoxon test,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$* ); dok nakon druge u odnosu na prvu opet nije nađena značajna razlika (*Wilcoxon test,  $p = 0,156$* ).

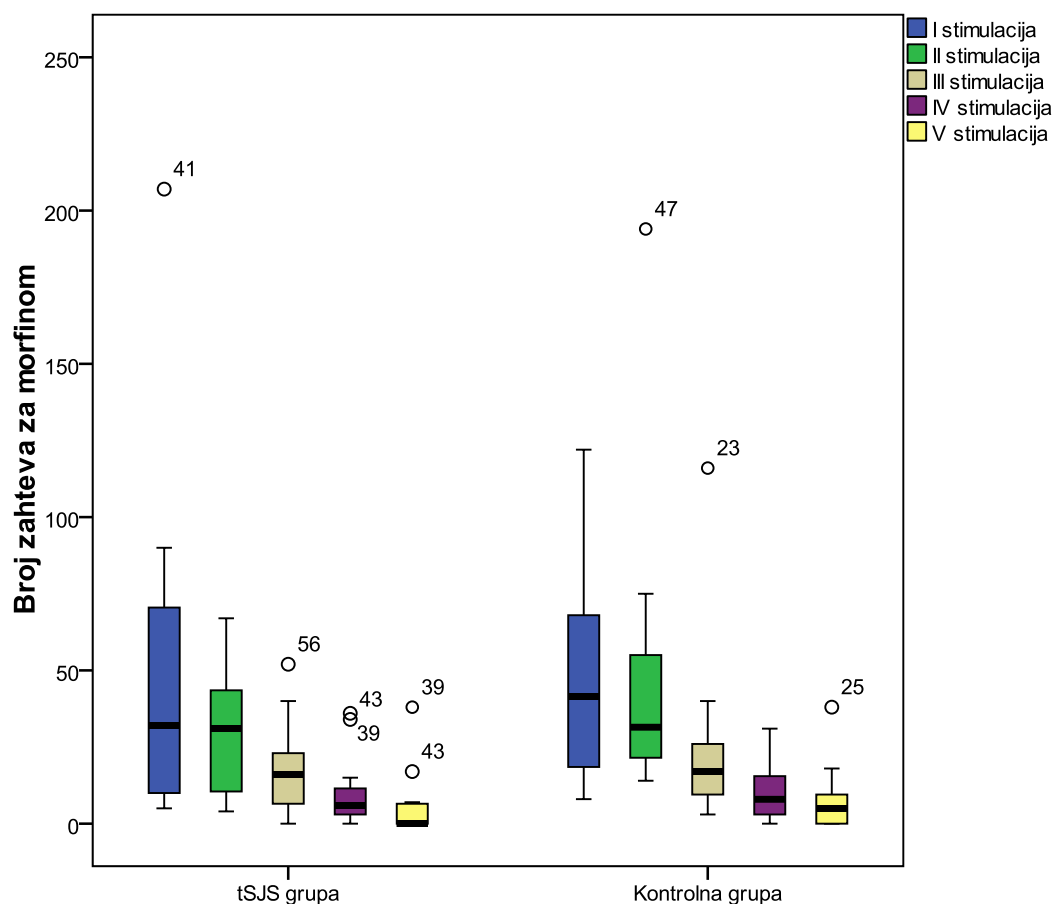
**Grafikon 5.** Kumulativni procenat pacijenata kod kojih je potrošnja morfina nakon treće stimulacije bila 0 mg.



Na grafikonima 6 i 7 prikazan je broj zahteva pacijenata za morfinom i broj realizovanih zahteva za morfinom nakon svake stimulacije u obe ispitivane grupe. Uočavamo da je broj zahteva za morfinom nakon svake stimulacije bio manji u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, ali razlika nije bila statistički značajna (*Mann-Whitney test*); nakon prve stimulacije 26,00 (14,00-35,00) vs. 31,50 (17,25-71,00)  $p = 0,178$ ; nakon

druge 22,00 (12,00-37,00) vs. 24,50 (15,25-42,25)  $p=0,414$ ; nakon treće stimulacije 7,00 (1,00-20,00) vs. 16,00 (8,00-26,50)  $p=0,085$ ; nakon četvrte stimulacije 4,00 (0,00-15,00) vs. 8,00 (3,00-16,00)  $p=0,201$ ; nakon pete stimulacije 0,00 (0,00-7,00) vs. 5,00 (0,00-9,75)  $p=0,438$  (grafikon 6).

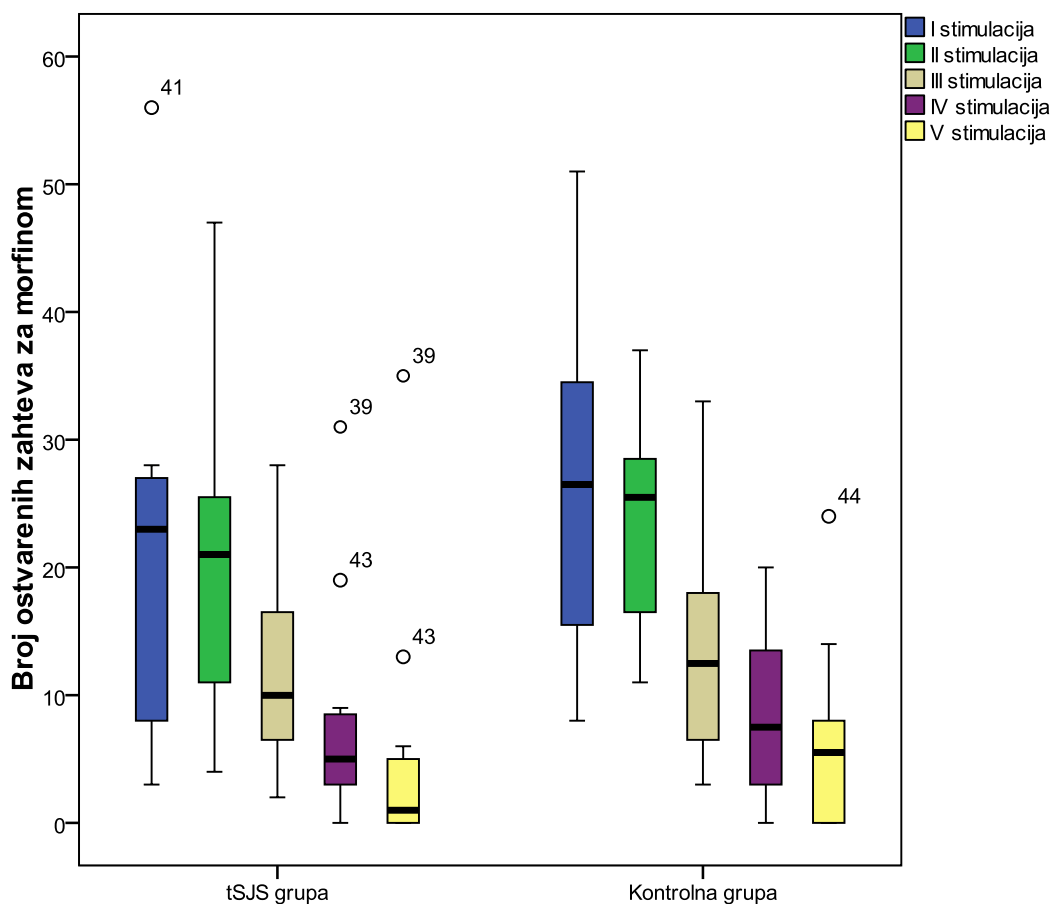
**Grafikon 6.** Broj zahteva za morfinom nakon svake pojedinačne stimulacije. Podaci iskazani kao medijana sa interkvartalnim rasponom (kružić (○) sa rednim brojem pacijenta u studiji predstavlja pacijente čiji su rezultati odstupali značajno od medijane (engl.outliers)). tSJS- transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom.



Slično je i sa brojem realizovanih zahteva za morfinom nakon svake stimulacije, gde je pokazano da je ovaj broj bio manji u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, ali razlika nije bila statistički značajna; nakon prve stimulacije 19,00 (13,00-25,00) vs. 22,00 (13,00-

33,50)  $p=0,129$ ; nakon druge 17,00 (11,00-25,00) vs. 19,00 (13,25-26,75)  $p=0,288$ ; nakon treće stimulacije 6,00 (1,00-13,00) vs. 10,50 (6,00-16,50)  $p=0,119$ ; nakon četvrte stimulacije 3,50 (0,00-8,75) vs. 8,00 (3,00-14,00)  $p=0,136$ ; nakon pete stimulacije 1,00 (0,00-6,00) vs. 5,50 (0,00-8,00)  $p=0,413$  (grafikon 7).

**Grafikon 7.** Broj realizovanih zahteva za morfinom nakon svake pojedinačne stimulacije. Podaci iskazani kao medijana sa interkvartalnim rasponom (kružić (○) sa rednim brojem pacijenta u studiji predstavljaju pacijente čiji su rezultati odstupali značajno od medijane (engl. *outliers*)). tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom



Na grafikonu 2 uočavamo da u obe grupe postoje pacijenti kod kojih je registrovano odstupanje od prosečnih kumulativnih vrednosti potrošnje morfina u datim vremenskim presecima, u korist znatno veće potrošnje morfina, i to tri pacijenta u tSJS grupi i četiri u



kontrolnoj. Svi pacijenti su muškarci, starosti od 55-73 godine, dominantno pušači, ASA klasifikacije 3, i to bez komorbiditeta do maksimalno dva komorbiditeta (tabela 13). Kod šest pacijenata je učinjena lobektomija, dok je kod jednog učinjena pneumonektomija.

Sagledavanjem podataka vezanih za odstupanje od prosečnih vrednosti kumulativne potrošnje morfina (tabela 13) i broja realizovanih zahteva na PKA pumpi (grafikon 7), uočava se da dva pacijenta iz tSJS grupe (pacijent sa rednim brojem 39 i 41) i jedan pacijent iz kontrolne grupe (pacijent sa rednim brojem 44) pokazuju odudaranja u oba posmatrana parametra.

**Tabela 13.** Karakteristike pacijenata kod kojih postoji značajno odstupanje od kumulativne potrošnje morfina u odnosu na medijanu grupe tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom; m- muški pol; ž- ženski pol; POD-postoperativni dan

Pacijent broj	Grupa	Broj stimulacije (POD)	Starost (godine)	Pol (m/ž)	Pušači	Komorbiditeti	Lekovi	Hirurški zahvat	Prisutne postoperativne komplikacije
11	tSJS	IV(3), V(4)	73	M	ne	ne	ne	leva lobektomija	Ne
39	tSJS	V(4)	66	M	da	da	ne	desna lobektomija	Ne
41	tSJS	I-V(0-4)	66	M	da	ne	ne	leva lobektomija	Produžena aerostaza
14	Kontrola	I(0)	48	M	ne	ne	ne	desna lobektomija	Ne
29	Kontrola	II(1), III(2)	55	M	da	da	ne	leva pneumonektomija	Ne
44	Kontrola	II (1), V(4)	60	M	da	da	nebivol	leva lobektomija	Ne
47	Kontrola	II(1)	69	M	da	da	Hidrohlortiazid, bisoprolol, enalapril	leva lobektomija	Postoperativni delirijum POD2

### ***4.3.3. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na intenzitet postoperativnog bola***

Intenzitet postoperativnog bola je meren vizuelnom analognom skalom (VAS) izraženom u miru, pri pokretu i kašlju, kao i na mestu plasiranog drena. Analizirane su vrednosti za VAS bola koje predstavljaju maksimalne vrednosti (VAS<sub>max</sub>) pre i nakon svake stimulacije. Nakon pete sesije u tSJS grupi je zabeležen značajno niži VAS<sub>max</sub> bola prilikom kašlja.

Vrednosti VAS<sub>max</sub> bola u miru pre izvođenja tSJS/lažne stimulacije su približne između grupa (*Mann-Whitney* test, 20,00 (10,00-29,00) vs. 29,00 (22,00-29,75),  $p=0,102$ ). Monitoring bola u miru, ukazao je na statistički značajno niži VAS<sub>max</sub> bol u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu nakon druge stimulacije (*Mann-Whitney* test, 11,00 (0,00-21,00) vs. 20,00 (19,00-38,00),  $p=0,035$ ) (grafikon 8).

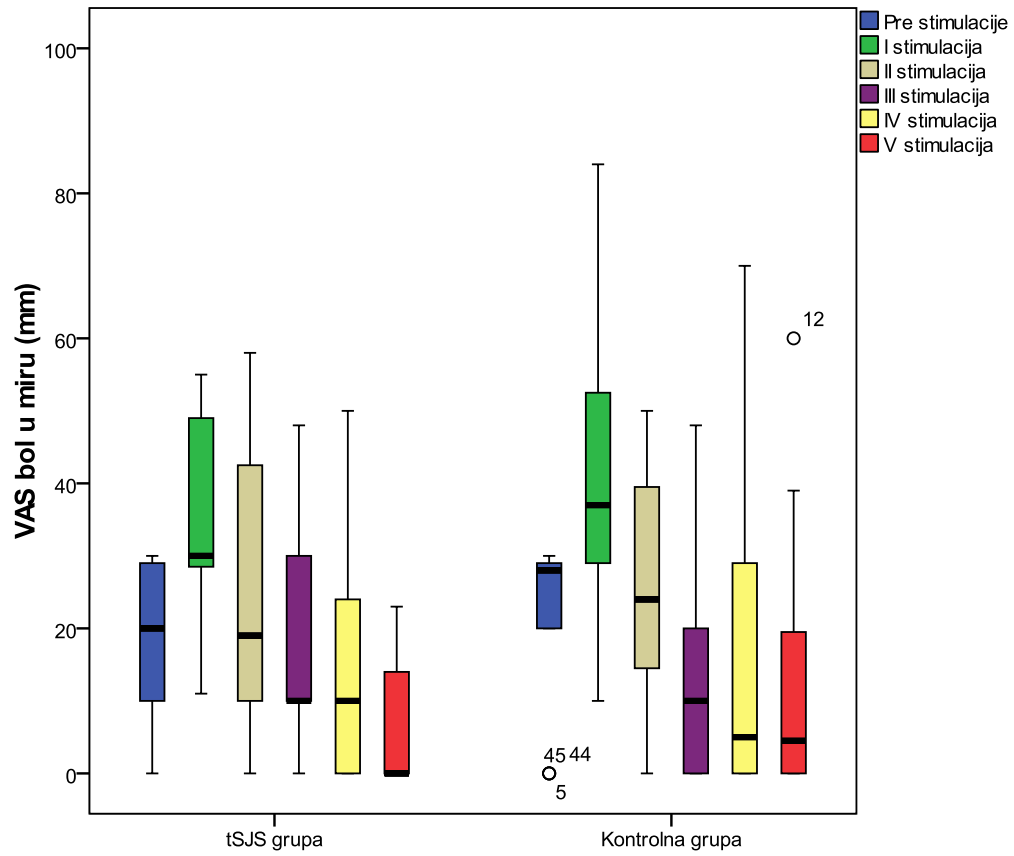
Daljim praćenjem uočavamo da je u svim ostalim vremenskim presecima VAS<sub>max</sub> intenzitet bola u miru bio niži kod pacijenata u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, ali bez postojanja statistički značajne razlike. Nakon prve stimulacije VAS<sub>max</sub> bola u miru u tSJS grupi je bio 30,00 (28,00-48,00) mm, dok je u kontrolnoj grupi bio 37,00 (28,25-54,75) mm (*Mann-Whitney* test,  $p=0,565$ ) (grafikon 8). Nakon treće i četvrte stimulacije VAS<sub>max</sub> bola u miru je sličan u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (*Mann-Whitney* test, nakon treće stimulacije 10,00 (0,00-20,00) vs. 15,00 (0,00-20,00),  $p=0,590$ ; nakon četvrte simulacije *Mann-Whitney* test, 0,00 (0,00-21,00) vs. 0,00 (0,00-18,00),  $p=0,688$ ). Nakon pete stimulacije VAS<sub>max</sub> bola u miru takođe je bio niži u tSJS grupi, ali bez statistički značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu (*Mann-Whitney* test, 0,00 (0,00-18,00) vs. 4,50 (0,00-19,75),  $p=0,254$ ). U tSJS grupi uočavamo izraženiji trend snižavanja VAS<sub>max</sub> bola nakon druge sesije (grafikon 8).

Intragrupna analiza VAS<sub>max</sub> vrednosti u obe grupe pacijenata ukazuje na statistički značajno sniženje intenziteta bola u miru u period petodnevnog postoperativnog praćenja pacijenata (*Friedmann* test;  $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ) (grafikon 8). Unutar tSJS grupe VAS<sub>max</sub> intenzitet bola u miru je statistički značajno niži nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve i druge stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,003$ ,  $p=0,028$ ), dok u odnosu na treću i četvrtu nije nađena značajna razlika (*Wilcoxon* test;  $p=0,059$ ,  $p=0,360$ ).

Nakon prve stimulacije bol je bio viši značajno u odnosu na sve ostale stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,003$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,003$ ).

U kontrolnoj grupi  $VAS_{max}$  bola u miru je statistički značajno niži nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve i druge stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,002$ ,  $p=0,011$ ), dok u odnosu na treću i četvrtu nije nađena značajna razlika (*Wilcoxon test*;  $p=0,721$ ,  $p=0,506$ ) (grafikon 8.). Nakon prve stimulacije  $VAS_{max}$  bol je bio značajno viši u odnosu na  $VAS_{max}$  izmerene u ostalim vremenskim intervalima (*Wilcoxon test*;  $p=0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ). Intenzitet bola u miru nakon druge stimulacije značajno je viši od intenziteta bola nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p<0,001$ ,  $p=0,011$ ).

**Grafikon 8.** Intenzitet maksimalnog bola meren vizuelnom analognom skalom (VAS) u miru prikazana kao medijana sa interkvartilnim rasponom, (kružić (○) sa rednim brojem pacijenta u studiji predstavlja pacijente čiji su rezultati odstupali značajno od medijane (engl.*outliers*)). tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom.



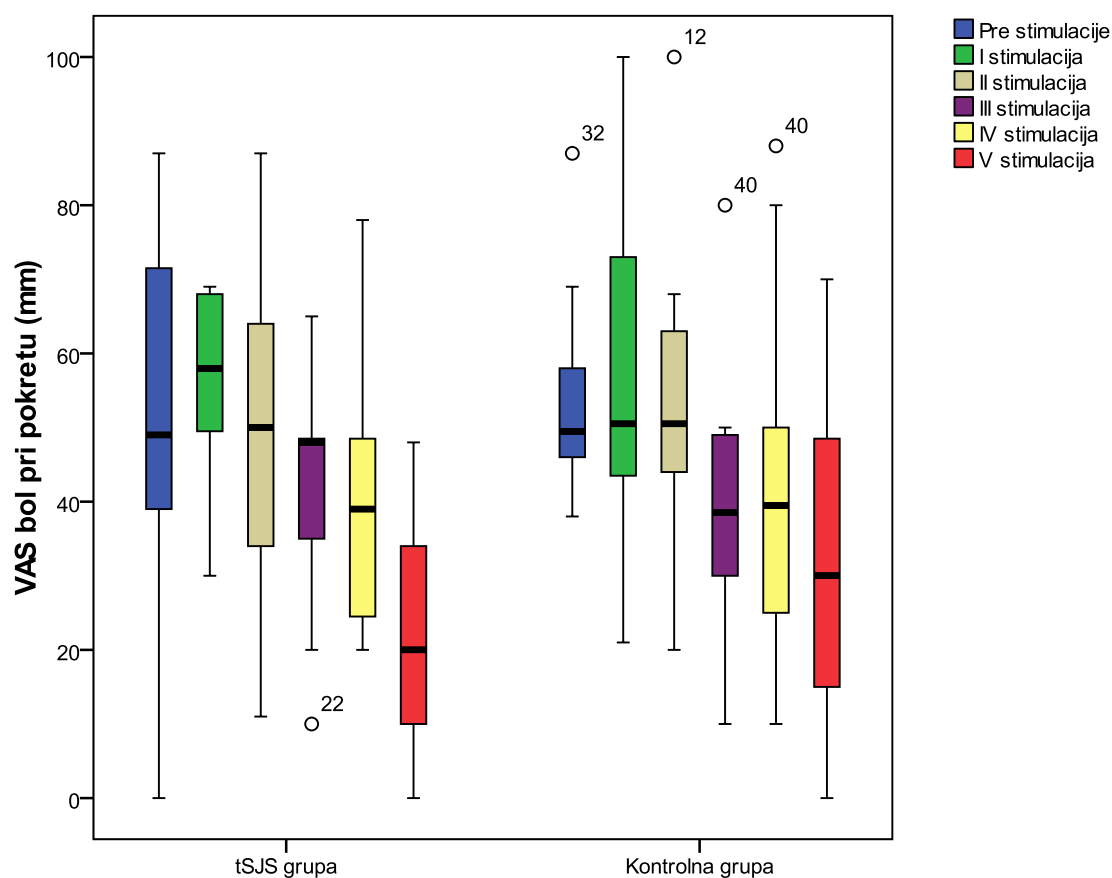
Monitoring bola pri pokretu, ukazao je na niže, mada ne statistički značajne vrednosti  $VAS_{max}$  bola u predelu incizije u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu nakon svih stimulacija, osim nakon treće stimulacije (grafikon 9). Vrednosti  $VAS_{max}$  bola pri pokretu pre izvođenja tSJS su bile približne između grupa (*Mann-Whitney* test, 40,00 (30,00-68,00) vs. 48,50 (39,00-57,75),  $p=0,269$ ). Najveća razlika u intenzitetu bola pri pokretu između pacijenata u tSJS i kontrolnoj grupi, izmerena nakon pete stimulacije (*Mann-Whitney* test; tSJS vs kontrolna grupa: 20,00 (10,00-39,00) vs. 30,00 (12,50-48,75);  $p=0,254$ ) (grafikon 9).

Intragrupno posmatrano, uočljiv je trend snižavanja  $VAS_{max}$  bola u pokretu sa proticanjem vremena od operacije u petodnevnom periodu praćenja pacijenata, u obe grupe (*Friedman* test;  $p=0,003$ ,  $p=0,003$ ), sa izraženim snižavanjem u tSJS grupi i većim brojem pacijenata kod kojih su postojala izražena odstupanja od medijane sa višim vrednostima u kontrolnoj grupi (grafikon 9).

Unutar tSJS grupe intenzitet bola pri pokretu je statistički značajno niži nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve četiri stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,003$ ,  $p=0,028$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,028$ ) (grafikon 9). Nakon prve stimulacije  $VAS_{max}$  bol je bio značajno viši u odnosu na treću, četvrtu i petu stimulaciju (*Wilcoxon* test;  $p<0,001$ ,  $p=0,002$ ,  $p=0,003$ ), ali se nije značajno razlikovao od druge stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,108$ ) (grafikon 9). Vrednosti  $VAS_{max}$  intenziteta bola u pokretu nakon druge stimulacije značajno je veći od bola nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,023$ ,  $p=0,033$ ). Unutar tSJS grupe uočavamo stabilan trend snižavanja vrednosti  $VAS_{max}$  bola u predelu incizije pri pokretu, koji postaje izraženiji nakon druge tSJS sesije. Posmatrano unutar kontrolne grupe  $VAS_{max}$  intenzitet bola pri pokretu je statistički značajno niži nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve i druge stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,006$ ,  $p=0,002$ ), dok u odnosu na treću i četvrtu nije nađena značajna razlika (*Wilcoxon* test;  $p=0,223$ ,  $p=0,089$ ) (grafikon 9). Nakon prve stimulacije bol je bio značajno viši u odnosu na treću, četvrtu i petu stimulaciju (*Wilcoxon* test;  $p<0,001$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,006$ ), ali se nije značajno razlikovao od vrednosti nakon druge stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,198$ ) (grafikon 9). Vrednost  $VAS_{max}$  intenziteta bola pri pokretu nakon druge stimulacije značajno je bio veći od  $VAS_{max}$  intenziteta bola nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ). Intenzitet bola pri pokretu nakon treće i četvrte stimulacije nije se značajno razlikovao (*Wilcoxon* test;

$p=0,896$ ). U kontrolnoj grupi je descendentni trend vrednosti  $VAS_{max}$  bola narušen periodom posle treće stimulacije odnosno drugog postoperativnog dana (grafikon 9).

**Grafikon 9.** Intenzitet maksimalnog bola meren vizuelnom analognom skalom (VAS) pri pokretu prikazana kao medijana sa interkvartilnim rasponom (kružić (o) sa rednim brojem pacijenta u studiji predstavlja pacijente čiji su rezultati odstupali značajno od medijane (engl. *outliers*)). tSJS- transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom.



Vrednost  $VAS_{max}$  bola pri kašlju je statistički značajno niža nakon pete stimulacije kod pacijenata u tSJS u odnosu na kontrolnu grupu (*Mann-Whitney test*, 29,00 (20,00-39,00) vs. 44,50 (30,00-61,75) mm,  $p=0,018$ ) (grafikon 10). Sniženje od 34,83% u poređenju sa kontrolnom grupom, se može smatrati i klinički značajno.

Pre stimulacije između grupa nije bilo značajnih razlika u vrednosti VAS<sub>max</sub> bolu pri kašlju (*Mann-Whitney* test, (40,00 (20,00-59,00) mm vs. 49,50 (39,00-58,75) mm,  $p=0,273$ ). U svim vremenskim presecima vrednosti VAS<sub>max</sub> bola su niže u tSJS grupi u odnosu na pacijente u kontrolnoj grupi, ali razlika nije bila statistički značajna. Nakon prve stimulacije VAS<sub>max</sub> intenzitet bola pri kašlju u tSJS grupi je 49,00 (40,00-62,00) mm, dok je u kontrolnoj grupi 59,00 (49,00-78,00) mm (*Mann-Whitney* test,  $p=0,085$ ) (grafikon 10). Nakon druge stimulacije VAS<sub>max</sub> intenzitet bola pri kašlju u tSJS grupi je 48,00 (30,00-69,00) mm, dok je u kontrolnoj grupi iznosio 60,00 (51,25-68,00) mm (*Mann-Whitney* test,  $p=0,102$ ). Uočavamo da je u periodu nakon četvrte stimulacije intenzitet bola pri kašlju u tSJS grupi je bio niži u odnosu na kontrolnu grupu (*Mann-Whitney* test, (48,00 (29,00-50,00) mm vs. 58,00 (40,00-68,00) mm,  $p=0,095$ ).

Analiza intragrupnih promena vrednosti VAS<sub>max</sub> bola u petodnevnom periodu praćenja, ukazuje na značajno snižavanje intenziteta bola pri kašlju tokom vremena (*Friedman* test;  $p=0,009$ ,  $p=0,008$ ) (grafikon 10). Unutar tSJS grupe vrednost VAS<sub>max</sub> bola pri kašlju je statistički značajno niža nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve četiri stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,003$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,041$ ,  $p=0,009$ ). Nakon prve stimulacije vrednosti maxVAS bola nisu značajno različite u odnosu na drugu, treću i četvrtu stimulaciju (*Wilcoxon* test;  $p=0,386$ ,  $p=0,086$ ,  $p=0,124$ ). Vrednosti VAS<sub>max</sub> bola pri kašlju nakon druge stimulacije nisu značajno različite od izmerenih nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,199$ ,  $p=0,065$ ). Intenzitet bola u miru nakon treće i četvrte stimulacije se nije značajno razlikovao (*Wilcoxon* test;  $p=0,360$ ). Trend kretanja vrednosti VAS<sub>max</sub> unutar grupe pacijenata koja je imala aktivne tSJS sesije, je descedentan sa stagnacijom u period nakon druge, treće i četvrte stimulacije, nakon čega je primetno spuštanje (grafikon 10).

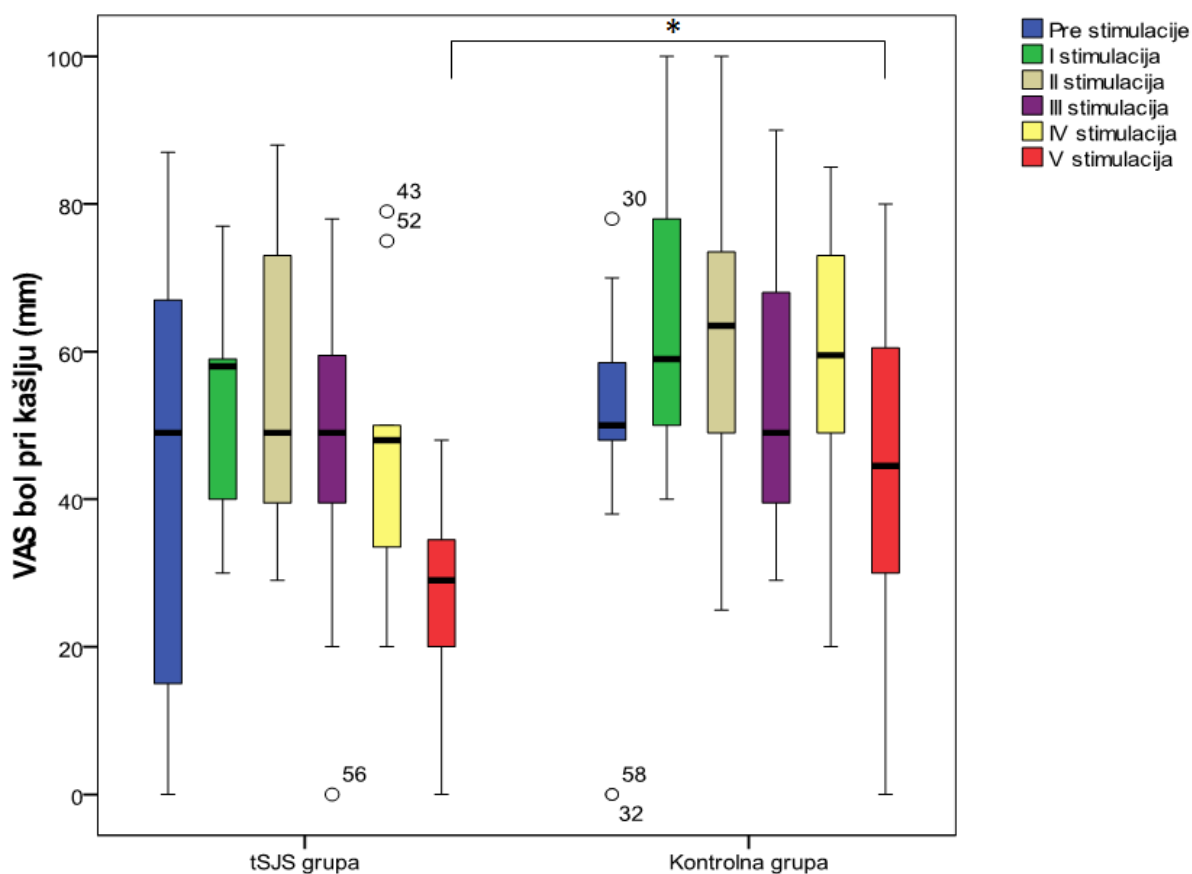
U kontrolnoj grupi VAS<sub>max</sub> bola pri kašlju je statistički značajno niži nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve četiri stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,038$ ,  $p=0,015$ ,  $p=0,050$ ,  $p=0,002$ ). Nakon prve stimulacije vrednost VAS<sub>max</sub> bol je značajno viša u odnosu na treću, četvrtu i petu stimulaciju (*Wilcoxon* test;  $p=0,007$ ,  $p=0,032$ ,  $p=0,038$ ), ali se ne razlikuje značajno od vrednosti nakon druge stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,331$ ). Vrednosti VAS<sub>max</sub> intenzitet bola pri kašlju nakon druge stimulacije značajno je bio viši od intenziteta bola nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon* test;  $p=0,002$ ,  $p=0,031$ ). Intenzitet bola pri kašlju nakon treće i četvrte



stimulacije nije se značajno razlikovao (*Wilcoxon* test;  $p=0,227$ ). Trend kretanja vrednosti  $VAS_{max}$  je sa pikovima nakon prve i nakon četvrte stimulacije, što ukazuje na veću varijabilnost vrednosti  $VAS_{max}$  bola pri kašlju (grafikon 10).

U tSJS grupi postoji trend snižavanja  $VAS_{max}$  intenziteta bola prilikom kašlja nakon svake stimulacije, dok u kontrolnoj grupi taj pad narušava skok intenziteta bola nakon druge i četvrte stimulacije (grafikon 10).

**Grafikon 10.** Intenzitet maksimalnog bola meren vizuelnom analognom skalom (VAS) pri kašlju prikazan kao medijana sa interkvartalnim rasponom (kružić (○) sa rednim brojem pacijenta u studiji predstavlja pacijente čiji su rezultati odstupali značajno od medijane (engl.*outliers*)). tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom.  $*p<0,05$



U pogledu vrednosti  $VAS_{max}$  bola koji potiče od intraoperativno plasiranog torakalnog drena nije bilo značajne razlike između grupa (grafikon 11). Pre stimulacije između grupa nije bilo značajnih razlika u vrednostima  $VAS_{max}$  bola na mestu torakalnog drena (*Mann-Whitney test*, 40,00 (24,25-60,75) mm vs. 44,50 (17,50-59,25) mm,  $p=0,851$ ).

Intragrupna analiza vrednosti  $VAS_{max}$  bola prouzrokovanog prisustvom torakalnog drena značajno opada u periodu petodnevnog praćenja pacijenata u obe grupe (*Friedman test*;  $p=0,030$ ,  $p<0,001$ ). Unutar tSJS grupe vrednost  $VAS_{max}$  bola je na mestu torakalnog drena statistički značajno niža nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve i druge stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,009$ ,  $p=0,013$ ), ali nije značajno različit u odnosu na treću i četvrtu stimulaciju (*Wilcoxon test*;  $p=0,057$ ,  $p=0,051$ ). Nakon prve stimulacije intenzitet bola je bio veći u odnosu na četvrtu stimulaciju (*Wilcoxon test*;  $p=0,007$ ). Intenzitet bola nakon druge stimulacije je bio značajno veći od bola nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,025$ ,  $p=0,013$ ). U tSJS grupi nakon druge sesije tSJS započinje snižavanje vrednosti maxVAS bola na mestu torakalnog drena.

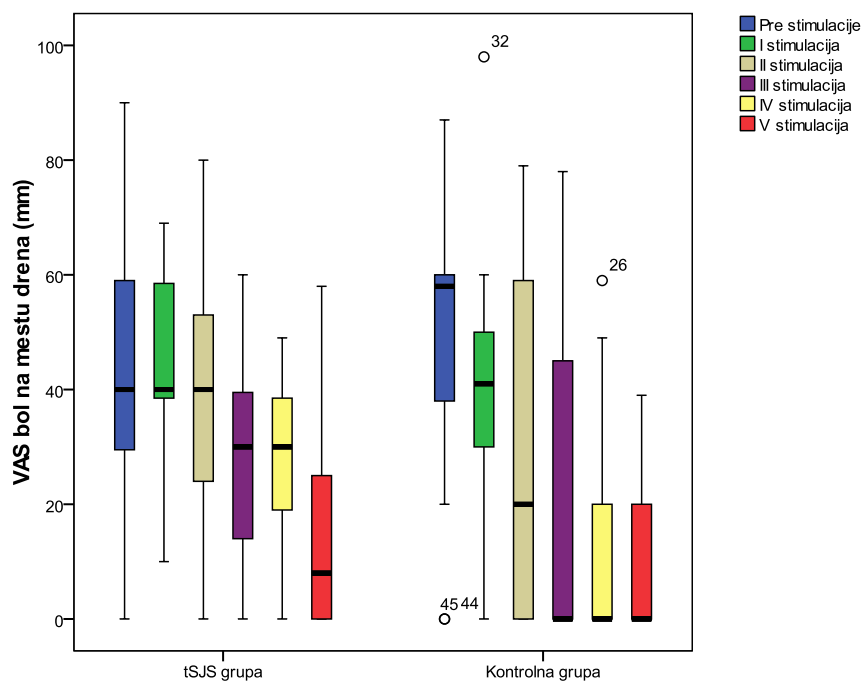
Intragrupna analiza vrednosti  $VAS_{max}$  bola na mestu torakalnog drena ukazuje na statistički značajno snižavanje nakon pete stimulacije u odnosu na intenzitet bola nakon prve i druge stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,002$ ,  $p=0,028$ ), ali se ne razlikuje značajno od bola nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,108$ ,  $p=0,343$ ). Nakon prve stimulacije bol je bio viši značajno u odnosu na treću, četvrtu i petu stimulaciju (*Wilcoxon test*;  $p=0,035$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ), ali se nije značajno razlikovao od vrednosti nakon druge stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,142$ ). Intenzitet bola na mestu drena nakon druge stimulacije značajno je bio veći od intenziteta bola nakon treće i četvrte stimulacije (*Wilcoxon test*;  $p=0,046$ ,  $p=0,003$ ). Uočavamo da stabilan trend snižavanja vrednosti  $VAS_{max}$  na mestu torakalnog drena u kontrolnoj grupi, počinje od drugog postoperativnog dana (grafikon 11).

Na graficima na kojima je prikazan  $VAS_{max}$  intenzitet bola beležen u miru, pri pokretu, pri kašlju i na mestu drena uočavamo da u obe grupe postoje pacijenti kod kojih postoji odstupanje od medijana bola u datim vremenskim presecima, i to četiri pacijenta u tSJS grupi i osam u kontrolnoj (grafikon 8,9,10). Osnovne njihove karakteristike su prikazane u tabeli 14 (tabela 14). Odstupanja se odnose na znatno niže, odnosno znatno više vrednosti u odnosu na  $VAS_{max}$ . Interesantno je da ako pogledamo podatke vezane za odstupanja postoperativne primene morfina i  $VAS_{max}$  intenziteta bola, uočavamo samo

jednog pacijenta sa rednim brojem 44 iz kontrolne grupe kod koga je zabeležno odstupanje u smislu veće primene morfina i nižeg  $VAS_{max}$  intenzitet bola u miru i u području mesta plasiranog drena (tabela 14) (grafikon 8 i 11).

Niže vrednosti su primećene kod tri pacijenta, i to kod dva iz kontrolne i jednog iz tSJS grupe. Kod sva tri pacijenta, niža vrednost bola u odnosu na  $VAS_{max}$  se odnosila na prisustvo drena. Kod jednog od pacijenata iz kontrolne grupe, bol je istovremeno bio niži i pri pokretu. Najviše odstupanja od  $VAS_{max}$  i to u pogledu viših vrednosti, bilo je prilikom kašlja; i to kod tri pacijenta iz kontrolne i dva iz tSJS grupe. Što se tiče bola prilikom pokreta, bio je viši kod četiri pacijenta i to kod tri iz kontrolne i jednog iz tSJS grupe. Na prisustvo drena, u pogledu viših vrednosti u odnosu na  $VAS_{max}$ , odstupanje je primećeno kod dva pacijenta, oba iz kontrolne grupe. U miru, bol je bio viši samo kod jednog pacijenta iz kontrolne grupe.

**Grafikon 11.** Intenzitet maksimalnog bola na mestu drena meren vizuelnom analognom skalom (VAS) i iskazan kao medijana sa interkvartalnim rasponom (kružić (○) sa rednim brojem pacijenta u studiji predstavlja pacijente čiji su rezultati odstupali značajno od medijane (engl. *outliers*)). tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom



U odnosu na redni broj stimulacije, najčešće je odstupanje bilo nakon druge stimulacije (šest pacijenata) i treće stimulacije (pet pacijenata). Sa povećanjem broja stimulacija, broj odstupanja se postepeno smanjivao. Odstupanja su bila češća u kontrolnoj grupi, i to sa najvećim odstupanjem  $VAS_{max}$  intenziteta bola pri kašlju (tabela 14).

**Tabela 14.** Karakteristike pacijenata kod kojih postoji značajno odstupanje u intenzitetu bola u odnosu na medijanu grupe.

Pacijent broj	Grupa	maxVAS bol koji odstupa (trend)	Broj stimulacije (POD)	Starost (godine)	Pol (m/ž)	Pušači	Komorbiditeti	Lekovi	Hirurški zahvat	Postoperativne komplikacije
5	Kontrola	pri kašlju(↑)	I; II; III	64	m	da	da	ne	Desna pneumonektomija	ne
12	Kontrola	u miru(↑) pri pokretu (↑)	V; II	56	m	ne	ne	ne	desna lobektomija	ne
32	Kontrola	pri pokretu; na mestu drena	Pre; I	55	m	da	ne	ne	desna lobektomija	ne
40	Kontrola	pri pokretu	III, IV	60	ž	da	da	ne		ne
30	Kontrola	pri kašlju	pre	61	ž	da	ne	enalapril, metoprolol	desna lobektomija	ne
26	Kontrola	na mestu drena	IV	65	m	ne	da	fosinopril, tamsol, omeprazol	leva lobektomija	ne
44	Kontrola	na mestu drena(↓) u miru	II,III	60	m	da	ne		leva lobektomija	ne
45	Kontrola	pri pokretu; na mestu drena (↓)	I,II	62	m	da	da		desna lobektomija	ne
22	tSJS	na mestu drena(↓)	I,II	37	ž	ne	ne	budesonid formoterol fumerate	desna lobektomija	ne
43	tSJS	pri kašlju	IV	74	m	da	da	bisoprolol feodipin losartan trimetazidin	desna lobektomija	ne
52	tSJS	pri kašlju	IV	59	ž	da	da	bisoprolol amlodipin	desna lobektomija	ne
56	tSJS	pri pokretu (↑)	II,III	62	ž	da	da		leva lobektomija	ne

tSJS- Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom; m- muški pol; ž- ženski pol; POD-postoperativni dan; Trend odstupanja VAS<sub>max</sub> intenziteta bola u smislu viši (↑) ili niži (↓)

#### 4.3.4. Postoperativne komplikacije

Postoperativne komplikacije su zabeležene kod ukupno 12 pacijenata, pet pacijenata u tSJS i sedam pacijenata u kontrolnoj grupi (tabela 15). Postoperativne komplikacije su prisutnije u kontrolnoj grupi, ali nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na tSJS grupu (Hi-kvadrat test,  $p=0,522$ ).

**Tabela 15.** Postoperativne komplikacije.

Postoperativna komplikacija	tSJS grupa (n=27)	Kontrolna grupa (n=28)	p vrednost
Atelektaza	-	1	$p=0,522^a$
Fibrilacija pretkomora	-	1	
Fibrilacija pretkomora i empijem	-	1	
Postoperativni delirijum	-	1	
Sinusna tahikardija	1	-	
Srčana dekompenzacija	-	1	
Pneumonija	-	1	
Krvavljenje sa hirurškom reintervencijom	1	-	
Prolongirana aerostaza	2	1	
Sistemska infekcija	1	-	
<b>Ukupno</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	

tSJS- Transkranijska stimulacija jednosmernom strujom; <sup>a</sup>- Hi-kvadrat test

#### 4.3.5. Postoperativne karakteristike pacijenata i uticaj bola na neposrednu postoperativnu aktivnost pacijenata

U pogledu dužina trajanja hospitalizacije nisu nađene značajne razlike između analiziranih grupa pacijenata (tabela 16). Dužina trajanja hospitalizacije nakon izvršenog hirurškog zahvata kretala se od 4 do 27 dana, i između grupa nije bilo značajne razlike u tSJS grupi 7,00 (6,50-8,00) i u kontrolnoj grupi 8,00 (7,00-11,25) (*Mann-Whitney* test;

$p=0,126$ ) (tabela 16). Dužina stajanja torakalnog drena u postoperativnom period bila je slična između grupa (tabela 16). Torakalni dren je uklanjan diskrecionom odlukom hirurga u periodu od 0,20 do 18,00 dana (*Mann-Whitney* test; 3,45 (2,00-4,50) vs. 2,50 (1,00-4,00),  $p=0,166$ ).

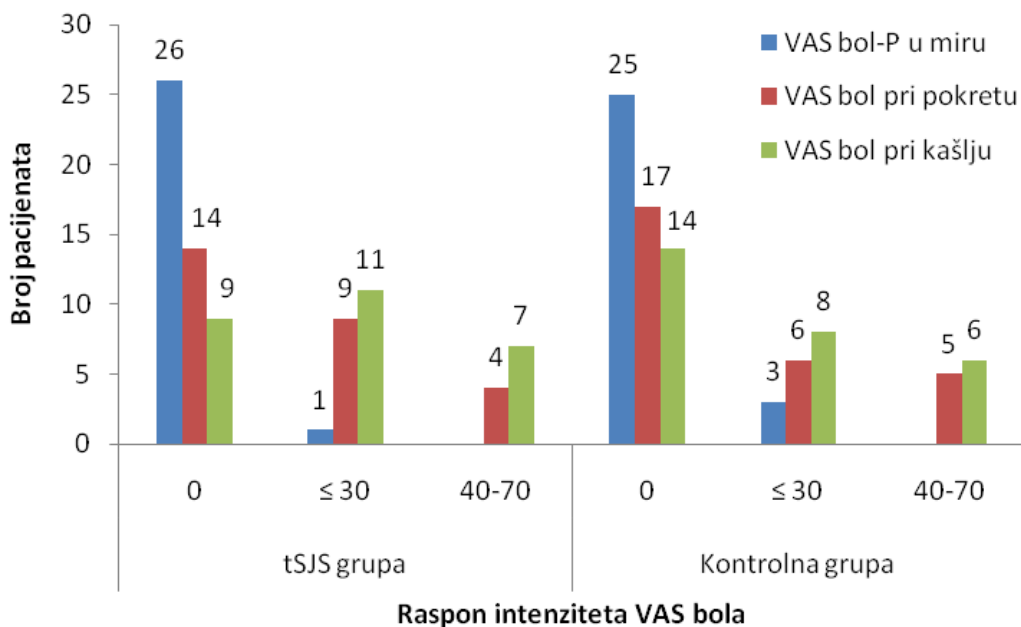
**Tabela 16.** Postoperativni podaci. Podaci iskazani kao medijana sa interkvartilnim rasponom.

	<b>tSJS grupa (n=27)</b>	<b>Kontrolna grupa (n=28)</b>	<b>p vrednost</b>
<b>Trajanje hospitalizacije (dani)</b>	7,00 (6,50-8,00)	8,00 (7,00-11,25)	0,126 <sup>a</sup>
<b>Prisustvo drena (dani)</b>	3,45 (2,00-4,50)	2,50 (1,00-4,00)	0,166 <sup>a</sup>
<b>VAS bol-P u miru (mm)</b>	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,372 <sup>a</sup>
<b>VAS bol pri pokretu (mm)</b>	10,00 (0,00-25,00)	0,00 (0,00-30,00)	0,653 <sup>a</sup>
<b>VAS bol pri kašlju (mm)</b>	20,00 (0,00-35,00)	8,00 (0,00-30,00)	0,349 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>-*Mann-Whitney U* test; tSJS-Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom; VAS bol- intenzitet bola meren vizuelno analognom skalom (VAS) na dan otpusta iz bolnice

Na dan otpusta iz bolnice većina pacijenata u miru više nije imala bolova u obe grupe, dok u VAS intezitetu bola pri pokretu i kašlju nije bilo značajne razlike između posmatranih grupa (tabela 16). Na grafikonu 12 su prikazane distribucije pacijenata u odnosu na raspon intenziteta VAS bola (0,  $\leq 30$ , 40-70 i preko 70 mm). Uočava se da u miru 26 od 27 pacijenata iz grupe tSJS nije imalo bol, dok u kontrolnoj grupi 25 od 28 pacijenata nije imalo bol, dok su ostali pacijenti bili u rasponu od 0-30 u obe grupe (grafikon 12). Pri pokretu i kašlju u obe grupe je najviše bilo pacijenata bez bola na otpustu, dok je manji broj pacijenata imao bol pri pokretu i kašlju u rasponu od 0-30 i 30-70. Nije bilo pacijenata sa intenzitetom bola iznad 70 mm merenih VAS u nijednoj kategoriji (grafikon 12).

**Grafikon 12.** Broj pacijenata na otpustu iz bolnice u odnosu na VAS intenzitet bola prema raspodeli u intervalima VAS 0, VAS $\leq$ 30 mm, VAS 40-70 mm.



Između grupe pacijenata koja je dobila transkranijalnu stimulaciju jednosmernom strujom i kontrolne grupe nije nađena statistički značajna intergrupna i intragrupna razlika u maksimalnom intenzitetu bola koju su pacijenti osećali i kao takvog ga označili u upitniku koji su samostalno popunjavali prvog i petog postoperativnog dana (tabela 17). U posmatranim grupama nije nađena značajna razlika u procentu vremenskog trajanja bola visokog intenziteta (tabela 17). U obe grupe se uočava značajno duži vremenski interval izražen u procentima kada je pacijent osećao bol visokog intenziteta petog dana u odnosu na prvi postoperativni dan (Wilcoxon signed ranks test,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ) (tabela 17).

Analiza uticaja bola na aktivnost u krevetu (pomeranje iz ležećeg i sedećeg položaja) nije pokazala intergrupnu razliku (tabela 17). Intragrupna analiza ukazuje da su pacijenti u kontrolnoj grupi označili značajno veći uticaj bola na pokretljivost u krevetu petog dana u odnosu na prvi postoperativni dan (Wilcoxon signed ranks test,  $p = 0,005$ ), što nije bio slučaj sa pacijentima u tSJS grupi (tabela 17).



Uticaj bola na kašalj je bio 80% niži petog postoperativnog dana u tSJS grupi, u poređenju sa pacijentima u kontrolnoj grupi (*Mann-Whitney test*, 10,00 (0,00-30,00) vs. 50,00 (0,00-70,00),  $p=0,013$ ). Unutargrupna analiza pokazala je statistički značajno veći uticaj bola na kašalj petog u odnosu na prvi postoperativni dan u obe grupe, sa značajno izraženijom razlikom u kontrolnoj grupi, od 90% (*Wilcoxon signed ranks test*,  $p=0,020$ ,  $p<0,001$ ).

Uticaj bola na spavanje takođe nije bio statistički značajno različit između tSJS i kontrolne grupe tokom prvog i petog postoperativnog dana, dok je unutargrupna analiza pokazala statistički značajno veći uticaj petog u odnosu na prvi postoperativni dan u obe analizirane grupe (*Wilcoxon signed ranks test*,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$ ).

Generalno, na osnovu podataka koje su iskazali pacijenti petog dana od prve tSJS, kod pacijenata u tSJS grupi zabeležen je značajno niži uticaj kašlja od 80% na intenzitet bola prilikom kašljanja petog dana od otpočinjanja tSJS (*Mann-Whitney test*, 10,00 (0,00-30,00) vs. 50,00 (0,00-70,00),  $p=0,013$ ) (tabela 17).

**Tabela 17.** Ishodi koje su pacijenti samostalno unosili u upitnik namenjen ispitivanju ishoda vezanih za terapiju bola (*patient related outcomes*) prvog i petog postoperativnog dana. Podaci iskazani kao medijana sa interkvartalnim rasponom.

Parametar	tSJS grupa (n=27)	Kontrolna grupa (n=28)	p vrednost
<b>Maksimalni intenzitet postoperativnog bola - VAS (mm)</b>			
Prvi dan	40,00 (30,00-70,00)	55,00 (40,00-70,00)	0,339 <sup>a</sup>
Peti dan	50,00 (27,50-70,00)	50,00 (40,00-80,00)	0,473 <sup>a</sup>
p vrednost	0,442 <sup>b</sup>	0,410 <sup>b</sup>	
<b>Procenat vremena u kome je pacijent osećao bol visokog intenziteta ("snažan bol") (%)</b>			
Prvi dan	5,00 (5,00-10,00)	10,00 (5,00-10,00)	0,220 <sup>a</sup>
Peti dan	20,00 (10,00-30,00)	30,00 (10,00-45,00)	0,342 <sup>a</sup>
p vrednost	<0,001 <sup>b*</sup>	0,001 <sup>b*</sup>	
<b>Uticaj bola na aktivnosti u krevetu</b>			
Prvi dan	10,00 (0,00-30,00)	7,50 (0,00-17,50)	0,409 <sup>a</sup>
Peti dan	20,00 (0,00-50,00)	40,00 (0,00-60,00)	0,394 <sup>a</sup>
p vrednost	0,083 <sup>b*</sup>	0,005 <sup>b*</sup>	
<b>Uticaj bola na kašljanje</b>			
Prvi dan	0,00 (0,00-5,00)	5,00 (0,00-10,00)	0,160 <sup>a</sup>
Peti dan	10,00 (0,00-30,00)	50,00 (0,00-70,00)	0,013 <sup>a*</sup>
p vrednost	0,020 <sup>b*</sup>	<0,001 <sup>b*</sup>	
<b>Uticaj bola na spavanje</b>			
Prvi dan	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,806 <sup>a</sup>
Peti dan	10,00 (0,00-30,00)	20,00 (0,00-60,00)	0,334 <sup>a</sup>
p vrednost	0,002 <sup>b*</sup>	<0,001 <sup>b*</sup>	

<sup>a</sup>-Mann-Whitney U test; <sup>b</sup>- Wilcoxon signed ranks test; tSJS- transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom; VAS- jačina bola merena vizuelno analognom skalom (VAS);

\*p<0,05

#### 4.3.6. Nivo anksioznosti, raspoloženja i depresije kod ispitanika

Kod svih pacijenata je procenjivana anksioznost, prisustvo depresije i raspoloženje u dva vremenska intervala, preoperativno i na dan otpusta iz bolnice (tabela 18).

**Tabela 18.** Nivo anksioznosti, raspoloženja i depresije. Podaci iskazani kao medijana sa interkvartalnim rasponom.

	<b>tSJS grupa (n=27)</b>	<b>Kontrolna grupa (n=28)</b>	<b>p vrednost</b>
<b>Anksioznost (mm)</b>			
Preoperativno	20,00 (00,00-41,00)	19,50 (00,00-30,00)	0,793 <sup>a</sup>
Dan otpusta	0,00 (00,00-00,00)	0,00 (00,00-00,00)	0,634 <sup>a</sup>
p vrednost	0,001 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup>	
<b>Raspoloženje (mm)</b>			
Preoperativno	85,00 (60,00-95,00)	89,50 (82,25-97,25)	0,294 <sup>a</sup>
Dan otpusta	100,00 (95,00-100,00)	100,00 (90,00-100,00)	0,507 <sup>a</sup>
p vrednost	<0,001 <sup>b</sup>	0,026 <sup>b</sup>	
<b>Depresija (bodovi)</b>			
Preoperativno	4,00 (1,00-6,00)	2,00 (0,00-5,00)	0,396 <sup>a</sup>
Dan otpusta	5,00 (1,00-7,00)	3,00 (0,50-7,00)	0,465 <sup>a</sup>
p vrednost	0,949 <sup>b</sup>	0,041 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>-Mann-Whitney *U* test; <sup>b</sup>-Wilcoxon *signed ranks* test; SD- standardna devijacija; tSJS- Transkranijska stimulacija jednosmernom strujom; Anksioznost je merena vizuelnom analognom skalom VAS za procenu anksioznosti (0-100 mm, 0 predstavlja nedostatak anksioznosti, 100 mm maksimalnu anksioznost). Raspoloženje je mereno vizuelnom analognom skalom za procenu raspoloženja (0-100 mm, sa minimalnim raspoloženjem od 0 i maksimalnim raspoloženjem od 100). Depresija je merena Bekovom skalom za procenu depresije (*Beck Depression Scale*). \*  $p < 0,05$

U nivou anksioznosti nije nađena značajna razlika preoperativno i na dan otpusta iz bolnice između dve analizirane grupe pacijenata (tabela 18). Intragrupna analiza ukazuje da je nivo anksioznosti značajno niži nakon operacije na dan otpusta iz bolnice u poređenju sa nivoom anksioznosti preoperativno u obe analizirane grupe (*Wilcoxon signed ranks* test tSJS grupa sa 20,00 (00,00-41,00) na 0,00 (00,00-00,00) mm,  $p=0,001$ ; kontrolna grupa sa 19,50 (00,00-30,00) na 0,00 (00,00-00,00) mm,  $p < 0,001$ ) (tabela 18).

Nivo raspoloženja se nije razlikovao između dve analizirane grupe pacijenata preoperativno i na dan otpusta iz bolnice. Možemo uočiti da je raspoloženje je bilo poboljšano u obe grupe na dan otpusta u odnosu na preoperativne vrednosti (tSJS grupa sa 85,00 (60,00-95,00) na 100,00 (95,00-100,00) mm; kontrolna grupa sa 89,50 (82,25-97,25) na 100,00 (90,00-100,00) mm) (tabela 18).

Analiza podataka dobijena primenom Bekovog upitnika za depresiju, nije pokazala intergrupnu razliku merena u dva vremena, ali se uočava postojanje višeg skora na otpustu u kontrolnoj grupi (*Wilcoxon signed ranks test*,  $p=0,041$ ) (tabela 18).

## 5. Diskusija

Naša studija je dizajnirana kao prospektivna randomizovana studija, duplo slepa, kontrolisana lažnom (*sham*) stimulacijom. tSJS ili lažna stimulacija primenjujane su, postoperativno jednom dnevno tokom pet uzastopnih dana, počev od perioda neposredno nakon torakotomije. U studiji je uključeno i randomizovano ukupno 62 pacijenta, dok je u zaključnu analizu uključeno 55 pacijenta, tj. 27 pacijenata iz grupe sa tSJS.

Nakon pet stimulacija kod pacijenata sa tSJS zabeleženo je sniženje od 31,25% u kumulativnoj dozi primenjenog morfina, niži maksimalni VAS intenzitet bola pri kašlju i prema PRO za 80% niži uticaj kašlja na intenzitet bola, u odnosu na kontrolnu grupu. U grupi koja je imala aktivnu tSJS nisu zabeleženi neželjeni efekti.

### 5.1. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na postoperativnu potrošnju morfina

Kumulativna potrošnja morfina je bila značajno niža odnosno za 31,25% nakon pete stimulacije u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (grafikon 2). U totalnoj potrošnji morfina ostvaren je osrednji efekat sniženja upotrebe opioida (*opioid-sparing* efekat) odnosno od 24,3% u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (2662,2 vs. 3518,4 mg).

U neposrednom postoperativnom periodu nije bilo statistički značajne razlike u potrošnji morfina do postizanja vrednosti  $VAS \leq 30$ , a pre započinjanja prve tSJS. U pogledu izvršenih hirurških zahvata grupe su poredive jer između grupa nije bilo statistički značajne razlike u pogledu trajanja operacije i tipa resekcije pluća (tabela 10 i 11). Intraoperativno između grupa, nije bilo statistički značajne razlike u potrošnji remifentanila i propofola, i intravenski primenjenog morfina (tabela 10). U cilju obezbeđivanja adekvatne postoperativne analgezije svi pacijenti su pre završetka intervencije dobijali intravenski bolus opioida praćen kontinuiranom infuzijom i 1g paracetamola. Uzevši u obzir sličnu potrošnja remifentanila i propofola, kao i činjenicu da neposredno postoperativno nije bilo značajne razlike u potrošnji morfina između grupa do postizanja VAS-a  $\leq 30$ , prepostavili smo da između pacijenata nije bilo značajnih farmakogenetskih razlika vezanih za farmakokinetiku i farmakodinamiku opioida (Van Dorp, Romberg, Sarton, Dovill & Dahan, 2006).

Postoperativna dnevna potrošnja morfina merena preko PKA pumpe, nakon svake pojedinačne stimulacije bila je niža u grupi sa aktivnom tSJS u odnosu na lažnu tSJS, ali bez statistički značajne razlike između grupa (grafikon 5). Merenje intragrupne dnevne potrošnje morfina je pokazalo u obe grupe pacijenata statistički značajno nižu potrošnju morfina nakon pete stimulacije u odnosu na prve četiri stimulacije (grafikon 4). Budući da se u obe grupe dobija statistički značajan rezultat sniženja potrošnje morfina nakon četvrte stimulacije, to se može povezati da nakon prva tri postoperativna dana kod pacijenata dolazi do značajne rezolucije bola, te je potreba za potrošnjom morfina putem PKA pumpe bila manja, što je u skladu sa do sada publikovanim podacima (Bayman, Parekh, Keech, Selte & Brennan, 2017). Podaci dosadašnjih istraživanja akutnog bola nakon torakotomije u smislu intenziteta bola i potrebe za analgeticima su ograničeni na period praćenja od 48 sati (Katz, Jackson, Kavanagh & Sandler, 1996; Bayman et al, 2017). U jednoj od retkih studija koja je pratila pacijente u dužem periodu, uočeno je da nakon četvrtog dana opada primena opioida sistemskim putem, što je u skladu sa fiziološkim procesom zarastanja hirurškim zahvatom povređenog tkiva (Kampe et al., 2014).

Torakalna epiduralna analgezija je preporučeni tip analgezije nakon torakotomije, a sistemska opioidna analgezija alternativni tip analgezije. Interesantan je nalaz istraživanja Kampe i saradnika koji ukazuje na to da pacijenti nakon sistemske opioidne analgezije imaju potrebu za manjom dozom oralnih analgetika nakon četvrtog postoperativnog dana u odnosu na pacijente koji su imali torakalnu epiduralnu analgeziju (Kampe et al, 2014). Dodatno, neke studije su pokazale da primena opioida putem IV-PKA može dovesti do značajnog sniženja intenziteta bola, naročito posle trećeg postoperativnog dana od torakotomije (Baxter et al., 1994; Kehlet & Holte, 2001).

Kumulativna potrošnja morfina, je nakon svake pojedinačne stimulacije bila niža u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (grafikon 2). *Opioid sparing* efekat stimulacije M1 sa tSJS može se objasniti akutnom neuromodulacijom korteksa i direktnim povećanjem regionalnog oslobađanja endogenih opioida (DosSantos et al., 2012; DosSantos et al., 2014). DosSantos i saradnici su pronašli da kod pacijenata sa postherpetičnom neuralgijom akutna primena tSJS redukuje dostupnost morfin ( $\mu$ ) opioidnih receptora (MOR) u regionima vezanim za percepciju bola nakon jedne sesije tSJS (DosSantos et al, 2012). Sniženo vezivanje egzogenih liganada u toku pozitronske

elektronske tomografije (PET scan) se objašnjava zauzetošću MOR endogenim opioidima (Maarrawi et al, 2007). Dodatno, Khedr i saradnici komentarišu efekat tSJS u smanjenju primene opioida (*opioid-sparing effect*) kao moguću posledicu podsticajnog efekta tSJS na efekat primenjenih opioida ili redukovane endogene percepcije bola (Khedr et al, 2017).

Statistički značajno niža kumulativna potrošnja opioida u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu je postignuta nakon pete stimulacije. Značaj pozitivnog kumulativnog efekta ponavljanih sesija (Borckardt et al., 2013) tSJS se bazira na primeni neuromodulatorne tehnike kao što je rTMS, a u osnovi je ideja da će ponovljene sesije dovesti do kumulativnih i dugotrajnih promena funkcionalne organizacije regiona mozga koji je stimulisan (Mori *et al.*, 2010). Dodatno, nalazi ukazuju da nadražajni (ekscitatorni) efekat tSJS može biti kumulativan na kortikalnom i bihevioralnom nivou kod zdrave populacije, ali i kod pacijenata. tSJS menja kortikalnu ekscitabilnost efektivnije ukoliko se primenjuje na dnevnom nivou u periodu od pet dana, u odnosu na primenu dve uzastopne stimulacije u toku jednog dana. Kada je u pitanju akutni postoperativni bol, studije koje su pokazale efekat smanjenja primene opioida, primenjivale su tSJS dva dana, sa režimom koji je podrazumevao dve sesije dnevno (Borckardt et al., 2013; Glaser et al., 2016) i četiri dana sa jednom sesijom dnevno (Khedr et al, 2017). Studija koja je primenila jednu tSJS nije prikazala razliku u potrošnji morfina (tabela 3) (Dubois et al, 2013).

Na grafičkom prikazu kumulativne potrošnje morfina uočavamo da se trajektorija koja predstavlja kumulativnu potrošnju morfina polako razdvaja nakon druge sesije tSJS, što je slično nalazu Khedr i saradnika (Khedr et al., 2017) (grafikon 2). Ova promena trenda potrošnje opioida kod primene tSJS uočava se u studijama nakon 12 časova od prve primenjene tSJS, a u nekim nakon druge sesije tSJS (Borckardt et al., 2017; Glaser et al., 2016; Khedr et al., 2017). Prema zapažanju Borckardt-a za postizanje efekta tSJS neophodno je započeti prvu stimulaciju odmah nakon završene operacije, što je primenjeno kako u našoj tako i u drugim studijama u intervalu 30 min do tri sata od zatvaranja hirurške incizije (Borckardt et al., 2017). Naša studija je jedina prikazala intenzitet bola pre prve stimulacije i zapravo imala za početni momenat primene tSJS, VAS bol u miru ispod 30 mm, učinivši da svi pacijenti budu slični u pogledu intenziteta bola u startnoj fazi pre primene tSJS.

U našoj studiji osnovu je činila kvalitetna postoperativna analgezija kod svih pacijenata, i to je odredilo da primarni cilj studije bude potrošnja morfina. U preoperativnom periodu značajna pažnja je bila usmerena na kompletnu edukaciju pacijenata u vezi primene VAS za merenje intenziteta bola i PKA pumpe što je bio preduslov za dobijanje korektnih odgovora u praćenju pacijenata. tSJS kao komponenta multimodalne analgezije pokazala je efekat smanjenja količine opioida i do 59% u objavljenim studijama, u tSJS-om tretiranih pacijenata u odnosu na pacijente kontrolne grupe (Borckardt et al., 2017; Glaser et al., 2016; Khedr et al., 2017). Nekoliko studija, uključujući postproceduralni ERCP bol i postoperativni bol u hirurgiji lumbalne kičme prikazale su redukciju kumulativne potrošnje opioida od 22 do 23%, slično našem nalazu 31.25% u grupi koja je tretirana tSJS (Borckardt et al., 2017, Glaser et al., 2016). Najbolji rezultat od 73.25% redukcije primene opioida nakon primene tSJS uočen je kod preoperativne primene dve sesije tSJS kod pacijenata nakon korektivne ortopedske hirurgije *hallux valgus*-a (Ribeiro et al., 2017). Želimo da napomenemo da je u našoj studiji potrošnja morfina praćena strogo kontrolisano primenom PKA pumpi u bolničkim uslovima, što je podrazumevalo redovnu kontrolu pumpe u intervalima na 4 do 6 časova i prisustvo alarma koji obaveštava osoblje u vezi eventualnog problema sa funkcionisanjem PKA pumpe. Za razliku od naše i ostalih studija, Ribeiro i saradnici su posle 24 časa rezultate prikupljali iz dnevnika praćenja pacijenata (Ribeiro et al., 2017). Svakako, da u komentaru rezultata Ribeiro i sar. moramo voditi računa o preoperativnoj primeni tSJS, što razlikuje ovu studiju od ostalih i otvara novo pitanje, a to je da li preventivna primena tSJS može imati veći efekat u poređenju do sada primenjivane postoperativne primene (Ribeiro et al., 2017).

Dodatno, razlike u veličini tSJS efekta na smanjenje primene opioida između studija se mogu objasniti heterogenošću studijskih protokola koji su podrazumevali jednu u odnosu na dve dnevne tSJS stimulacije u toku nekoliko dana, ciljni deo korteksa (*target*) na primer motorni u odnosu na prefrontalni korteks i tip i lokalizaciju hirurškog zahvata. U nekim studijama su kombinovani lokalni anestetici primenjeni u subarahnoidalni prostor sa sistemskom primenom opioida i intraoperativnom i postoperativnom sistemskom primenom opioida (Ribeiro et al., 2017; Khedr et al., 2017). U drugim studijama su primenjivani kombinacija perifernih nervnih blokova odnosno perineuralno ubrizgavanje lokalnih anestetika i sistemska opioidna analgezija



(Borckardt et al., 2013). Dodatno, u nekim studijama su korišćeni neopioidi kao što su paracetamol i ketorolak (Dubois et al., 2013; Khedr et al., 2017). Mehanizam dejstva analgetskih tehnika i lekova je različit. Perineuralno aplikovani lokalni anestetici (blokada femoralog nerva, blokada interkostalnih nerava) i sistemski neopioidni analgetici (nesteroidni i steroidni anti-inflamatorni lekovi) primarno deluju perifernim mehanizmima (Slika 5). Spinalno primenjeni lekovi i sistemski opiodi deluju na nivou centralnog nervnog sistema. Na osnovu gore iznetih podataka, postavlja se pitanje mogućeg uticaja različitih analgetika i regionalnih tehnika na efikasnost tSJS, uz napomenu da dodatno pacijenti uzimaju brojne medikamente za terapiju komorbiditeta (Michael. A. Nitsche et al, 2003). Svakako da je ispitivanje uticaja pojedinih medikamenata na efekat tSJS predmet budućih istraživanja u oblasti ovog tipa neuromodulacije.

Naše istraživanje je pokazalo da je u obe grupe pacijenata bilo onih koji su u pogledu kumulativne potrošnje morfina prevazilazili prosečne vrednosti (*outliers*) i to tri pacijenta u tSJS grupi i četiri pacijenta u kontrolnoj grupi (grafikon 2). Između pacijenata nije bilo značajnih razlika u pogledu starosti i komorbiditeta (tabela 13). U pogledu tipa hirurškog zahvata, bila je najzastupljenija leva lobektomija (dva pacijenta u tSJS i dva pacijenta u kontrolnoj grupi). Po jedan pacijent u obe grupe je imao postoperativnu komplikaciju. Visoke vrednosti kumulativne potrošnje morfina koje su značajno odstupale od proseka, uočene su kod pacijenata muškog pola. Uzevši u obzir mali broj pacijenata, bez detaljne genetičke analize, nije moguć komentar u vezi farmakogenetskih razlika, tj. genskom polimorfizmu pojedinačnog nukleotida, koji uslovljava veću potrebu za morfinom kod ovih pacijenata (Van Dorp et al., 2006).

## **5.2. Efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na intenzitet postoperativnog bola**

U našoj studiji tSJS tretirana grupa je imala statistički značajno niži maksimalni bol pri kašlju petog postoperativnog dana u odnosu na kontrolnu grupu. To je neposredno potvrđeno i upitnikom koji pacijenti sami popunjavaju i gde su označili značajno niži uticaj kašlja na bol u odnosu na kontrolnu grupu petog postoperativnog dana (tabela 17). Trend promene intenziteta maksimalnog postoperativnog dinamičkog bola ukazuje na

stabilno opadanje intenziteta maksimalnog bola u tSJS grupi, što nije slučaj u poređenju sa kontrolnom grupom. Dodatno, prema mišljenju pacijenata postoperativni bol je značajnije uticao na pokretljivost u krevetu petog postoperativnog dana u kontrolnoj grupi, ali ne i tSJS grupi (tabela 17).

Torakotomija podrazumeva bolnu inciziju, koja uključuje više slojeva mišića, resekciju rebra što utiče na bolnost disajnih pokreta u postoperativnom periodu (Gerner et al., 2008). Dodatno, kvalitet terapije akutnog postoperativnog bola nakon torakotomije ima uticaja na pojavu hroničnog postorakotomijskog bola (Katz et al., 1996; Bayman et al., 2017).

U našoj studiji isključeni su pacijenti sa preoperativno postojećim hroničnim bolom i preoperativnom upotrebom opioida. Većina ostalih studija koje su izučavale uticaj tSJS na akutni postoperativni bol bavila se hirurškim zahvatima koji rešavaju problematiku bolesti koje obuhvataju hronična bolna stanja. Randomizovana, kontrolisana, dvostruko slepa pilot studija uključila je 27 pacijenata podvrgnutim hirurgiji lumbalne kičme, a 46% pacijenata je u trenutku prijema u bolnicu bilo na hroničnoj opioidnoj terapiji (Glaser et al., 2016). Dubois i sar. u kontrolisanoj, randomizovanoj studiji koja se bavila analgetskim efektom tSJS na postoperativni bol kod pacijenata nakon operacija na lumbalnoj kičmi, uključili su pacijente od kojih je 90% imalo preoperativni perzistentni bol, a 68% pacijenata je bilo na hroničnoj opioidnoj terapiji, najčešće slabim opioidima, u dozi manjoj od 40 mg morfina dnevno (Dubois et al., 2013). Brockardt i saradnici su ispitivali analgetski efekat tSJS kod 58 pacijenata nakon totalne proteze kolena, 28 pacijenata je preoperativno imalo hronični bol, a 15 pacijenata je bilo na hroničnoj opioidnoj terapiji (Borckardt et al., 2017). I pilot studija, ispitivanja efekta tSJS na postproceduralni bol nakon ERCP-a, je uključila 21 pacijenta, od kojih je 10 imalo preproceduralnu opioidnu terapiju (Borckardt et al., 2011).

U našoj studiji pokušali smo da redukujemo upotrebu lekova koji bi mogli da utiču na efekte tSJS. Prvi nivo je podrazumevao isključivanje pacijenata koji uzimaju analgetike, antipsihotike, antiepileptike odnosno pacijente sa preoperativno prisutnim bolnim stanjima, psihijatrijskim i neurološkim oboljenjima. Drugi nivo je podrazumevao primenu totalne intravenske anestezije odnosno TCI propofola i remifentanila. Analgezija je za postoperativni period započinjana intraoperativno, primenom bolusa morfina i njegovom daljom kontinuiranom primenom preko pumpe od perioda izvođenja testa

perzistentnosti suture bronha (*air leak test*). Takođe su pacijenti tretirani paracetamolom i jednostrukim interkostalnim blokom u četiri nivoa.

U našoj studiji, odlučili smo se za upotrebu propofola umesto sevoflurana zbog potencijalnog efekta sevoflurana na analgetski efekat tSJS. tSJS primarno ostvaruje efekat promenom potencijala membrane neurona u mirovanju. Tako će tSJS imati manji efekat nakon upotrebe anestetika koji utiču na membransku ekscitabilnost putem postsinaptičkih receptora i presinaptičkog oslobađanja neurotransmitera ili putem promena u sprovođenju različitih jonskih kanala (Hemmings, 2009). Sevofluran snižava ekscitabilnost kortikospinalnih aksona putem depresivnog efekta na strujanje jona natrijuma (Bostock & Rothwell, 1997). Inhalacioni anestetici, kao što je sevofluran, imaju proinflamatorni i pronociceptivni efekat aktivacijom TRPV-1 kanala (Cornett, Matta, & Ahern, 2008) tako da bi mogli kompromitovati praćenje efekta tSJS na krajnji terapijski cilj odnosno snižavanje bola.

Izbor propofola kao intravenskog anestetika je baziran i na opisanom potencijalnom pozitivnom efektu u oblasti torakalne hirurgije, odnosno neuroprotektivnom efektu oštećenih interkostalnih nerava nakon torakotomije (Song et al., 2012). Smatra se da propofol ima protektivne efekte na ćelijskom nivou, uklanjajući slobodne radikale i sprečavajući peroksidativnu povredu (Shafer & Nekhendzy, 2008). Propofol može imati preventivni efekat hiperalgezije izazvane remifentanilom.

Remifentanil je bio naš izbor zbog specifičnog tipa metabolisanja koji podrazumeva Hoffmanovu razgradnju, koji ga eliminiše iz krvi u periodu od 10 minuta nakon prestanka infuzije, tako da u periodu primene tSJS, od opioida koji se primenjuju, na opioidnim receptorima imamo samo morfin. Problem vezan za primenu remifentanila je posledična hiperalgezija. Opioidima indukovana hiperalgezija je posledica nociceptivne senzitivizacije i karakteriše je paradoksalni odgovor, pri kome pacijent koji dobija opioide za terapiju bola postaje osetljiviji na bolni nadražaj (Angst & Clark, 2006). Mehanizam nastanka opioidima indukovane hiperalgezije nije sasvim razjašnjen, a kao faktori rizika se navode primenjene visoke doze opioida, dugotrajna terapija opioidima ili nagle promene u primenjenoj dozi opioida. Iako se pokazalo da sve vrste opioida mogu prouzrokovati hipersenzitivnost, kratkododelujući opiodi kao što je remifentanil imaju viši potencijal za razvoj hiperalgezije nakon primene (Hood, Curry, & Eisenach, 2003).

Uzevši u obzir da je vreme neophodno za postizanje maksimalnog vršnog (*peak*) efekta intravenski primenjenog morfina 40 do 60 minuta, sa intravenskom primenom morfina se započinjalo u vremenskom periodu operacije koji odgovara upravo ovoj vremenskoj distanci do momenta zatvaranja incizije (Coda, Tanaka, Jacobson, Donaldson, & Chapman, 1997) (Coda et al., 1997; Sarton et al., 2000). Literaturni podaci ukazuju na to da primena morfina u vremenskom period od 40 do 60 minuta snižava postoperativnu primenu morfina (Muñoz, Guerrero, Brandes, & Cortinez, 2002; Cortinez, Brandes, Muñoz, Guerrer, & Mur, 2001).

Uprkos težnji da stvorimo farmakološki što "čistiju" sredinu, ne treba zaboraviti da je u studijama koje uključuju pacijente sa komorbiditetima i lekova koji se koriste u njihovoj terapiji (*real world studies*) to teško postići. Pacijenti nakon torakotomije i resekcije pluća nastavljaju da uzimaju terapiju za komorbiditete i u postoperativnom periodu.

Primarnom analizom VAS intenziteta bola merenog u miru, pokretu i pri kašlju, nismo našli statistički značajnu razliku između grupa. Slično su uočili Khedr i saradnici zaključivši da slične vrednosti VAS intenziteta bola postignute sa nižom dozom opioida zapravo neposredno potvrđuju analgetski efekat tSJS (Khedr et al., 2017). Takođe, naša studija je imala kao primarni cilj da utvrdi postoperativnu potrošnju intravenski primenjenog morfina preko PKA i na osnovu postavljene primarne varijable određena je snaga studije odnosno broj pacijenata koji je neophodan za merenje primarne komponente koja je trebala da omogući da pacijenti budu komforni u miru, pokretu i pri kašlju u postoperativnom periodu.

U finalnoj analizi odlučili smo se da eksplorišemo poseban entitet, a to je maksimalan bol odnosno "najgori mogući bol" (*the worst possible pain*) koji je izmeren kod pacijenta u miru, pokretu i pri kašlju. Prema Jensen-u i sar., "najgori mogući bol" se smatra značajnijim parametrom u validaciji efekata primenjene terapije postoperativnog bola u odnosu na prosečne vrednosti bola (Jensen et al., 2015). U tSJS tretiranoj grupi, bol maksimalnog intenziteta meren pomoću VAS u miru, se stabilnim trendom snižavao od prvog postoperativnog dana (grafikon 8). Veće unutargrupne varijacije maksimalnog intenziteta bola u miru se uočavaju u kontrolnoj grupi (grafikon 8). Pacijenti u našoj studiji su praćeni u periodu od pet dana, dakle duže od tri dana što je najveća dužina praćenja pacijenata sa bolom nakon torakotomije u odnosu na druge studije (Katz et al., 1996; Bayman et al., 2017; Senturk et al., 2002). Trend maksimalnog intenziteta bola je

isti u poređenju sa ostalim studijama koje su se bavile bolom nakon torakotomije, sa napomenom da je intenzitet maksimalnog bola meren VAS odgovarao prosečnim vrednostima VAS bola u miru, što ukazuje na zadovoljavajući kvalitet analgezije naših pacijenata (Katz et al., 1996; Bayman et al., 2017).

Pet tSJS stimulacija sprovedenih u pet uzastopnih dana postoperativno počev od dana operacije dovodi do sniženja intenziteta bola u grupi sa stimulacijom i to u svim kategorijama (u miru, pokretu, pri kašlju, na mestu drena), ali to sniženje nije statistički značajno. U kontrolnoj grupi taj trend je narušen periodom nakon pete stimulacije (bol u miru, pri kašlju) i nakon četvrte stimulacije (bol pri pokretu) (grafikon 8,9 i 10). Na mestu drena, bol u obe grupe pacijenata ima trend snižavanja do kraja ispitivanja (grafikon 11).

U našoj studiji je sprovedeno maksimalno pet sesija tSJS (11 pacijenata sa aktivnom stimulacijom i 16 pacijenata sa lažnom). U do sada objavljenim studijama, broj stimulacija je bio manji. Većina studija gde je ispitivan uticaj tSJS na postoperativni bol je imala manji broj stimulacija (maksimalno četiri) i to jednu stimulaciju (Dubois et al., 2013), četiri stimulacije u dva konsektivna dana (Glaser et al., 2016), četiri stimulacije u četiri konsektivna dana (Khedr et al., 2017). Svakako da se nameće pitanje adekvatnog režima primene tSJS, uključujući broj neophodnih sesija u postoperativnom period i dužinu primene tSJS.

U našoj studiji je praćen intenzitet bola i potrošnja u periodu od 120 sati, dok je maksimalno trajanje praćenja potrošnje opioida i/ili bola u ostalim studijama bilo do 72 sata (Dubois et al., 2013; Borckardt et al., 2017). Samo su Khedr i saradnici izvršili po jednu stimulaciju u toku četiri uzastopna dana, sa praćenjem potrošnje opioida, intenziteta i kvaliteta bola (VAS skala i LANSS) u toku 96 sati (Khedr et al., 2017). Tokom sprovođenja tSJS četiri puta u toku četiri uzastopna dana nakon totalne artroplastike kolena (Khedr et al., 2017) nije uočena statistički značajna razlika u pogledu vrednosti VAS bola između grupa sa aktivnom i lažnom stimulacijom u miru. U pilot studiji kod pacijenata sa totalnom artroplastikom kolena (Borckardt et al., 2013), nije nađena razlika u pogledu intenziteta bola između grupa, takođe nakon četiri stimulacije, ali sprovedene u prva dva postoperativna dana sa režimom tSJS dve stimulacije dnevno.

Maksimalni intenzitet bola u pokretu, pokazuje stabilan trend opadanja unutar perioda praćenja kod pacijenata u tSJS tretiranoj grupi, za razliku od kontrolne grupe gde se uočava blaga varijacija praćena povišenjem vrednosti bola posle četvrte stimulacije

(grafikon 9). Kretanje trenda intenziteta bola u pokretu u tSJS grupi u skladu je sa podacima prikazanim u jedinoj studiji koja je pratila VAS intenzitet bola pri pokretu (Senturk et al., 2002). Naša studija je jedina koja je pratila pacijente u periodu dužem od 72 časa. Uočavamo, pre svega, da bol vezan za dinamičku komponentu kao što su pokret i kašalj postoji i nakon ovog uobičajnog vremena praćenja (grafikon 9, 10). Osim toga, za razliku od većine ostalih studija gde je praćen odnos intenziteta bola između grupa, naša studija je pratila i trend promene unutar grupa bola pri mirovanju, pokretu, kašlju i na mestu drena.

Borckardt i saradnici su ispitujući efekat tSJS na postproceduralni bol nakon ERCP-a pratili intenzitet bola i uticaj bola na spavanje (Brockardt et al., 2011). U grupi sa tSJS uticaj bola na spavanje je bio statistički značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 17), a u ostalim kategorijama kao što su prosečni intenzitet bola i maksimalni intenzitet bola četiri sata nakon tSJS na dan intervencije, nije bilo značajne razlike (Borckardt et al., 2011).

Borckardt i saradnici su u dve studije ispitivali efekat tSJS na bol u mirovanju nakon artroplastike kolena primenom VAS za intenzitet bola, *Brief Pain Inventory* (BPI) i *Brief Symptom Inventory* (Borckardt et al., 2013, 2017). Dubois i sar. su ispitivali efekat tSJS na bol nakon hirurgije lumbalne kičme (Dubois et al., 2013). U ovom slučaju je intenzitet bola meren putem VAS u miru i pokretu (VAS dinamičkog bola), i to 72 sata nakon operacije i nisu uočili postojanje razlike između aktivne i kontrolne grupe. Preoperativna primena tSJS je dovela do sniženja maksimalnog intenziteta bola u miru za 21.5 mm i pri hodu za 16.7 mm u odnosu na kontrolnu grupu (Ribeiro et al., 2017).

Khedr i saradnici su pratili efekat tSJS na bol nakon totalne artroplastike kolena u periodu od 96 sati (Khedr et al., 2017). Intenzitet bola meren je u miru, i to na svakih šest sati, pre titracije opioida nalbufina, a za merenje kvaliteta bola korišćen je upitnik *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)* jednom dnevno pre tSJS koji je ukazao na trend boljeg oporavka kod pacijenata koji su imali aktivne tSJS stimulacije (Khedr et al., 2017). Interesantan je nalaz studije Glaser i sar., koji su uočili da kod pacijentata sa prisustvom preoperativnog hroničnog bola nakon hirurgije lumbalne kičme i primene aktivna tSJS dolazi do statistički značajnog snižavanja intenziteta “najslabijeg bola” na otpustu u odnosu na prijem (Glaser et al., 2016). Ribeiro i sar. su uočili značajnu razliku u pogledu VAS bola u miru i prilikom hoda u prvih 48 sati, nakon operacije *hallux*

*valgus*-a kod pacijentkinja koje su preoperativno tretirane tSJS (Ribeiro et al., 2017). Kod naših pacijenata uticaj bola na promenu položaja u krevetu je bio veći petog dana u poređenju sa prvim danom u kontrolnoj grupi, ali ne i u grupi sa aktivnom stimulacijom (tabela 17).

Prosečna maksimalna vrednost VAS bola u toku kašlja je bila statistički značajno niža u tSJS tretiranoj grupi i to petog postoperativnog dana, odnosno nakon pete sesije tSJS (grafikon 10). Ovo se može objasniti kumulativnim efektom tSJS što je ranije uočeno kod zdravih volontera i pacijenata sa hroničnim bolom (Lima & Fregni, 2008). Procentualno izražena redukcija prosečne vrednosti maksimalnog VAS u toku kašlja nakon pete tSJS iznosila je 34,83% što predstavlja značajan efekat i u kliničkom smislu, jer podrazumeva odnos takozvanog “slabog” (*mild*) intenziteta bola u odnosu na “osrednji” (*moderate*) intenzitet bola (Jensen, Chen, & Brugger, 2003).

Model postoperativnog bola nakon torakotomije je izuzetno zahtevan za terapiju bola, jer podrazumeva kompleksno poreklo nociceptivno (incizija na koži, retrakcija rebara, dislokacija kostovertebralnog zgloba, povrede nerava pre svega interkostalnih nerava direktno ili trakcijom) i inflamatorno (Ochroch & Gottschalk, 2005). Interkostalni nervi, vagalni i frenični nervi su odgovorni za nociceptivni *input* kod torakotomije. Povreda interkostalnih nerava dešava se u toku incizije, retrakcije i suture i kao takva predstavlja značajnu komponentu akutnog postorakotomijskog bola. Dodatni izvor bola predstavlja povreda freničnih nerava koja se može povezati sa bolom u predelu ramena (Scawn et al., 2001). Buduća istraživanja treba usmeriti na utvrđivanje vrste hirurških zahvata kod je svrsishodno primenjivati tSJS kao adjuvantnu metodu u terapiji bola uzevši u obzir lokalizaciju hirurškog reza i organa koji su zahvaćeni hirurškom procedurom.

Na osnovu literaturno dostupnih podataka, prilikom našeg tumačenja rezultata vezanih za VAS meren intenzitet bola, rukovodili smo se predlogom da na skali od 100 mm, 0 do 4 mm označava stanje bez bola, “blag” (*mild*) bol predstavlja 5 do 44 mm, 45 do 74 mm “osrednji” (*moderate*) bol, 75 do 100 mm “snažan” (*severe*) bol (Jensen et al., 2003). Pri tumačenju kliničkog smisla razlika vrednosti VAS intenziteta bola primenili smo preporuke prema kojima razlika između grupa treba da bude 20 mm ili 30% (DeLoach, Higgins, Caplan, & Stiff, 1998)

Specifično je da se u različitim studijama koje prate efekat tSJS i postorakotomijski bol koriste različite skale za praćenje intenziteta bola kao i statističke metode obrade

podataka. Većina studija je primenjivala VAS za praćenje intenziteta postoperativnog bola (Ribeiro et al., 2017; Glaser et al., 2016; Borckardt et al., 2011, 2017; Dubois et al., 2013; Khedr et al., 2017), VAS u okviru *BPI* upitnika (Borckardt et al., 2011, 2013), a pojedine *LANSS* (Khedr et al., 2017), *McGill questionnaire* (McGill-ov upitnik), numeričku skalu za pricenu bola (Glaser et al., 2016; Ribeiro et al., 2017) i *B-PCP:Screen-Brasilian Profil of Chronic Pain: Screen* (Ribeiro et al., 2017).

U našoj studiji, kao i većini drugih studija, intenzitet bola je praćen vizuelnom analognom skalom (VAS). To je unidimenzionalna skala bola koja uzima u obzir samo jednu komponentu bola, tj. intenzitet. Pacijenti na liniji od 0 do 100 mm prikazuju tačku koja oslikava intenzitet njihovog bola. Linija ima 10 cm, na jednom kraju piše “bez bola”, dok na drugom kraju piše “najgori mogući bol”. Jedno od ograničenja VAS-a je što se mora koristiti na papiru ili u elektronskoj formi iscrtana linija. Vrednosti VAS nemaju uvek normalnu distribuciju (Price, McGrath, Rafii, & Buckingham, 1983). Preporuka je da se kod distribucije koja ne ispunjava pravila normalne raspodele podataka, primene neparametarski testovi, što je primenjeno u obradi podatka u našoj studiji (Bijur, Silver, & Gallagher, 2001). U uslovima akutnog bola VAS ima veliku pouzdanost (Gallagher, Bijur, Latimer, & Silver, 2002). Kada se merenja ponavljaju u kratkim vremenskim intervalima, 90% rezultata su slični (Bijur et al., 2001). Reproducibilnost VAS-a je dobra i može se opisati koeficijentom korelacije 0.97-0.99 (Gallagher et al., 2002).

Numerička skala za procenu bola (*Numerical Rating Scale-NRS*) je jednostavna za primenu, i može se prikazati grafički ili verbalno, ali nema literaturnih podataka vezanih za potencijalne greške prilikom dobijanja podataka putem NRS. NRS ima lošu reproducibilnost (Van Tubergen et al., 2002). Skraćena forma upitnika o bolu po *McGill-u* (*Short form McGill pain questionnaire-SF-MPQ*), opisuje senzorni i afektivni karakter bola, intenzitet bola i trenutni bol (Kitisomprayoonkul, Klaphajone, & Kovindha, 2006). *Brief Pain Inventory (BPI)* se bavi intenzitetom bola (senzorna dimenzija) i time kako bol utiče na život pacijenta (reaktivna dimenzija) (Poquet & Lin, 2016). Najviše se primenjuje kod pacijenata sa hroničnim nemaligim bolom i osteoartritisom (Cleeland & Ryan, 1994). *LANSS* upitnik je sredstvo koje se koristi u analizi i klasifikaciji bola (Bennett, Smith, Torrance, & Potter, 2005). To je, naime, jedina objavljena validna metoda u literaturi, koja pravi razliku između neuropatskog i nociceptivnog bola, bez obzira na bolest, sa senzornim deskriptorima i nalazima kliničkog pregleda pacijenta (M. Bennett,



2001). Ribeiro i sar. su u svojoj studiji primenjivali *Brasilian-Profil of Chronic Pain: Screen-B-PCP:S* koja predstavlja međukulturnu adaptaciju za stanovništvo portugalskog i brazilskog porekla profila hroničnog bola instrumenta čija je originalna varijanta sačinjena u Velikoj Britaniji (Beaton, Bombardier, Guillemin, & Ferraz, 2000). *B-PCP:S* omogućava brzu orijentaciju o multidimenzionalnom aspektu bola, odnosno intenzitetu bola, ograničenoj funkcionalnosti i emocionalnom opterećenje pacijenta (Ruehlman, Karoly, Newton, & Aiken, 2005). Izbor VAS instrumenta za praćenje bola u našoj studiji baziralo se na jednostavnosti njene primene, validnosti i zastupljenosti u objavljenim studijama što omogućava komparabilnost rezultata između studija.

Promena intenziteta bola pokazala je odstupanja u pogledu visokih i niskih vrednosti VAS-a u odnosu na prosečne vrednosti, i to u sve četiri kategorije: u miru, pri pokretu, pri kašlju i na prisustvo drena. Među pacijentima sa niskim vrednostima VAS bola, petoro pripada kontrolnoj grupi, a dvoje tSJS grupi (tabela 14). Sa visokim vrednostima VAS bola, troje je iz tSJS grupe, a četvoro iz kontrolne. Bez obzira na grupu, vremenski presek i kategoriju u kojoj je meren intenzitet bola dobijeno je da su među pacijentima sa niskim vrednostima VAS bola četiri žene i tri muškarca. Među njima nije bilo značajnih sociodemografskih, antropoloških, niti razlika u pogledu komorbiditeta. Od operacija zabeležene su desna lobektomija (šest pacijenata) i leva lobektomija (jedan pacijent) (tabela 14). U grupi pacijenta sa visokim vrednostima VAS intenziteta bola nije bilo značajnih razlika među pacijentima. Zanimljivo je, međutim, da su svi muškog pola. Operativni zahvati zabeleženi kod ovih pacijenata su desna lobektomija (tri pacijenta), desna pneumonektomija (tri pacijenta) i kod jednog je učinjena leva lobektomija. U svim kategorijama, odstupanja u pogledu visokih vrednosti VAS bola veća su u okviru kontrolne grupe u odnosu na tSJS. Nameće se pitanje da li je tSJS u grupi sa aktivnom stimulacijom, uticao na ovakvo odstupanje VAS-a.

Unutar ove grupe posmatrali smo i veću kumulativnu potrošnju koja je zabeležena samo kod pacijenata muškog pola. Dodatna genetska analiza bi mogla doprineti razjašnjenju njihovog odstupanja u pogledu povišene potrebe za opioidima u odnosu na druge pacijente. Interesantno je da su u pitanju pacijenti muškog pola, što je razlika u odnosu na podatke da je ženski pol osetljiviji na bolne stimuluse (Aubrun, Salvi, Coriat, & Riou, 2005).

### 5.3. Uticaj bola na neposrednu postoperativnu aktivnost pacijenta

Vremenski period postojanja “snažnog bola” izražen u procentima u vremenskom periodu od 24 časa, petog postoperativnog dana, se ne razlikuje među grupama. Uočavamo da je unutar obe grupe, prisutan statistički značajno veći udeo vremena sa jakim bolom petog u odnosu na prvi postoperativni dan (tabela 17).

U pilot studiji sprovedenoj kod 27 pacijenata podvrgnutih hirurgiji lumbalne kičme između grupa nije bilo statistički značajne razlike u pogledu maksimalnog i minimalnog bola prilikom prijema i otpusta iz bolnice, što se kada je u pitanju dan otpuštanja iz bolnice poklapa sa našim rezultatima (Glaser et al., 2016). U studiji Glaser i saradnika koji su za razliku od nas uključili pacijente sa preoperativno prisutnim hroničnim bolom, unutar grupe sa aktivnom stimulacijom, vrednost minimalnog bola je za 31% bila niža u odnosu na vrednosti tokom prijema u bolnicu.

Interesantno je da je bol značajno više uticao na pokretljivost pacijenata u krevetu u kontrolnoj grupi, petog postoperativnog dana, dok isto nije uočeno u tSJS tretiranoj grupi (tabela 17) (Mori et al., 2010). Dodatno, uticaj bola na kašalj petog postoperativnog dana je bio značajno niži i to za 34,83% u tSJS grupi u odnosu na kontrolnu grupu (29,00 (20,00-39,00) vs. 44,50 (30,00-61,75)). Buduće studije bi trebalo da se pozabave uticajem bola tSJS na dinamički bol odnosno bol koji nastaje pri kašlju i prilikom pokretanja pacijenta.

Ishodi terapije bola iskazani su od strane pacijenta, odnosno PRO su novi način utvrđivanja adekvatnosti tretmana i retko su primenjeni u studijama. PRO su prema savremenim shvatanjima esencijalni pokazatelj vrednosti primene određene intervencije, jer predstavljaju realne podatke i mišljenje pacijenta. Ovi ishodi pružaju uvid u klinički ishod terapije i uticaj potencijalnog tretmana na pacijenta sa sociološkog aspekta kao što je na primer funkcionalnost pacijenta na dnevnom nivou i bihevioralni aspekt odnosno individualne i emotivne motive, percepciju koristi i rizika, iskustvo sa samim tretmanom (White et al., 2018).

Jedan od PRO podataka se odnosio na uticaj bola na spavanje, gde nije uočena statistički značajna razlika između analiziranih grupa prvog i petog postoperativnog dana (tabela 17). U obe grupe je prisutan unutargrupni statistički značajan uticaj bola na

spavanje petog postoperativnog dana u odnosu na prvi, sa višom razlikom u kontrolnoj grupi, koja uzevši u obzir vrednosti može biti klinički značajna (tabela 17).

#### **5.4 Analiza uticaja transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na nivo anksioznosti, raspoloženja i depresije**

Postoperativni bol je kompleksan fenomen koji uključuje i psihološke promene (Sobol-Kwapinska, Babel, Plotek, & Stelcer, 2016). Modifikacija emocionalne komponente bola se direktno povezuje sa kliničkim efektima neuromodulatornih tehnika (Katz, Rosenbloom & Fashler, 2015). Početne studije u ovoj oblasti daju pozitivne nalaze. Hronični bol je “snažno” povezan sa depresijom i anksioznošću, sa druge strane studije koje se bave akutnim postoperativnim bolom nisu do sada analizirale ovaj fenomen *per se* (Katz et al, 2015). Analiza podataka studija koje su se bavile uticajem psiholoških faktora na akutni postoperativni bol, ukazala je da postoji verovatnoća povezanosti psiholoških faktora uključujući depresiju, anksioznost sa intenzitetom akutnog postoperativnog bola (Sobol-Kwapinska et al., 2016).

Patofiziologija depresije je složena i simultano uključuje brojne regione mozga i nervne krugove odnosno funkcionalnu abnormalnost neuronskih konekcija u različitim delovima mozga, levi i desni dorzolateralni i ventromedijalni prefrontalni korteks, amigdalu i hipokampus (Campbell, 2004; Hamilton, Siemer, & Gotlib, 2008; Koenigs & Grafman, 2009; Pandya, Altinay, Malone, & Anand, 2012). tSJS se primenjuje u terapiji depresije, a pristup koji se najčešće praktikuje je povećanje neuralne aktivnosti u levom DLPFC sa anodalnom stimulacijom i/ili redukcija neuralne aktivnosti desnog DLPFC sa katodalnom stimulacijom (Brunoni, Ferrucci, Fregni, Boggio, & Priori, 2012). Neuroimaging tehnike ukazuju na efekat tSJS na dublje regije mozga uključujući amigdal, hipokampus i subgenualni deo korteksa (Keeser et al., 2011; Bikson, Rahman, & Datta, 2012). Promene do kojih tSJS dovodi nisu poznate i ne postoji precizna preporuka pozicioniranja elektroda kod primene tSJS kod depresije (Lefaucheur et al., 2017). Fregni i sar. su 2006 godine opisali prvi antidepresivni efekat anodalne tDCS na levoj DLPFC, a od tada je objavljeno više studija (Fregni et al., 2006b; Lefaucheur et al., 2017).

Translaciona istraživanja ukazuju da disfunkcija funkcionalne konekcije amigdalo-prefrontalnog korteksa može biti povezana sa anksioznošću (Gold A). Preoperativna anksioznost može uticati na pojačani doživljaj postoperativnog bola i veću potrebu za analgeticima (Taenzer, Melzack, & Jeans, 1984; Ip, Abrishami, Peng, Wong & Chung, 2009). Kod određenih tipova hirurgije, anksioznost je povezana sa povišenom incidencom perioperativnog morbiditeta i mortaliteta (Stamenkovic et al., 2018). Remzi je dao prvu definiciju preoperativne anksioznosti kao “neprijatnog stanja nelagode ili tenzije koje nastaje usled zabrinutosti pacijenta zbog bolesti, hospitalizacije, anestezije i hirurgije, ili nečeg nepoznatog (Ramsay, 1972).

Najčešće primenjivani instrumenti za procenu preoperativne anksioznosti, iako nisu inicijalno razvijeni specifično za preoperativnu anksioznost, vremenom su našli svoje mesto i za procenu preoperativne anksioznosti (Stamenkovic et al., 2018). Na primer, za merenje preoperativne anksioznosti, uspešno se koristi Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti (*Stait-Trait Anxiety Inventory–STAI*). Ova skala predstavlja “zlatni standard” za procenu preoperativne anksioznosti. Ograničenje upotrebe *STAI* u brznoj anesteziološkoj praksi je njegoa dužina (Facco et al., 2013). Vizuelna Analogna Skala (VAS) za anksioznost (VAS-A), se pokazala kao brza, efektivna i laka za primenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Facco et al., 2013). Redovna upotreba VAS-A tokom preoperativne procene omogućava brzu i preciznu detekciju pacijenata sa visokom preoperativnom anksioznošću, kao i planiranje preoperativnih postupaka za snižavanje anksioznosti (Kindler, Harms, Amsler, Ihde-Scholl, & Scheidegger, 2000). U našoj studiji odlučili smo se za primenu VAS-A zbog jednostavnosti njene primene, brzine ispitivanja i prihvatljivosti od strane naših pacijenata.

Efekat tSJS na anksioznost, depresiju i raspoloženje vezano za bolna stanja najčešće je ispitivan kod hroničnih bolnih stanja i prikazani su varijabilni rezultati. Mori i sar. su u randomizovanoj, kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji, ispitivali uticaj tSJS na bol, anksioznost i depresiju kod pacijenata sa multiplom sklerozom, putem stimulacija primarnog motornog korteksa (M1) u toku pet konsektivnih dana (Mori et al., 2010). Depresivni simptomi su procenjivani putem *BDI*, a anksioznost putem VAS-A (Mori et al., 2010). Evaluacija je vršena na prijemu, neposredno nakon tSJS i jednom nedeljno u toku tri nedelje, iako je došlo do poboljšanja u pogledu bolnog stanja u tSJS tretiranoj grupi, mereno putem VAS i *McGill* upitnika, nije bilo razlike u pogledu anksioznosti i

depresije (Mori et al., 2010). U studiji Fregni i sar., su ispitivali efekat tSJS sa anodnom stimulacijom motornog korteksa; anodnom stimulacijom desnog prefrontalnog korteksa; i poredili sa lažnom stimulacijom na fibromijalgiju u pogledu bola, kvaliteta života, depresije i anksioznosti (Fregni et al., 2006c; Fagerlund et al., 2015). Između grupa nije bilo statistički značajne razlike u pogledu depresije evaluirane pomoću *BDI*. Absolutne vrednosti ukazuju da je stimulacija dorzolateralnog dela prefrontalnog korteksa (*dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)*) dovela do trajnog poboljšanja raspoloženja, anksioznost je opadala u periodu praćenja bez značajne razlike između grupa, a depresija se nije bitno razlikovala između grupa (Fregni et al., 2006c). Stimulacija primarnog motornog korteksa (M1) dovodi do snižavanje depresije merene pomoću *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*, ali generalno između grupa nije bilo značajne razlike u pogledu anksioznosti (Fagerlund et al., 2015; Yokoyama et al., 2004).

Ispitivanje efekata tSJS sa anodnom, katodnom i sham stimulacijom motornog korteksa, na hronični abdominalni bol kod Kronove bolesti nije ukazalo na postojanje razlike između grupa u pogledu raspoloženja merenog pomoću *BDI*, na prijemu, neposredno nakon poslednje stimulacije i sedam dana nakon poslednje stimulacije (Volz, Farmer, & Siegmund, 2016).

U našoj studiji, nije pokazana statistički značajna intergrupna razlika u pogledu nivoa anksioznosti merenog VAS-A u preoperativnom periodu i na dan otpusta iz bolnice. Unutar obe grupe postoji značajno niži nivo anksioznosti na dan otpusta iz bolnice u odnosu na preoperativnu vrednost. U pogledu raspoloženja, takođe nije uočena statistički značajna razlika između grupa na dan otpusta u odnosu na preoperativnu vrednost. Unutar obe grupe, na dan otpusta, raspoloženje je bilo poboljšano u odnosu na preoperativni period. Što se tiče nivoa depresije, merenog pomoću *BDI*, nije uočena statistički značajna razlika između grupa u dva vremenska preseka. Unutar kontrolne grupe je nivo depresije bio značajno viši na dan otpusta iz bolnice u odnosu na preoperativnu vrednost. Dubois i sar. nisu našli statistički značajnu razliku u pogledu raspoloženja i anksioznosti između grupa sa anodnom, katodnom, ili sham stimulacijom levog *DLPFC* (Dubois et al., 2013). Dodatno, Ribeiro i sar., nisu uočili značajnu razliku u stepenu depresije (*BDI*) i anksioznosti (*STAI*) preoperativno, ali nisu prikazali promenu u vremenu ovih parametara, nakon dve preoperativne tSJS stimulacije i postoperativno (Ribeiro et al., 2017). Ni druge studije koje su kao kortikalni target uključivale stimulaciju levog

prefrontalnog korteksa, nisu našle značajne razlike u pogledu depresije i raspoloženja između grupa sa tSJS stimulacijom i kontrolne grupe (Brockardt et al., 2011, 2013, 2017). Kao merni instrumenti primenjivani su *Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CESD)* pre i 24 časa nakon tSJS stimulacije), *Beck Depression Inventory*, *Beck Anxiety Inventory* (Brockardt et al., 2011; Brockardt et al., 2017).

Interesantno je da su kod pacijenata u obe grupe zabeleženi odsustvo anksioznosti i uočen visok nivo raspoloženja, što se može protumačiti pozitivnim efektom izlaska iz bolnice i završetka jednog dela lečenja maligne bolesti. Na žalost, literaturni podaci kojima bi mogli da potvrdimo naše obrazloženje nisu dostupni.

Većina navedenih studija, kao i naša, pokazale su da tSJS nema značajan efekat u pogledu postoperativnog poboljšanja raspoloženja, depresije i anksioznosti. Ove rezultate treba uzeti sa rezervom, jer nijedna studija nije imala kao primarni cilj ispitivanje uticaja tSJS na anksioznost, depresiju i raspoloženje u postoperativnom periodu, a primarni kortikalni target za tSJS je bio vezan za bolni sindrom, a ne afektivne komponente. Svakako da buduća istraživanja efekta tSJS na akutni postoperativni bol treba da budu usmerena i na ove komponente.

### **5.5. Uticaj pozicije i polariteta elektroda na efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom**

U pogledu efekta tSJS, od kritične važnosti je pozicija elektroda prilikom izvođenja stimulacije. Studije koje su pratile fiziološke promene kod primene tSJS, kao i studije kompjuterizovanog modeliranja predviđenog protoka struje pokazuju da relativna pozicija elektroda dovodi do značajnih razlika u pogledu toga gde i koliko struje biva isporučeno mozgu (Kessler et al., 2013; Woods, Bryant, Sacchetti, Gervits, & Hamilton, 2015). Demonstrirano je da su relativne razlike u poziciji elektroda uticale na to da li je tSJS uticala na motorne evocirane potencijale izazvane primenom transkranijalne magnetne stimulacije mozga (M. Nitsche & Paulus, 2000). Brojne studije su pokazale značajne razlike koje se tiču relativne pozicije elektroda, sa rezultatima koji su varirali od stimulacije čitavog mozga do selektivnijih stimulacija pojedinih delova mozga (Kessler et al., 2013; Woods et al., 2015). Pomeranje položaja elektrode od samo 1 cm značajno

je menjalo distribuciju predviđenog protoka struje u mozgu kao i intenzitet struje u specifičnim regionima mozga (Woods et al., 2015).

U našoj studiji, anoda je bila postavljena iznad projekcije kortikalne prezentacije šake za motorni korteks, a katoda na kožu supraorbitalnog regiona kontralateralno. U prospektivnoj studiji kod 50 pacijenata sa totalnom artroplastikom kolena, koja je izvođena tako što se tSJS sprovodila u toku četiri konsektivna dana, kao aktivna i lažna stimulacija, pacijenti su randomizovani u dve grupe od po 25 pacijenata. Za razliku od naše studije gde je anoda postavljena iznad motornog korteksa, a katoda iznad kontralateralnog supraorbitalnog regiona, ovde je anoda takođe postavljena iznad motornog korteksa, ali je katoda postavljena na kontralateralno rame (područje koje ne učestvuje u prezentaciji bola) (Khedr et al., 2017). Merena je kumulativna potrošnja opioida, u ovom slučaju nalbufina. Pokazano je da je grupa sa aktivnom tSJS, nakon četvrte stimulacije imala statistički značajno manju potrošnju nalbufina, i to za 50,9% u odnosu na grupu sa lažnom stimulacijom. Ovaj podatak nam ukazuje na činjenicu da i ekstracefalično postavljena elektroda može dovesti do značajno manje potrošnje opioida u postoperativnom periodu. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu VAS skale između grupa.

U drugoj studiji randomizovano je 58 pacijenata koji su podeljeni u četiri grupe (Borckardt et al., 2017). Kod sve četiri grupe je izvršeno četiri sesije tSJS, kod tri grupe aktivnom stimulacijom, a kod jedne lažnom stimulacijom. Položaj elektroda je bio sledeći: 1) anoda-motorni korteks/katoda-desni prefrontalni; 2) anoda-levi prefrontalni/katoda-desni senzorni; 3) aktivna kontrola i anoda i katoda postavljene iznad područja mozga bez prezentacije bola; 4) lažna stimulacija. Dobijeni rezultati su pokazali da između aktivne kontrole i lažne stimulacije nema statistički značajne razlike u pogledu kumulativne potrošnje opioida, u ovom slučaju hidromorfona. Pacijenti sa prefrontalno postavljenom anodom su imali statistički značajno manju potrošnju hidromorfona u odnosu na grupu sa lažnom stimulacijom i to za 37%. Neočekivano, pacijenti sa anodom postavljenom iznad motornog korteksa (što je slučaj i u našem istraživanju), su imali statistički veću potrošnju hidromorfona u odnosu na sham grupu. Neočekivan je rezultat da je potrošnja hidromorfona u grupi sa anodom postavljenom iznad motornog korteksa statistički značajno veća od one u sham grupi. To se možda može objasniti istovremenom

nishodnom regulacijom neurona postavljanjem katode iznad desnog prefrontalnog korteksa što bi potencijalno moglo delimično da anulira ekscitatorni anodni efekat. Prema tome, možemo zaključiti da je neophodno izvršiti dodatna klinička ispitivanja da bi se utvrdilo koja je pozicija aktivne elektrode najbolja u smislu smanjenja potrošnje opioida.

U prilog tome govore i podaci iz pilot studije izvršene kod 27 pacijenata podvrgnutih totalnoj artroplastici kolena podeljenih u dve grupe 1) sa tSJS i anodom postavljenom iznad motornog, a katodom iznad prefrontalnog korteksa 2) lažnom stimulacijom (Borckardt et al., 2013). tSJS je sprovedena četiri puta, u toku prva dva postoperativna dana. Dobijena je statistički značajno manja potrošnja hidromorfona u grupi sa tSJS putem PKA pumpe. Međutim, ne može se sa sigurnošću reći da li se efekat tSJS na smanjenje bola može pripisati efektu anode na motorni ili katode na prefrontalni korteks. Sličan rezultat su dobili i autori u dvostruko slepoj randomizovanoj pilot studiji kod 27 pacijenata podvrgnutih lumbalnoj hirurgiji (Glaser et al., 2016). Pacijenti su randomizovani u dve grupe 1) sa tSJS i anodom iznad motornog i katodom iznad prefrontalnog korteksa i 2) lažnom stimulacijom. I ovde je tSJS sprovedena četiri puta u toku prva dva postoperativna dana. Dobijena je statistički značajno manja potrošnja opioida u grupi sa aktivnom stimulacijom u odnosu na lažnu. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike između grupa u pogledu intenziteta bola merenog numeričkom skalom.

## **5.6. Uticaj oblika i veličine elektroda na efekat transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom**

Oblik i veličina elektroda značajno menjaju distribuciju struje isporučene poglavini i mozgu (Kronberg & Bikson, 2012). Pri stalnom intenzitetu struje, (npr. od 1 mA), povećanje veličine elektroda ili promene u obliku elektroda dovode do razlika u distribuciji struje preko površine poglavine, dovodeći na taj način do razlika u distribuciji struje u mozgu.

U našoj studiji, korišćene su elektrode od 3,14 cm<sup>2</sup> (radijusa od 1 cm), koje su manje u odnosu na elektrode primenjivane u drugim studijama (Borckardt et al., 2017, Khedr et al., 2017; Dubois et al., 2013; Ribeiro et al., 2017). Specifičnost naše studije je sprovođenje stimulacije sa najmanjom površinom elektroda u odnosu na sve ranije studije; usled čega je bila primenjena i najviša gustina struje (*current density*).



Ukoliko se želi efekat manje proširenosti na mozak, i za to postoje mogućnosti, kod tSJS visoke definicije (*HD-high definition tSJS*), postavlja se mala centralna elektroda iznad ciljanog mesta okružena sa četiri povratne elektrode (Minhas et al., 2010). Druge mogućnosti podrazumevaju smanjenja veličine centralne elektrode, uz konstantni intenzitet struje i povećanje veličine povratnih elektroda (Michael A. Nitsche et al., 2007), ili pomeranje povratne elektrode na ekstracefalni region, što bi moglo da dovede do većeg intenziteta stimulacije (Moliadze et al., 2010). Nadalje, razmatrane su i mogućnost personalizovanog oblika i veličine elektroda za stimulaciju željenih regiona mozga ili stimulacije sa višekanalnim pristupom, kojima se ostvaruju složeni obrasci aktivacije pojedinih regiona mozga (Otal et al., 2016). Međutim, ukoliko ovi različiti pristupi dovode do razlika u pravcu strujnog protoka, fiziološki efekti neće biti identični, jer distribucija struje i efekti tSJS na ponašanje kritično zavise od odnosa pravca protoka struje i neuronske orijentacije ciljanih područja. Pored toga, smanjenje veličine elektroda bi moglo dodatno da smanji protok struje u mozgu, tako da bi bilo neophodno prilagođavanje intenziteta struje na više vrednosti (Miranda, Faria, & Hallett, 2009).

### **5.7. Uticaj trajanja transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom na efekat**

Trajanje tSJS od samo 4 sekunde (intenzitet struje 1 mA, veličina elektroda 35 cm<sup>2</sup>), dovešće do promena u ekscitabilnosti motornog korteksa u mirovanju i modulacije neurofizioloških parametara (motornih evociranih potencijala- MEP), ali bez nastavka efekta nakon završene stimulacije (M. Nitsche & Paulus, 2000). Stimulacija od 5 do 7 minuta, dovodi do kratkotrajnog efekta od 10 minuta, dok stimulacija motornog korteksa ispod katode od 9 minuta i 13 minuta ispod anode, izaziva dugotrajniji efekat od 1 sata (elektrode su veličine 5x7 cm, njihova pozicija motorni korteks-kontralateralna supraorbitalna regija) (Michael A. Nitsche et al., 2000; Michael .A. Nitsche, Nitsche et al., 2003). Dalje povećanje trajanja stimulacije/intenziteta ne mora nužno da dovede do povećanja efekta, već može dovesti do inverzije efekata (Batsikadze et al., 2013; Monte-Silva et al., 2013). Za postizanje dugotrajnijih tSJS efekata, pogodne su stimulacije koje traju kraće od 30 min (Monte-Silva et al., 2013).

U našoj studiji, korišćen je protokol sa stimulacijom od 20 min, pri čemu je postignut značajan efekat u pogledu smanjenja kumulativne potrošnje morfina i intenziteta bola pri kašlju nakon pete stimulacije. U pilot studiji je primenjena 20-minutna stimulacija i postignuta je statistički značajno niža potrošnja hidromorfona u grupi sa aktivnom stimulacijom (Borckardt et al., 2013). U drugoj pilot studiji takođe je dobijena značajno manja potrošnja opioida korišćenjem stimulacije od 20 min (Glaser et al., 2016). Međutim, korišćenjem tSJS u istom trajanju od 20 min došlo se do statistički značajno manje potrošnje opioida sa postavljanjem anode iznad prefrontalnog korteksa i statistički značajno veće potrošnje opioida u odnosu na kontrolnu grupu sa postavljanjem elektrode iznad motornog korteksa (Borckardt et al., 2017). Putem trajanja tSJS od 20 min dobijena je statistički značajno manja potrošnja opioida u odnosu na kontrolnu grupu (Khedr et al., 2017). Iz ovoga bi se moglo zaključiti da duže trajanje stimulacije (20 min) ima veću verovatnoću izazivanja tSJS efekata, ali da na njih utiču i mnogi drugi faktori (npr. pozicija elektroda).

## 6. Zaključci

1. Primena tSJS kao dodatnog tretmana u terapiji bola nakon torakotomije u toku ranog postoperativnog perioda, značajno snižava količinu intravenski primenjenog morfina, kontrolisanu od strane pacijenta, u poređenju sa lažnom stimulacijom.
2. Primena tSJS kao dodatnog tretmana u terapiji bola nakon torakotomije u toku ranog postoperativnog perioda, značajno umanjuje intenzitet postoperativnog bola, u poređenju sa lažnom stimulacijom.
3. Primena tSJS, kao dodatnog tretmana, u terapiji bola nakon torakotomije u toku ranog postoperativnog perioda, snižava kumulativnu dozu primenjenog morfina nakon pet dana i posebno umanjuje intenzitet maksimalnog bola prilikom kašlja, u poređenju sa lažnom stimulacijom.

## 7. Literatura

- Jacob A.G., & Gehlbach B.K. (2018). Pilot study to evaluate the effects of sound modulation on sympathetic arousals in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197, A50.
- Accolla, E., Caputo, E., Cogiamanian, F., Tamma, F., Mrakic-Sposta, S., Marceglia, S., ... Priori, A. (2007). Gender differences in patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 22(8), 1150–1156. doi:10.1002/mds.21520
- Accornero, N., Li Voti, P., La Riccia, M., & Gregori, B. (2007). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Experimental brain research*, 178(2), 261–266. doi:10.1007/s00221-006-0733-y
- Agnew, W. F., & McCreery, D. B. (1987). Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery*, 20(1), 143–147. doi:10.1097/00006123-198701000-00030
- Ahmed, Z., Samad, K., & Ullah, H. (2017). Role of intercostal nerve block in reducing postoperative pain following video-assisted thoracoscopy: A randomized controlled trial. *Saudi journal of anaesthesia*, 11(1), 54–57. doi:10.4103/1658-354X.197342
- Akçali, Y., Demir, H., & Tezcan, B. (2003). The effect of standard posterolateral versus muscle-sparing thoracotomy on multiple parameters. *The Annals of thoracic surgery*, 76(4), 1050–1054. doi:10.1016/s0003-4975(03)00565-4
- Al-Chaer, E. D., Kawasaki, M., & Pasricha, P. J. (2000). A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology*, 119(5), 1276–1285. doi:10.1053/gast.2000.19576
- Allen, C. A., & Ivester, J. R., Jr (2017). Ketamine for Pain Management-Side Effects & Potential Adverse Events. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 18(6), 372–377. doi:10.1016/j.pmn.2017.05.006
- Alves Nogueira Fabro, E., Bergmann, A., do Amaral E Silva, B., Padula Ribeiro, A. C., de Souza Abrahão, K., da Costa Leite Ferreira, M. G., ... Santos Thuler, L. C. (2012). Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. *Breast (Edinburgh)*,

- Scotland), 21(3), 321–325. doi:10.1016/j.breast.2012.01.019
- Amar, D., Zhang, H., & Roistacher, N. (2002). The incidence and outcome of ventricular arrhythmias after noncardiac thoracic surgery. *Anesthesia and analgesia*, 95(3), . doi:10.1097/00000539-200209000-00006
- Ambrus, G. G., Al-Moyed, H., Chaieb, L., Sarp, L., Antal, A., & Paulus, W. (2012). The fade-in--short stimulation--fade out approach to sham tDCS--reliable at 1 mA for naïve and experienced subjects, but not investigators. *Brain stimulation*, 5(4), 499–504. doi:10.1016/j.brs.2011.12.001
- Anastassiou, C. A., Perin, R., Markram, H., & Koch, C. (2011). Ephaptic coupling of cortical neurons. *Nature neuroscience*, 14(2), 217–223. doi:10.1038/nn.2727
- Anderson B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatric anaesthesia*, 18(10), 915–921. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x
- Angst, M. S., & Clark, J. D. (2006). Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 104(3), 570–587. doi:10.1097/00000542-200603000-00025
- Antal, A., Ambrus, G. G., & Chaieb, L. (2014). Toward unraveling reading-related modulations of tDCS-induced neuroplasticity in the human visual cortex. *Frontiers in psychology*, 5, 642. doi:10.3389/fpsyg.2014.00642
- Argoff C. E. (2014). Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain practice :the official journal of World Institute of Pain*, 14(5), 477–487. doi:10.1111/papr.12108
- Arlotti, M., Rahman, A., Minhas, P., & Bikson, M. (2012). Axon terminal polarization induced by weak uniform DC electric fields: a modeling study. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2012*, 4575–4578. doi:10.1109/EMBC.2012.6346985
- Aronoff, D. M., Oates, J. A., & Boutaud, O. (2006). New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 79(1), 9–19. doi:10.1016/j.clpt.2005.09.009
- Asantila, R., Rosenberg, P. H., & Scheinin, B. (1986). Comparison of different methods of postoperative analgesia after thoracotomy. *Acta anaesthesiologica*

- Scandinavica*, 30(6), 421–425. doi:10.1111/j.1399-6576.1986.tb02445.x
- Ascenzi, M., & Bony, G. (2017). The building of the neocortex with non-hyperpolarizing neurotransmitters. *Developmental neurobiology*, 77(9), 1023–1037. doi:10.1002/dneu.22495
- Athanassiadi, K., Kakaris, S., Theakos, N., & Skottis, I. (2007). Muscle-sparing versus posterolateral thoracotomy: a prospective study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 31(3), 496–500. doi:10.1016/j.ejcts.2006.12.012
- Aubrun, F., Monsel, S., Langeron, O., Coriat, P., & Riou, B. (2002). Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology*, 96(1), 17–23. doi:10.1097/00000542-200201000-00009
- Aubrun, F., Salvi, N., Coriat, P., & Riou, B. (2005). Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology*, 103(1), 156–160. doi:10.1097/00000542-200507000-00023
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*, 11(1), 52–64. doi:10.2174/187152312803476255
- Bai, H., Forrester, J. V., & Zhao, M. (2011). DC electric stimulation upregulates angiogenic factors in endothelial cells through activation of VEGF receptors. *Cytokine*, 55(1), 110–115. doi:10.1016/j.cyto.2011.03.003
- Baidya, D. K., Khanna, P., & Maitra, S. (2014). Analgesic efficacy and safety of thoracic paravertebral and epidural analgesia for thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 18(5), 626–635. doi:10.1093/icvts/ivt551
- Bakris, N. C., Siddiqi, A. J., Fraser, C. D., Jr, & Mehta, A. C. (1997). Right-to-left interatrial shunt after pneumonectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 63(1), 198–201. doi:10.1016/s0003-4975(96)01015-6
- Ballantyne, J. C., Carr, D. B., deFerranti, S., Suarez, T., Lau, J., Chalmers, T. C., ... Mosteller, F. (1998). The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesthesia and analgesia*, 86(3), 598–612. doi:10.1097/00000539-199803000-

00032

- Barnes P. J. (1996). Neuroeffector mechanisms: the interface between inflammation and neuronal responses. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 98(5 Pt 2), S73–S83.
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual review of neuroscience*, 7, 309–338. doi:10.1146/annurev.ne.07.030184.001521
- Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. F., & Nitsche, M. A. (2013). Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *The Journal of physiology*, 591(7), 1987–2000. doi:10.1113/jphysiol.2012.249730
- Baudouin S. V. (2003). Lung injury after thoracotomy. *British journal of anaesthesia*, 91(1), 132–142. doi:10.1093/bja/aeg083
- Baxter, C. S., & Fitzgerald, B. M. (2019). Intercostal Nerve Block. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Baxter, A. D., Laganière, S., Samson, B., Stewart, J., Hull, K., & Goernert, L. (1994). A comparison of lumbar epidural and intravenous fentanyl infusions for post-thoracotomy analgesia. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*, 41(3), 184–191. doi:10.1007/BF03009829
- Bayman, E. O., Parekh, K. R., Keech, J., Selte, A., & Brennan, T. J. (2017). A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery. *Anesthesiology*, 126(5), 938–951. doi:10.1097/ALN.0000000000001576
- Beaton, D. E., Bombardier, C., Guillemin, F., & Ferraz, M. B. (2000). Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*, 25(24), 3186–3191. doi:10.1097/00007632-200012150-00014
- Beattie, W. S., Badner, N. H., & Choi, P. (2001). Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*, 93(4), 853–858. doi:10.1097/00000539-200110000-00010
- Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment*, 67(3), 588–597. doi:10.1207/s15327752jpa6703\_13
- Bendixen, M., Jørgensen, O. D., Kronborg, C., Andersen, C., & Licht, P. B. (2016).

- Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology*, 17(6), 836–844.  
doi:10.1016/S1470-2045(16)00173-x
- Bennett M. (2001). The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 92(1-2), 147–157. doi:10.1016/s0304-3959(00)00482-6
- Bennett, R. L., Batenhorst, R. L., Bivins, B. A., Bell, R. M., Graves, D. A., Foster, T. S., ... Griffen, W. O., Jr (1982). Patient-controlled analgesia: a new concept of postoperative pain relief. *Annals of surgery*, 195(6), 700–705.  
doi:10.1097/00000658-198206000-00004
- Bennett, M. I., Smith, B. H., Torrance, N., & Potter, J. (2005). The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 6(3), 149–158. doi:10.1016/j.jpain.2004.11.007
- Benson, G. D., Koff, R. S., & Tolman, K. G. (2005). The therapeutic use of acetaminophen in patients with liver disease. *American journal of therapeutics*, 12(2), 133–141. doi:10.1097/01.mjt.0000140216.40700.95
- Benzo R. P. (2007). Pulmonary rehabilitation in lung cancer: a scientific opportunity. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 27(2), 61–64.  
doi:10.1097/01.HCR.0000265030.02521.f1
- Bernatzky, G., Presch, M., Anderson, M., & Panksepp, J. (2011). Emotional foundations of music as a non-pharmacological pain management tool in modern medicine. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(9), 1989–1999.  
doi:10.1016/j.neubiorev.2011.06.005
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*, 12(3-4), 250–275.  
doi:10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x
- Besson J. M. (1999). The neurobiology of pain. *Lancet (London, England)*, 353(9164), 1610–1615. doi:10.1016/s0140-6736(99)01313-6
- Bethencourt, D. M., & Holmes, E. C. (1988). Muscle-sparing posterolateral thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery*, 45(3), 337–339. doi:10.1016/s0003-4975(10)62479-4



- Bijur, P. E., Silver, W., & Gallagher, E. J. (2001). Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 8(12), 1153–1157.  
doi:10.1111/j.1553-2712.2001.tb01132.x
- Bikson, M., Datta, A., Rahman, A., & Scaturro, J. (2010). Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(12), 1976–1978.  
doi:10.1016/j.clinph.2010.05.020
- Bikson, M., Rahman, A., & Datta, A. (2012). Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clinical EEG and neuroscience*, 43(3), 176–183.  
doi:10.1177/1550059412445138
- Binshtok A. M. (2011). Mechanisms of nociceptive transduction and transmission: a machinery for pain sensation and tools for selective analgesia. *International review of neurobiology*, 97, 143–177. doi:10.1016/B978-0-12-385198-7.00006-0
- Bishton, I. M., Martin, P. H., Vernon, J. M., & Liu, W. H. (1992). Factors influencing epidural catheter migration. *Anaesthesia*, 47(7), 610–612. doi:10.1111/j.1365-2044.1992.tb02337.x
- Bleiziffer, S., Schreiber, C., Burgkart, R., Regenfelder, F., Kostolny, M., Libera, P., ... Lange, R. (2004). The influence of right anterolateral thoracotomy in prepubescent female patients on late breast development and on the incidence of scoliosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 127(5), 1474–1480.  
doi:10.1016/j.jtcvs.2003.11.033
- Bodnar R. J. (2018). Endogenous Opiates and Behavior: 2016. *Peptides*, 101, 167–212.  
doi:10.1016/j.peptides.2018.01.011
- Boitor, M., Gélinas, C., Richard-Lalonde, M., & Thombs, B. D. (2017). The Effect of Massage on Acute Postoperative Pain in Critically and Acutely Ill Adults Post-thoracic Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Heart & lung : the journal of critical care*, 46(5), 339–346.  
doi:10.1016/j.hrtlng.2017.05.005
- Bolzoni, F., Pettersson, L. G., & Jankowska, E. (2013). Evidence for long-lasting subcortical facilitation by transcranial direct current stimulation in the cat. *The*

- Journal of physiology*, 591(13), 3381–3399. doi:10.1113/jphysiol.2012.244764
- Bong, C. L., Samuel, M., Ng, J. M., & Ip-Yam, C. (2005). Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 19(6), 786–793. doi:10.1053/j.jvca.2005.08.012
- Bonnefont, J., Alloui, A., Chapuy, E., Clottes, E., & Eschalier, A. (2003). Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology*, 99(4), 976–981. doi:10.1097/00000542-200310000-00034
- Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2017). How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 27(12), 1185–1215. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.08.430
- Borckardt, J. J., Reeves, S. T., Milliken, C., Carter, B., Epperson, T. I., Gunselman, R. J., ... George, M. S. (2017). Prefrontal versus motor cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on post-surgical opioid use. *Brain stimulation*, 10(6), 1096–1101. doi:10.1016/j.brs.2017.09.006
- Borckardt, J. J., Reeves, S. T., Robinson, S. M., May, J. T., Epperson, T. I., Gunselman, R. J., ... George, M. S. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces postsurgical opioid consumption in total knee arthroplasty (TKA). *The Clinical journal of pain*, 29(11), 925–928. doi:10.1097/AJP.0b013e31827e32be
- Borckardt, J. J., Romagnuolo, J., Reeves, S. T., Madan, A., Frohman, H., Beam, W., & George, M. S. (2011). Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: a randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointestinal endoscopy*, 73(6), 1158–1164. doi:10.1016/j.gie.2011.01.05
- Borckardt, J. J., Reeves, S. T., Weinstein, M., Smith, A. R., Shelley, N., Kozel, F. A., ... George, M. S. (2008). Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain stimulation*, 1(2), 122–127. doi:10.1016/j.brs.2008.04.002
- Bostock, H., & Rothwell, J. C. (1997). Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerve. *The Journal of physiology*, 498 ( Pt 1)(Pt 1), 277–294. doi:10.1113/jphysiol.1997.sp021857

- Bottiger, B. A., Esper, S. A., & Stafford-Smith, M. (2014). Pain management strategies for thoracotomy and thoracic pain syndromes. *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*, *18*(1), 45–56. doi:10.1177/1089253213514484
- Boyle, M., Nicholson, L., O'Brien, M., Flynn, G. M., Collins, D. W., Walsh, W. R., & Bihari, D. (2010). Paracetamol induced skin blood flow and blood pressure changes in febrile intensive care patients: An observational study. *Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses*, *23*(4), 208–214. doi:10.1016/j.aucc.2010.06.004
- Bredbacka, S., Blombäck, M., Hägnevik, K., Irestedt, L., & Raabe, N. (1986). Per- and postoperative changes in coagulation and fibrinolytic variables during abdominal hysterectomy under epidural or general anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *30*(3), 204–210. doi:10.1111/j.1399-6576.1986.tb02397.x
- Brennan T. J. (2011). Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*, *152*(3 Suppl), S33–S40. doi:10.1016/j.pain.2010.11.005
- Brull, R., McCartney, C. J., Chan, V. W., & El-Beheiry, H. (2007). Neurological complications after regional anesthesia: contemporary estimates of risk. *Anesthesia and analgesia*, *104*(4), 965–974. doi:10.1213/01.ane.0000258740.17193.ec
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Vergari, M., Tadini, L., Boggio, P. S., ... Priori, A. (2011). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *35*(1), 96–101. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.09.010
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Fregni, F., Boggio, P. S., & Priori, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *39*(1), 9–16. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.016
- Burian, M., & Geisslinger, G. (2005). COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & therapeutics*, *107*(2), 139–154. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.02.004
- Buvanendran, A., & Kroin, J. S. (2007). Useful adjuvants for postoperative pain management. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, *21*(1), 31–49. doi:10.1016/j.bpa.2006.12.003

- Cambiaghi, M., Velikova, S., Gonzalez-Rosa, J. J., Cursi, M., Comi, G., & Leocani, L. (2010). Brain transcranial direct current stimulation modulates motor excitability in mice. *The European journal of neuroscience*, *31*(4), 704–709. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07092.x
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C., & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, *161*(4), 598–607. doi:10.1176/appi.ajp.161.4.598
- Cao, J. Q., Li, J. X., Wang, Y. Y., & Zhu, F. C. (2018). *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, *39*(11), 1515–1518. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.11.018
- Carabine, U. A., Gilliland, H., Johnston, J. R., & McGuigan, J. (1995). Pain relief for thoracotomy. Comparison of morphine requirements using an extrapleural infusion of bupivacaine. *Regional anesthesia*, *20*(5), 412–417.
- Carlson, J. D., Maire, J. J., Martenson, M. E., & Heinricher, M. M. (2007). Sensitization of pain-modulating neurons in the rostral ventromedial medulla after peripheral nerve injury. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(48), 13222–13231. doi:10.1523/JNEUROSCI.3715-07.2007
- Case J. B. (2016). Advances in Video-Assisted Thoracic Surgery, Thoracoscopy. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, *46*(1), 147–169. doi:10.1016/j.cvsm.2015.07.005
- Célèrier, E., Rivat, C., Jun, Y., Laulin, J. P., Larcher, A., Reynier, P., & Simonnet, G. (2000). Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, *92*(2), 465–472. doi:10.1097/00000542-200002000-00029
- Celikten, A., Sayar, A., Metin, M., Buyukkale, S., Citak, N., & Gurses, A. (2014). Anterior muscle and neurovascular-sparing thoracotomy and posterolateral thoracotomy: postoperative pain and morbidity assessment. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, *62*(4), 353–356. doi:10.1055/s-0034-1370364
- Chapman, C. R., & Vierck, C. J. (2017). The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *18*(4), 359.e1–359.e38.

doi:10.1016/j.jpain.2016.11.004

- Chen, C., Zheng, H., Duan, L., & Hu, X. F. (2009). Complete lobar torsion simulating hemorrhagic shock after left upper lobectomy. *Asian cardiovascular & thoracic annals*, *17*(2), 191–193. doi:10.1177/0218492309103313
- Cheung, C., Yee, A., Chan, P. S., Saravelos, S. H., Chung, J., Cheung, L. P., ... Li, T. C. (2018). The impact of music therapy on pain and stress reduction during oocyte retrieval - a randomized controlled trial. *Reproductive biomedicine online*, *37*(2), 145–152. doi:10.1016/j.rbmo.2018.04.049
- Chizh, B. A., Göhring, M., Tröster, A., Quartey, G. K., Schmelz, M., & Koppert, W. (2007). Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *British journal of anaesthesia*, *98*(2), 246–254. doi:10.1093/bja/ael344
- Cleeland, C. S., & Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, *23*(2), 129–138.
- Clemente, A., & Carli, F. (2008). The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on the cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva anesthesiologica*, *74*(10), 549–563.
- Coda, B., Tanaka, A., Jacobson, R. C., Donaldson, G., & Chapman, C. R. (1997). Hydromorphone analgesia after intravenous bolus administration. *Pain*, *71*(1), 41–48. doi:10.1016/s0304-3959(97)03336-8
- Cohen, M., Quintner, J., & van Rysewyk, S. (2018). Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain reports*, *3*(2), e634. doi:10.1097/PR9.0000000000000634
- Cook, T. M., Counsell, D., Wildsmith, J. A., & Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project (2009). Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *British journal of anaesthesia*, *102*(2), 179–190. doi:10.1093/bja/aen360
- Cook, T. M., & Riley, R. H. (1997). Analgesia following thoracotomy: a survey of Australian practice. *Anaesthesia and intensive care*, *25*(5), 520–524.
- Cornett, P. M., Matta, J. A., & Ahern, G. P. (2008). General anesthetics sensitize the capsaicin receptor transient receptor potential V1. *Molecular pharmacology*, *74*(5), 1261–1268. doi:10.1124/mol.108.049684

- Cortínez, L. I., Brandes, V., Muñoz, H. R., Guerrero, M. E., & Mur, M. (2001). No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *British journal of anaesthesia*, *87*(6), 866–869. doi:10.1093/bja/87.6.866
- Crist, R. C., & Berrettini, W. H. (2014). Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *123*, 25–33. doi:10.1016/j.pbb.2013.10.018
- Crofford L. J. (2015). Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, *126*, 167–183.
- Curatolo, M., Orlando, A., Zbinden, A. M., Scaramozzino, P., & Venuti, F. S. (1994). A multifactorial analysis of the spread of epidural analgesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *38*(7), 646–652. doi:10.1111/j.1399-6576.1994.tb03971.x
- Däbritz, S., Sachweh, J., Walter, M., & Messmer, B. J. (1999). Closure of atrial septal defects via limited right anterolateral thoracotomy as a minimal invasive approach in female patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, *15*(1), 18–23. doi:10.1016/s1010-7940(98)00267-x
- Dahl, V., & Raeder, J. C. (2000). Non-opioid postoperative analgesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *44*(10), 1191–1203. doi:10.1034/j.1399-6576.2000.441003.x
- Danelli, G., Berti, M., Casati, A., Bobbio, A., Ghisi, D., Mele, R., ... Fanelli, G. (2007). Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of infiltrating the phrenic nerve with 0.2% wt/vol ropivacaine. *European journal of anaesthesiology*, *24*(7), 596–601. doi:10.1017/S0265021507000178
- Dani, M., Guindon, J., Lambert, C., & Beaulieu, P. (2007). The local antinociceptive effects of paracetamol in neuropathic pain are mediated by cannabinoid receptors. *European journal of pharmacology*, *573*(1-3), 214–215. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.01
- Davies, R. G., Myles, P. S., & Graham, J. M. (2006). A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy--a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *British journal of anaesthesia*, *96*(4), 418–426. doi:10.1093/bja/ael020

- Debreceni, G., Molnár, Z., Szélig, L., & Molnár, T. F. (2003). Continuous epidural or intercostal analgesia following thoracotomy: a prospective randomized double-blind clinical trial. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, *47*(9), 1091–1095. doi:10.1034/j.1399-6576.2003.00208.x
- De Cosmo, G., Aceto, P., Gualtieri, E., & Congedo, E. (2009). Analgesia in thoracic surgery: review. *Minerva anesthesiologica*, *75*(6), 393–400.
- De Oliveira, G. S., Jr, Almeida, M. D., Benzon, H. T., & McCarthy, R. J. (2011). Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, *115*(3), 575–588. doi:10.1097/ALN.0b013e31822a24c2
- DeLeo, J. A., & Yeziarski, R. P. (2001). The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*, *90*(1-2), 1–6. doi:10.1016/s0304-3959(00)00490-5
- de Leon-Casasola, O. A., Parker, B., Lema, M. J., Harrison, P., & Massey, J. (1994). Postoperative epidural bupivacaine-morphine therapy. Experience with 4,227 surgical cancer patients. *Anesthesiology*, *81*(2), 368–375. doi:10.1097/00000542-199408000-00015
- DeLoach, L. J., Higgins, M. S., Caplan, A. B., & Stiff, J. L. (1998). The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesthesia and analgesia*, *86*(1), 102–106. doi:10.1097/00000539-199801000-00020
- de Maat, M. M., Tijssen, T. A., Brüggemann, R. J., & Ponssen, H. H. (2010). Paracetamol for intravenous use in medium--and intensive care patients: pharmacokinetics and tolerance. *European journal of clinical pharmacology*, *66*(7), 713–719. doi:10.1007/s00228-010-0806-5
- Detterbeck F. C. (2005). Efficacy of methods of intercostal nerve blockade for pain relief after thoracotomy. *The Annals of thoracic surgery*, *80*(4), 1550–1559. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.11.051
- Diby, M., Romand, J. A., Frick, S., Heidegger, C. P., & Walder, B. (2008). Reducing pain in patients undergoing cardiac surgery after implementation of a quality improvement postoperative pain treatment program. *Journal of critical care*, *23*(3), 359–371. doi:10.1016/j.jcrc.2007.11.005

- Donohoe, C. L., Phillips, A. W., Flynn, E., Donnison, C., Taylor, C. L., Sinclair, R., ... Griffin, S. M. (2018). Multimodal analgesia using intrathecal diamorphine, and paravertebral and rectus sheath catheters are as effective as thoracic epidural for analgesia post-open two-phase esophagectomy within an enhanced recovery program. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, *31*(6), 10.1093/dote/doy006.  
doi:10.1093/dote/doy006
- DosSantos, M. F., Love, T. M., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Fregni, F., Cummiford, C., ... Dasilva, A. F. (2012). Immediate effects of tDCS on the  $\mu$ -opioid system of a chronic pain patient. *Frontiers in psychiatry*, *3*, 93.  
doi:10.3389/fpsy.2012.00093
- DosSantos, M. F., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Love, T. M., DeBoer, M. D., Schambra, H. M., ... DaSilva, A. F. (2014). Building up analgesia in humans via the endogenous  $\mu$ -opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PloS one*, *9*(7), e102350. doi:10.1371/journal.pone.0102350
- Dryden, C. M., McMenemin, I., & Duthie, D. J. (1993). Efficacy of continuous intercostal bupivacaine for pain relief after thoracotomy. *British journal of anaesthesia*, *70*(5), 508–510. doi:10.1093/bja/70.5.508
- Dubois, P.E., Ossemann, M., De Fays, K., De Bue, P., Gourdin, M., Jamart, J., et al. (2013). Postoperative analgesic effect of transcranial direct current stimulation in lumbar spine surgery: a randomized control trial. *Clin J Pain* 29:696-701.  
doi: 10.1097/AJP.0b013e31826fb302.
- Durand, S., Fromy, B., Bouyé, P., Saumet, J. L., & Abraham, P. (2002). Vasodilatation in response to repeated anodal current application in the human skin relies on aspirin-sensitive mechanisms. *The Journal of physiology*, *540*(Pt 1), 261–269.  
doi:10.1113/jphysiol.2001.013364
- Erdogan, M., Erdogan, A., Erbil, N., Karakaya, H. K., & Demircan, A. (2005). Prospective, Randomized, Placebo-controlled Study of the Effect of TENS on postthoracotomy pain and pulmonary function. *World journal of surgery*, *29*(12), 1563–1570. doi:10.1007/s00268-005-7934-6
- Fabritius, M. L., Geisler, A., Petersen, P. L., Nikolajsen, L., Hansen, M. S., Kontinen, V., ... Mathiesen, O. (2016). Gabapentin for post-operative pain management - a



- systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 60(9), 1188–1208. doi:10.1111/aas.12766
- Facco, E., Stellini, E., Bacci, C., Manani, G., Pavan, C., Cavallin, F., & Zanette, G. (2013). Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva anesthesiologica*, 79(12), 1389–1395.
- Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156(1), 62–71. doi:10.1016/j.pain.0000000000000006
- Farooqui, A. M., Cunningham, C., Morse, N., & Nzewi, O. (2019). Life-saving emergency clamshell thoracotomy with damage-control laparotomy. *BMJ case reports*, 12(3), e227879. doi:10.1136/bcr-2018-227879
- Fedak P. (2018). Make sternotomy great again. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 156(6), 2133–2134. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.06.076
- Fenton, B. W., Palmieri, P. A., Boggio, P., Fanning, J., & Fregni, F. (2009). A preliminary study of transcranial direct current stimulation for the treatment of refractory chronic pelvic pain. *Brain stimulation*, 2(2), 103–107. doi:10.1016/j.brs.2008.09.009
- Ferrucci, R., Marceglia, S., Vergari, M., Cogiamanian, F., Mrakic-Sposta, S., Mameli, F., ... Priori, A. (2008). Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(9), 1687–1697. doi:10.1162/jocn.2008.20112
- Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2181–2188. doi:10.1016/j.clinph.2015.03.015
- Feurra, M., Pasqualetti, P., Bianco, G., Santarnecchi, E., Rossi, A., & Rossi, S. (2013). State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(44), 17483–17489. doi:10.1523/JNEUROSCI.1414-13.2013
- Fiore, J. F., Jr, Bejjani, J., Conrad, K., Niculiseanu, P., Landry, T., Lee, L., ... Feldman, L. S. (2016). Systematic review of the influence of enhanced recovery pathways in

- elective lung resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 151(3), 708–715.e6. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.09.112
- Fitzgerald M. (2005). The development of nociceptive circuits. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(7), 507–520. doi:10.1038/nrn1701  
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.09.1>
- Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J., Wagner, T., Rigonatti, S. P., ... Pascual-Leone, A. (2006a). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1-2), 197–209. doi:10.1016/j.pain.2006.02.023
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M. A., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., & Pascual-Leone, A. (2006b). Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disorders*, 8(2), 203–204. doi:10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006c). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 54(12), 3988–3998. doi:10.1002/art.22195
- Freise, H., Meissner, A., Lauer, S., Ellger, B., Radke, R., Bruewer, M., ... Fischer, L. G. (2008). Thoracic epidural analgesia with low concentration of bupivacaine induces thoracic and lumbar sympathetic block: a randomized, double-blind clinical trial. *Anesthesiology*, 109(6), 1107–1112.  
doi:10.1097/ALN.0b013e31818db16c
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198–204.  
doi:10.1016/j.neuron.2010.03.035
- Furrer, M., Fuhrer, J., Altermatt, H. J., Ris, H., Mettler, D., Althaus, U., & Carrel, T. (1997). VATS-guided epicardial pacemaker implantation. Hand-sutured fixation of atrioventricular leads in an experimental setting. *Surgical endoscopy*, 11(12), 1167–1170. doi:10.1007/s004649900562
- Gadhinglajkar, S., Siddappa, S., Sreedhar, R., & Madathipat, U. (2010). Cardiac herniation following completion pneumonectomy for bronchiectasis. *Annals of*

- cardiac anaesthesia*, 13(3), 249–252. doi:10.4103/0971-9784.69045
- Gajraj N. M. (2007). Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia and analgesia*, 105(6), 1805–1815. doi:10.1213/01.ane.0000287643.13410.5e
- Galea, J. M., Jayaram, G., Ajagbe, L., & Celnik, P. (2009). Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(28), 9115–9122. doi:10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009
- Gallagher, E. J., Bijur, P. E., Latimer, C., & Silver, W. (2002). Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *The American journal of emergency medicine*, 20(4), 287–290. doi:10.1053/ajem.2002.33778
- Gerbershagen, H. J., Aduckathil, S., van Wijck, A. J., Peelen, L. M., Kalkman, C. J., & Meissner, W. (2013). Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*, 118(4), 934–944. doi:10.1097/ALN.0b013e31828866b3
- Gerner P. (2008). Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiology clinics*, 26(2), 355–vii. doi:10.1016/j.anclin.2008.01.007
- Gilron, I., Orr, E., Tu, D., Mercer, C. D., & Bond, D. (2009). A randomized, double-blind, controlled trial of perioperative administration of gabapentin, meloxicam and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia and analgesia*, 108(2), 623–630. doi:10.1213/ane.0b013e318193cd1b
- Glaser, J., Reeves, S.T., Stoll, W.D., Epperson, T.I., Hilbert, M., Madan, A., et al. (2016). Motor/Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Following Lumbar Surgery Reduces Postoperative Analgesia Use. *Spine (Phila Pa 1976)* 41:835-839. doi: 10.1097/BRS.0000000000001525.
- Gottschalk, A., Cohen, S. P., Yang, S., & Ochroch, E. A. (2006). Preventing and treating pain after thoracic surgery. *Anesthesiology*, 104(3), 594–600. doi:10.1097/00000542-200603000-00027
- Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*,

21(3), 201–232. doi:10.1007/s10787-013-0172-x

- Gritsenko, K., Khelemsky, Y., Kaye, A. D., Vadivelu, N., & Urman, R. D. (2014). Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 28(1), 59–79. doi:10.1016/j.bpa.2014.03.001
- Grosen, K., Laue Petersen, G., Pfeiffer-Jensen, M., Hoejsgaard, A., & Pilegaard, H. K. (2013). Persistent post-surgical pain following anterior thoracotomy for lung cancer: a cross-sectional study of prevalence, characteristics and interference with functioning. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 43(1), 95–103. doi:10.1093/ejcts/ezs159
- Guarienti, F., Caumo, W., Shiozawa, P., Cordeiro, Q., Boggio, P. S., Benseñor, I. M., ... Brunoni, A. R. (2015). Reducing transcranial direct current stimulation-induced erythema with skin pretreatment: considerations for sham-controlled clinical trials. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, 18(4), 261–265. doi:10.1111/ner.12230
- Guleyupoglu, B., Febles, N., Minhas, P., Hahn, C., & Bikson, M. (2014). Reduced discomfort during high-definition transcutaneous stimulation using 6% benzocaine. *Frontiers in neuroengineering*, 7, 28. doi:10.3389/fneng.2014.00028
- Hamilton, J. P., Siemer, M., & Gotlib, I. H. (2008). Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Molecular psychiatry*, 13(11), 993–1000. doi:10.1038/mp.2008.57
- Handy, J. R., Jr, Asaph, J. W., Douville, E. C., Ott, G. Y., Grunkemeier, G. L., & Wu, Y. (2010). Does video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer provide improved functional outcomes compared with open lobectomy?. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 37(2), 451–455. doi:10.1016/j.ejcts.2009.07.037
- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., & Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain research reviews*, 60(1), 214–225. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.009
- Heller, G. Z., Manuguerra, M., & Chow, R. (2016). How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian journal of pain*, 13, 67–75. doi:10.1016/j.sjpain.2016.06.012

- Hemmings H. C., Jr (2009). Sodium channels and the synaptic mechanisms of inhaled anaesthetics. *British journal of anaesthesia*, 103(1), 61–69. doi:10.1093/bja/aep144
- Hinz, B., & Brune, K. (2012). Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern?. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(1), 20–25. doi:10.1136/ard.2011.200087
- Hoerbelt, P., Lindsley, T. A., & Fleck, M. W. (2015). Dopamine directly modulates GABAA receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(8), 3525–3536. doi:10.1523/JNEUROSCI.4390-14.2015
- Högestätt, E. D., Jönsson, B. A., Ermund, A., Andersson, D. A., Björk, H., Alexander, J. P., ... Zygmunt, P. M. (2005). Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acetylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *The Journal of biological chemistry*, 280(36), 31405–31412. doi:10.1074/jbc.M501489200
- Hood, D. D., Curry, R., & Eisenach, J. C. (2003). Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesthesia and analgesia*, 97(3), 810–815. doi: 10.1213/ 01.ane.0000078811.80093.88
- Hsieh, J. C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P., & Ingvar, M. (1995). Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain*, 63(2), 225–236. doi:10.1016/0304-3959(95)00048-w
- Huang, A. P., & Sakata, R. K. (2016). Pain after sternotomy - review. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 66(4), 395–401. doi:10.1016/j.bjane.2014.09.013
- Huot, M. P., Chouinard, P., Girard, F., Ruel, M., Lafontaine, E. R., & Ferraro, P. (2008). Gabapentin does not reduce post-thoracotomy shoulder pain: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*, 55(6), 337–343. doi: 10.1007 /BF03021488
- Ilić, T. V., Meintzschel, F., Cleff, U., Ruge, D., Kessler, K. R., & Ziemann, U. (2002). Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *The Journal of physiology*, 545(1), 153–167. doi:10.1113/jphysiol.2002.030122
- Im, C. H., Park, J. H., Shim, M., Chang, W. H., & Kim, Y. H. (2012). Evaluation of

- local electric fields generated by transcranial direct current stimulation with an extracephalic reference electrode based on realistic 3D body modeling. *Physics in medicine and biology*, 57(8), 2137–2150. doi:10.1088/0031-9155/57/8/2137
- Imantalab, V., Mirmansouri, A., Mohammadzadeh Jouryabi, A., Naderi Nabi, B., Kanani, G., Nassiri Sheikhan, N., ... Samadpour, N. (2017). Comparing the Effectiveness of Patient Control Analgesia Pump and Bolus Morphine in Controlling Pain After Cardiopulmonary Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology and pain medicine*, 7(5), e12756. doi:10.5812/aapm.12756
- Ip, H. Y., Abrishami, A., Peng, P. W., Wong, J., & Chung, F. (2009). Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 111(3), 657–677. doi:10.1097/ALN.0b013e3181aae87a
- Iwasaki, A., Hamatake, D., & Shirakusa, T. (2004). Biosorbable poly-L-lactide rib-connecting pins may reduce acute pain after thoracotomy. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 52(1), 49–53. doi:10.1055/s-2004-815802
- Iyengar, S., Ossipov, M. H., & Johnson, K. W. (2017). The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*, 158(4), 543–559. doi:10.1097/j.pain.0000000000000831
- Jansen, J. P., Brutel de la Rivière, A., Alting, M. P., Westermann, C. J., Bergstein, P. G., & Duurkens, V. A. (1992). Postpneumonectomy syndrome in adulthood. Surgical correction using an expandable prosthesis. *Chest*, 101(4), 1167–1170. doi:10.1378/chest.101.4.1167
- Jellinger K. A. (2004). Pathology and pathophysiology of vascular cognitive impairment. A critical update. *Panminerva medica*, 46(4), 217–226.
- Jensen, M. P., Castarlenas, E., Tomé-Pires, C., de la Vega, R., Sánchez-Rodríguez, E., & Miró, J. (2015). The Number of Ratings Needed for Valid Pain Assessment in Clinical Trials: Replication and Extension. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 16(9), 1764–1772. doi:10.1111/pme.12823
- Jensen, M. P., Chen, C., & Brugger, A. M. (2003). Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 4(7), 407–414. doi:10.1016/s1526-5900(03)00716-8
- Jensen, T. S., & Finnerup, N. B. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic

- pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet. Neurology*, 13(9), 924–935. doi:10.1016/S1474-4422(14)70102-4
- Jiwnani, S., Ranganathan, P., Patil, V., Agarwal, V., Karimundackal, G., & Pramesh, C. S. (2019). Pain after posterolateral versus nerve-sparing thoracotomy: A randomized trial. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 157(1), 380–386. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.07.033
- Jordan, B. A., Cvejic, S., & Devi, L. A. (2000). Opioids and their complicated receptor complexes. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 23(4 Suppl), S5–S18. doi:10.1016/S0893-133X(00)00143-3
- Joshi, G. P., Bonnet, F., Shah, R., Wilkinson, R. C., Camu, F., Fischer, B., ... Kehlet, H. (2008). A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesthesia and analgesia*, 107(3), 1026–1040. doi:10.1213/01.ane.0000333274.63501.ff
- Jóźwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica*, 71(1), 11–23.
- Juul, R. V., Nyberg, J., Lund, T. M., Rasmussen, S., Kreilgaard, M., Christrup, L. L., & Simonsson, U. S. (2016). A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model of Morphine Exposure and Subsequent Morphine Consumption in Postoperative Pain. *Pharmaceutical research*, 33(5), 1093–1103. doi:10.1007/s11095-015-1853-5
- Kalso, E., Perttunen, K., & Kaasinen, S. (1992). Pain after thoracic surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 36(1), 96–100. doi:10.1111/j.1399-6576.1992.tb03430.x
- Kalu, U. G., Sexton, C. E., Loo, C. K., & Ebmeier, K. P. (2012). Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychological medicine*, 42(9), 1791–1800. doi:10.1017/S0033291711003059
- Kampa, B. M., Clements, J., Jonas, P., & Stuart, G. J. (2004). Kinetics of Mg<sup>2+</sup> unblock of NMDA receptors: implications for spike-timing dependent synaptic plasticity. *The Journal of physiology*, 556(Pt 2), 337–345. doi:10.1113/jphysiol.2003.058842
- Kampe, S., Geismann, B., Weinreich, G., Stamatis, G., Ebmeyer, U., & Gerbershagen, H. J. (2017). The Influence of Type of Anesthesia, Perioperative Pain, and

- Preoperative Health Status on Chronic Pain Six Months After Thoracotomy-A Prospective Cohort Study. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 18(11), 2208–2213. doi:10.1093/pm/pnw230
- Kampe, S., Weinreich, G., Darr, C., Eicker, K., Stamatis, G., & Hachenberg, T. (2014). The impact of epidural analgesia compared to systemic opioid-based analgesia with regard to length of hospital stay and recovery of bowel function: retrospective evaluation of 1555 patients undergoing thoracotomy. *Journal of cardiothoracic surgery*, 9, 175. doi:10.1186/s13019-014-0175-8
- Karl, A., Birbaumer, N., Lutzenberger, W., Cohen, L. G., & Flor, H. (2001). Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(10), 3609–3618. doi:10.1523/JNEUROSCI.21-10-03609.2001
- Karmakar M. K. (2001). Thoracic paravertebral block. *Anesthesiology*, 95(3), 771–780. doi:10.1097/00000542-200109000-00033
- Karmakar, M. K., Critchley, L. A., Ho, A. M., Gin, T., Lee, T. W., & Yim, A. P. (2003). Continuous thoracic paravertebral infusion of bupivacaine for pain management in patients with multiple fractured ribs. *Chest*, 123(2), 424–431. doi:10.1378/chest.123.2.424
- Katz, J., Jackson, M., Kavanagh, B. P., & Sandler, A. N. (1996). Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *The Clinical journal of pain*, 12(1), 50–55. doi:10.1097/00002508-199603000-00009
- Katz, J., Rosenbloom, B. N., & Fashler, S. (2015). Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 60(4), 160–167. doi:10.1177/070674371506000402
- Kehlet, H., & Dahl, J. B. (1993). The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia and analgesia*, 77(5), 1048–1056. doi:10.1213/00000539-199311000-00030
- Kehlet, H., & Holte, K. (2001). Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *British journal of anaesthesia*, 87(1), 62–72. doi:10.1093/bja/87.1.62
- Kehlet, H., Jensen, T. S., & Woolf, C. J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet (London, England)*, 367(9522), 1618–1625.



doi:10.1016/S0140-6736(06)68700-X

- Kessler, S. K., Minhas, P., Woods, A. J., Rosen, A., Gorman, C., & Bikson, M. (2013). Dosage considerations for transcranial direct current stimulation in children: a computational modeling study. *PloS one*, 8(9), e76112.  
doi:10.1371/journal.pone.0076112
- Keeser, D., Padberg, F., Reisinger, E., Pogarell, O., Kirsch, V., Palm, U., ... Mulert, C. (2011). Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study. *NeuroImage*, 55(2), 644–657.  
doi:10.1016/j.neuroimage.2010.12.004
- Khan, I. H., McManus, K. G., McCraith, A., & McGuigan, J. A. (2000). Muscle sparing thoracotomy: a biomechanical analysis confirms preservation of muscle strength but no improvement in wound discomfort. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 18(6), 656–661. doi:10.1016/s1010-7940(00)00591-1
- Khedr, E.M., Sharkawy, E.S.A., Attia, A.M.A., Ibrahim Osman, N.M., and Sayed, Z.M. (2017b). Role of transcranial direct current stimulation on reduction of postsurgical opioid consumption and pain in total knee arthroplasty: Double randomized clinical trial. *Eur J Pain* 21:1355-1365. doi: 10.1002/ejp.1034.
- Khelemsky, Y., & Noto, C. J. (2012). Preventing post-thoracotomy pain syndrome. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*, 79(1), 133–139.  
doi:10.1002/msj.21286
- Kiang, T. K., Ensom, M. H., & Chang, T. K. (2005). UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacology & therapeutics*, 106(1), 97–132.  
doi:10.1016/j.pharmthera.2004.10.013
- Kim, H. S., Czuczman, G. J., Nicholson, W. K., Pham, L. D., & Richman, J. M. (2008). Pain levels within 24 hours after UFE: a comparison of morphine and fentanyl patient-controlled analgesia. *Cardiovascular and interventional radiology*, 31(6), 1100–1107. doi:10.1007/s00270-008-9430-5
- Kindler, C. H., Harms, C., Amsler, F., Ihde-Scholl, T., & Scheidegger, D. (2000). The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients' anesthetic concerns. *Anesthesia and analgesia*, 90(3), 706–

712. doi:10.1097/00000539-200003000-00036

- Kinney, M. A., Mantilla, C. B., Carns, P. E., Passe, M. A., Brown, M. J., Hooten, W. M., ... Schroeder, D. R. (2012). Preoperative gabapentin for acute post-thoracotomy analgesia: a randomized, double-blinded, active placebo-controlled study. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, *12*(3), 175–183. doi:10.1111/j.1533-2500.2011.00480.x
- Kitisomprayoonkul, W., Klaphajone, J., & Kovindha, A. (2006). Thai Short-form McGill Pain Questionnaire. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, *89*(6), 846–853.
- Klinger, R. Y., & Habib, A. S. (2017). Acetaminophen and ondansetron: The central serotonergic connection. *Journal of clinical anesthesia*, *40*, 101–102. doi:10.1016/j.jclinane.2017.05.001
- Knoll, H., Ziegeler, S., Schreiber, J. U., Buchinger, H., Bialas, P., Semyonov, K., ... Mencke, T. (2006). Airway injuries after one-lung ventilation: a comparison between double-lumen tube and endobronchial blocker: a randomized, prospective, controlled trial. *Anesthesiology*, *105*(3), 471–477. doi:10.1097/00000542-200609000-00009
- Koehler, R. P., & Keenan, R. J. (2006). Management of postthoracotomy pain: acute and chronic. *Thoracic surgery clinics*, *16*(3), 287–297. doi: 10.1016 /j.thorsurg.2006.05.006
- Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behavioural brain research*, *201*(2), 239–243. doi:10.1016/j.bbr.2009.03.004
- Koenigs, M., Ukueberuwa, D., Campion, P., Grafman, J., & Wassermann, E. (2009). Bilateral frontal transcranial direct current stimulation: Failure to replicate classic findings in healthy subjects. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *120*(1), 80–84. doi:10.1016/j.clinph.2008.10.010
- Koop, O., Gries, A., Eckert, S., Ellermeier, S., Hokschi, B., Branscheid, D., & Beshay, M. (2013). The role of intercostal nerve preservation in pain control after thoracotomy. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, *43*(4), 808–812.

doi:10.1093/ejcts/ezs453

- Koryllos, A., & Stoelben, E. (2016). Scientific prove of better quality of life and postoperative pain by minimal invasive thoracic surgery. *Journal of thoracic disease*, 8(12), E1746–E1747. doi:10.21037/jtd.2016.12.32
- Kosten, T. R., & George, T. P. (2002). The neurobiology of opioid dependence: Kosten, T. R., & George, T. P. (2002). The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Science & practice perspectives*, 1(1), 13–20. doi:10.1151/spp02111
- Kreitzer, J. M., & Reuben, S. S. (1996). Central nervous system toxicity in a patient receiving continuous intrapleural bupivacaine. *Journal of clinical anesthesia*, 8(8), 666–668. doi:10.1016/s0952-8180(96)00176-6
- Kronberg, G., & Bikson, M. (2012). Electrode assembly design for transcranial Direct Current Stimulation: a FEM modeling study. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2012*, 891–895. doi:10.1109/EMBC.2012.6346075
- Kwon, S. T., Zhao, L., Reddy, R. M., Chang, A. C., Orringer, M. B., Brummett, C. M., & Lin, J. (2017). Evaluation of acute and chronic pain outcomes after robotic, video-assisted thoracoscopic surgery, or open anatomic pulmonary resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 154(2), 652–659.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.02.008
- Ledowski, T., Reimer, M., Chavez, V., Kapoor, V., & Wenk, M. (2012). Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pain*, 153(4), 759–764. doi:10.1016/j.pain.2011.11.002
- Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., ... Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128(1), 56–92. doi:10.1016/j.clinph.2016.10.087
- Li, J., Nandagopal, S., Wu, D., Romanuik, S. F., Paul, K., Thomson, D. J., & Lin, F. (2011). Activated T lymphocytes migrate toward the cathode of DC electric fields

- in microfluidic devices. *Lab on a chip*, 11(7), 1298–1304. doi:10.1039/c0lc00371a
- Li, X. H., Song, Q., Chen, Q. Y., Lu, J. S., Chen, T., & Zhuo, M. (2017). Characterization of excitatory synaptic transmission in the anterior cingulate cortex of adult tree shrew. *Molecular brain*, 10(1), 58. doi:10.1186/s13041-017-0336-5
- Lima, M. C., & Fregni, F. (2008). Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology*, 70(24), 2329–2337. doi:10.1212/01.wnl.0000314649.38527.93
- Ling, X. M., Fang, F., Zhang, X. G., Ding, M., Liu, Q. A., & Cang, J. (2016). Effect of parecoxib combined with thoracic epidural analgesia on pain after thoracotomy. *Journal of thoracic disease*, 8(5), 880–887. doi:10.21037/jtd.2016.03.45
- Lippold, O. C., & Redfearn, J. W. (1964). Mental Changes Resulting From The Passage Of Small Direct Currents Through The Human Brain. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 110, 768–772. doi:10.1192/bjp.110.469.768
- Loeser, J. D., & Melzack, R. (1999). Pain: an overview. *Lancet (London, England)*, 353(9164), 1607–1609. doi:10.1016/S0140-6736(99)01311-2
- Long, H., Yang, G., & Wang, Z. (2011). Galvanotactic migration of EA.Hy926 endothelial cells in a novel designed electric field bioreactor. *Cell biochemistry and biophysics*, 61(3), 481–491. doi:10.1007/s12013-011-9231-3
- Loo, C. K., Alonzo, A., Martin, D., Mitchell, P. B., Galvez, V., & Sachdev, P. (2012). Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 200(1), 52–59. doi:10.1192/bjp.bp.111.097634
- Losanoff, J. E., Jones, J. W., & Richman, B. W. (2002). Primary closure of median sternotomy: techniques and principles. *Cardiovascular surgery (London, England)*, 10(2), 102–110. doi:10.1016/s0967-2109(01)00128-4
- Lugo, R. A., & Kern, S. E. (2002). Clinical pharmacokinetics of morphine. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 16(4), 5–18. doi:10.1080/j354v16n04\_02
- Luketich, J. D., Land, S. R., Sullivan, E. A., Alvelo-Rivera, M., Ward, J., Buenaventura, P. O., ... Fernando, H. C. (2005). Thoracic epidural versus intercostal nerve catheter plus patient-controlled analgesia: a randomized study. *The Annals of thoracic surgery*, 79(6), 1845–1850. doi: 10.1016 /j.athoracsur.

2004.10.055

- Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., ... Garcia-Larrea, L. (2007). Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*, *69*(9), 827–834. doi: 10.1212/01.wnl.0000269783.86997.37
- Mac, T. B., Girard, F., Chouinard, P., Boudreault, D., Lafontaine, E. R., Ruel, M., & Ferraro, P. (2005). Acetaminophen decreases early post-thoracotomy ipsilateral shoulder pain in patients with thoracic epidural analgesia: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, *19*(4), 475–478. doi:10.1053/j.jvca.2004.11.041
- MacDougall P. (2008). Postthoracotomy shoulder pain: diagnosis and management. *Current opinion in anaesthesiology*, *21*(1), 12–15. doi:10.1097/ACO.0b013e3282f2bb67
- Macintyre PE, Schug SA. Patient-controlled analgesia.(2015). In Macintyre PE, Schug SA *Acute Pain Management, A Practical Guide*. (p.115-134). Boca Raton: CRC Press Taylor&Frances G
- Madden, V. J., & Moseley, G. L. (2016). Do clinicians think that pain can be a classically conditioned response to a non-noxious stimulus?. *Manual therapy*, *22*, 165–173. doi:10.1016/j.math.2015.12.003
- Maguire, M. F., Ravenscroft, A., Beggs, D., & Duffy, J. P. (2006). A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, *29*(5), 800–805. doi:10.1016/j.ejcts.2006.02.002
- Maneuf, Y. P., Gonzalez, M. I., Sutton, K. S., Chung, F. Z., Pinnock, R. D., & Lee, K. (2003). Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, *60*(4), 742–750. doi:10.1007/s00018-003-2108-x
- Marczin, N., Popov, A. F., Zych, B., Romano, R., Kiss, R., Sabashnikov, A., ... Simon, A. R. (2016). Outcomes of minimally invasive lung transplantation in a single centre: the routine approach for the future or do we still need clamshell incision?. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, *22*(5), 537–545.

doi:10.1093/icvts/ivw004

- Marquez, J., van Vliet, P., McElduff, P., Lagopoulos, J., & Parsons, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS): does it have merit in stroke rehabilitation? A systematic review. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, *10*(3), 306–316. doi:10.1111/ijss.12169
- Mathiesen, O., Jacobsen, L. S., Holm, H. E., Randall, S., Adamiec-Malmstroem, L., Graungaard, B. K., ... Dahl, J. B. (2008). Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *British journal of anaesthesia*, *101*(4), 535–541. doi:10.1093/bja/aen215
- Mathiesen, O., Møiniche, S., & Dahl, J. B. (2007). Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC anaesthesiology*, *7*, 6. doi:10.1186/1471-2253-7-6
- Maund, E., McDaid, C., Rice, S., Wright, K., Jenkins, B., & Woolacott, N. (2011). Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *British journal of anaesthesia*, *106*(3), 292–297. doi:10.1093/bja/aeq406
- Mazoit, J. X., Butscher, K., & Samii, K. (2007). Morphine in postoperative patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics of metabolites. *Anesthesia and analgesia*, *105*(1), 70–78. doi:10.1213/01.ane.0000265557.73688.32 *British Journal of Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq406>
- McCaig, C. D., Rajnicek, A. M., Song, B., & Zhao, M. (2005). Controlling cell behavior electrically: current views and future potential. *Physiological reviews*, *85*(3), 943–978. doi:10.1152/physrev.00020.2004
- McLaughlin, S., & Poo, M. M. (1981). The role of electro-osmosis in the electric-field-induced movement of charged macromolecules on the surfaces of cells. *Biophysical journal*, *34*(1), 85–93. doi:10.1016/S0006-3495(81)84838-2
- McNicol, E. D., Ferguson, M. C., & Hudcova, J. (2015). Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), CD003348. doi:10.1002/14651858.CD003348.pub3
- Meacham, K., Shepherd, A., Mohapatra, D. P., & Haroutounian, S. (2017). Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Current pain and headache*

- reports, 21(6), 28. doi:10.1007/s11916-017-0629-5
- Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V., Molitoris, B. A., Ronco, C., Warnock, D. G., ... Acute Kidney Injury Network (2007). Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)*, 11(2), R31. doi:10.1186/cc5713
- Mekhail, N. A., Cheng, J., Narouze, S., Kapural, L., Mekhail, M. N., & Deer, T. (2010). Clinical applications of neurostimulation: forty years later. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 10(2), 103–112. doi:10.1111/j.1533-2500.2009.00341.x
- Melzack R. (1999). From the gate to the neuromatrix. *Pain, Suppl 6*, S121–S126. doi:10.1016/s0304-3959(99)00145-1
- Melzack, R., Wall, P. D., & Ty, T. C. (1982). Acute pain in an emergency clinic: latency of onset and descriptor patterns related to different injuries. *Pain*, 14(1), 33–43. doi:10.1016/0304-3959(82)90078-1
- Merchant, N. N., & Onugha, O. (2018). Novel extra-thoracic VATS minimally invasive technique for management of multiple rib fractures. *Journal of visualized surgery*, 4, 103. doi:10.21037/jovs.2018.05.08
- Merrill, D. R., Bikson, M., & Jefferys, J. G. (2005). Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols. *Journal of neuroscience methods*, 141(2), 171–198. doi:10.1016/j.jneumeth.2004.10.020
- Messina, M., Boroli, F., Landoni, G., Bignami, E., Dedola, E., N'zepa Batonga, J., ... Zangrillo, S. (2009). A comparison of epidural vs. paravertebral blockade in thoracic surgery. *Minerva anesthesiologica*, 75(11), 616–621.
- Mitchell, J. M., Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (2000). A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. *Nature neuroscience*, 3(1), 47–53. doi:10.1038/71120
- Minarik, T., Berger, B., Althaus, L., Bader, V., Biebl, B., Brotzeller, F., ... Sauseng, P. (2016). The Importance of Sample Size for Reproducibility of tDCS Effects. *Frontiers in human neuroscience*, 10, 453. doi:10.3389/fnhum.2016.0045
- Minhas, P., Bansal, V., Patel, J., Ho, J. S., Diaz, J., Datta, A., & Bikson, M. (2010). Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *Journal of neuroscience*

- methods*, 190(2), 188–197. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.05.007
- Minhas, P., Datta, A., & Bikson, M. (2011). Cutaneous perception during tDCS: role of electrode shape and sponge salinity. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(4), 637–638. doi:10.1016/j.clinph.2010.09.023
- Miranda, P. C., Faria, P., & Hallett, M. (2009). What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS?. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(6), 1183–1187. doi:10.1016/j.clinph.2009.03.023
- Mizumura K. (1997). Peripheral mechanism of hyperalgesia--sensitization of nociceptors. *Nagoya journal of medical science*, 60(3-4), 69–87.
- Modig, J., Borg, T., Karlström, G., Maripuu, E., & Sahlstedt, B. (1983). Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anesthesia. *Anesthesia and analgesia*, 62(2), 174–180.
- Møiniche, S., Rømsing, J., Dahl, J. B., & Tramèr, M. R. (2003). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesthesia and analgesia*, 96(1), . doi:10.1097/00000539-200301000-00015
- Moisset, X., & Bouhassira, D. (2007). Brain imaging of neuropathic pain. *NeuroImage*, 37 Suppl 1, S80–S88. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.054
- Moliadze, V., Antal, A., & Paulus, W. (2010). Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2165–2171. doi:10.1016/j.clinph.2010.04.033
- Momeni, M., Crucitti, M., & De Kock, M. (2006). Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs*, 66(18), 2321–2337. doi:10.2165/00003495-200666180-0000
- Monte-Silva, K., Kuo, M. F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2013). Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain stimulation*, 6(3), 424–432. doi:10.1016/j.brs.2012.04.011



- Montgomery, J. E., Sutherland, C. J., Kestin, I. G., & Sneyd, J. R. (1996). Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *British journal of anaesthesia*, *77*(4), 445–447.  
doi:10.1093/bja/77.4.445
- Monti, A., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Ferrucci, R., Mameli, F., Mrakic-Sposta, S., ... Priori, A. (2008). Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *79*(4), 451–453.  
doi:10.1136/jnnp.2007.13527
- Mori, F., Codecà, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., ... Centonze, D. (2010). Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, *11*(5), 436–442.  
doi:10.1016/j.jpain.2009.08.011
- Müller, L. C., Salzer, G. M., Ransmayr, G., & Neiss, A. (1989). Intraoperative cryoanalgesia for postthoracotomy pain relief. *The Annals of thoracic surgery*, *48*(1), 15–18. doi:10.1016/0003-4975(89)90169-0
- Muñoz, H. R., Guerrero, M. E., Brandes, V., & Cortínez, L. I. (2002). Effect of timing of morphine administration during remifentanil-based anaesthesia on early recovery from anaesthesia and postoperative pain. *British journal of anaesthesia*, *88*(6), 814–818. doi:10.1093/bja/88.6.814
- Murata, Y., Mizota, T., & Fukuda, K. (2015). *Masui*. *The Japanese journal of anesthesiology*, *64*(12), 1228–1233.
- Murata, H., Sakai, T., Goto, S., & Sumikawa, K. (2008). Three-dimensional computed tomography for difficult thoracic epidural needle placement. *Anesthesia and analgesia*, *106*(2), . doi:10.1213/ane.0b013e31815efa06
- Mycielska, M. E., & Djamgoz, M. B. (2004). Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease. *Journal of cell science*, *117*(Pt 9), 1631–1639. doi:10.1242/jcs.01125
- Myhre, M., Diep, L. M., & Stubhaug, A. (2016). Pregabalin Has Analgesic, Ventilatory, and Cognitive Effects in Combination with Remifentanil. *Anesthesiology*, *124*(1), 141–149. doi:10.1097/ALN.0000000000000913
- Napadow, V., Kettner, N., Ryan, A., Kwong, K. K., Audette, J., & Hui, K. K. (2006).

- Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome--a cross-sectional fMRI evaluation. *NeuroImage*, 31(2), 520–530.  
doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.017
- Needleman S. M. (2013). Safety of rapid intravenous of infusion acetaminophen. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 26(3), 235–238.  
doi:10.1080/08998280.2013.11928969
- Neustein SM, Eisenhraft JB, Cohen E. (2009). Anesthesia for Thoracic Surgery. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock CM. *Clinical Anesthesia*. (p. 1033-1072). New York: Wolters Kluwer Lippincott, Williams & Wilkins.
- Nielsen, R. V., Siegel, H., Fomsgaard, J. S., Andersen, J. D., Martusevicius, R., Mathiesen, O., & Dahl, J. B. (2015). Preoperative dexamethasone reduces acute but not sustained pain after lumbar disk surgery: a randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Pain*, 156(12), 2538–2544. doi:10.1097/j.pain.0000000000000326
- Niraj, G., Kelkar, A., Kaushik, V., Tang, Y., Fleet, D., Tait, F., ... Rathinam, S. (2017). Audit of postoperative pain management after open thoracotomy and the incidence of chronic postthoracotomy pain in more than 500 patients at a tertiary center. *Journal of clinical anesthesia*, 36, 174–177. doi:10.1016/j.jclinane.2016.10.011
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of physiology*, 553(Pt 1), 293–301. doi:10.1113/jphysiol.2003.049916
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, 527 Pt 3(Pt 3), 633–639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of neurophysiology*, 97(4), 3109–3117.  
doi:10.1152/jn.01312.2006
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*, 1(3), 206–223. doi:10.1016/j.brs.2008.06.004
- Nitsche, M. A., Grundey, J., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004).

- Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 14(11), 1240–1245.  
doi:10.1093/cercor/bhh085
- Nitsche, M. A., Jakoubkova, M., Thirugnanasambandam, N., Schmalfuss, L., Hulleman, S., Sonka, K., ... Happe, S. (2010). Contribution of the premotor cortex to consolidation of motor sequence learning in humans during sleep. *Journal of neurophysiology*, 104(5), 2603–2614. doi:10.1152/jn.00611.2010
- Nitsche, M. A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573–1578. doi:10.1038/sj.npp.1300517
- Nitsche, M. A., Lampe, C., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2006). Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex. *The European journal of neuroscience*, 23(6), 1651–1657. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Schlitterlau, A., Henschke, U., Fricke, K., Frommann, K., ... Tergau, F. (2004). GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. *The European journal of neuroscience*, 19(10), 2720–2726. doi:10.1111/j.0953-816X.2004.03398.x
- Nitsche, M. A., Müller-Dahlhaus, F., Paulus, W., & Ziemann, U. (2012). The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *The Journal of physiology*, 590(19), 4641–4662. doi:10.1113/jphysiol.2012.232975
- Nitsche, M. A., Nitsche, M. S., Klein, C. C., Tergau, F., Rothwell, J. C., & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(4), 600–604.  
doi:10.1016/s1388-2457(02)00412-1
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. doi:10.1212/wnl.57.10.1899
- Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Tergau, F., & Paulus, W. (2003).

- Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(11), 2220–2223. doi:10.1016/s1388-2457(03)00235-9
- Nomori, H., Horio, H., Suemasu, K., Tezuka, M., & Suzuki, N. (1999). Pain-relieving posterior rod fixation with segmental sublaminar wiring for Pancoast tumor invading the vertebrae. *Japanese journal of clinical oncology*, 29(12), 633–635. doi:10.1093/jjco/29.12.633
- Nussmeier, N. A., Whelton, A. A., Brown, M. T., Joshi, G. P., Langford, R. M., Singla, N. K., ... Verburg, K. M. (2006). Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 104(3), 518–526. doi:10.1097/00000542-200603000-00020
- O'Connell, N. E., Cossar, J., Marston, L., Wand, B. M., Bunce, D., Moseley, G. L., & De Souza, L. H. (2012). Rethinking clinical trials of transcranial direct current stimulation: participant and assessor blinding is inadequate at intensities of 2mA. *PloS one*, 7(10), e47514. doi:10.1371/journal.pone.0047514
- Ochroch, E. A., & Gottschalk, A. (2005). Impact of acute pain and its management for thoracic surgical patients. *Thoracic surgery clinics*, 15(1), 105–121. doi:10.1016/j.thorsurg.2004.08.004
- Ochroch, E. A., Gottschalk, A., Augoustides, J. G., Aukburg, S. J., Kaiser, L. R., & Shrager, J. B. (2005). Pain and physical function are similar following axillary, muscle-sparing vs posterolateral thoracotomy. *Chest*, 128(4), 2664–2670. doi:10.1378/chest.128.4.2664
- Ochroch, E. A., Gottschalk, A., Augoustides, J., Carson, K. A., Kent, L., Malayaman, N., ... Aukburg, S. J. (2002). Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*, 97(5), 1234–1244. doi:10.1097/00000542-200211000-00029
- Oka, T., Ozawa, Y., & Ohkubo, Y. (2001). Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection. *Anesthesia and analgesia*, 93(2), . doi:10.1097/00000539-200108000-00003
- Okada, K., Sujaku, T., Chuman, Y., Nakashima, R., Nose, T., Costa, T., ... Shimohigashi, Y. (2000). Highly potent nociceptin analog containing the Arg-Lys

- triple repeat. *Biochemical and biophysical research communications*, 278(2), 493–498. doi:10.1006/bbrc.2000.3822
- Okereke, I., Murthy, S. C., Alster, J. M., Blackstone, E. H., & Rice, T. W. (2005). Characterization and importance of air leak after lobectomy. *The Annals of thoracic surgery*, 79(4), 1167–1173. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.08.069
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(4), 713–719. doi:10.1016/s1388-2457(00)00527-7
- Otal, B., Dutta, A., Foerster, Á., Ripolles, O., Kuceyeski, A., Miranda, P. C., ... Ruffini, G. (2016). Opportunities for Guided Multichannel Non-invasive Transcranial Current Stimulation in Poststroke Rehabilitation. *Frontiers in neurology*, 7, 21. doi:10.3389/fneur.2016.00021
- Ottani, A., Leone, S., Sandrini, M., Ferrari, A., & Bertolini, A. (2006). The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *European journal of pharmacology*, 531(1-3), 280–281. doi:10.1016/j.ejphar.2005.12.015
- Palm, U., Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M. F., Pogarell, O., Leicht, G., ... Padberg, F. (2013). Evaluation of sham transcranial direct current stimulation for randomized, placebo-controlled clinical trials. *Brain stimulation*, 6(4), 690–695. doi:10.1016/j.brs.2013.01.005
- Pandya, M., Altinay, M., Malone, D. A., Jr, & Anand, A. (2012). Where in the brain is depression?. *Current psychiatry reports*, 14(6), 634–642. doi:10.1007/s11920-012-0322-7
- Parazzini, M., Rossi, E., Rossi, L., Priori, A., & Ravazzani, P. (2013). Numerical estimation of the current density in the heart during transcranial direct current stimulation. *Brain stimulation*, 6(3), 457–459. doi:10.1016/j.brs.2012.05.007
- Patanwala, A. E., Keim, S. M., & Erstad, B. L. (2010). Intravenous opioids for severe acute pain in the emergency department. *The Annals of pharmacotherapy*, 44(11), 1800–1809. doi:10.1345/aph.1P438
- Peciña, M., Love, T., Stohler, C. S., Goldman, D., & Zubieta, J. K. (2015). Effects of the Mu opioid receptor polymorphism (OPRM1 A118G) on pain regulation,

- placebo effects and associated personality trait measures.
- Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(4), 957–965. doi:10.1038/npp.2014.272
- Pedoto, A., & Amar, D. (2009). Right heart function in thoracic surgery: role of echocardiography. *Current opinion in anaesthesiology*, 22(1), 44–49. doi:10.1097/ACO.0b013e32831d7b72
- Pelletier, S. J., Lagacé, M., St-Amour, I., Arsenault, D., Cisbani, G., Chabrat, A., ... Cicchetti, F. (2014). The morphological and molecular changes of brain cells exposed to direct current electric field stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 18(5), pyu090. doi:10.1093/ijnp/pyu090
- Pennefather, S. H., Gilby, S., Danecki, A., & Russell, G. N. (2006). The changing practice of thoracic epidural analgesia in the United Kingdom: 1997-2004. *Anaesthesia*, 61(4), 363–369. doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04549.x
- Peters, M. L., Vlaeyen, J. W., & Weber, W. E. (2005). The joint contribution of physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic back pain disability. *Pain*, 113(1-2), 45–50. doi:10.1016/j.pain.2004.09.033
- Peyron, R., Laurent, B., & García-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 30(5), 263–288. doi:10.1016/s0987-7053(00)00227-6
- Philip, F., Sengupta, P., & Scarlata, S. (2007). Signaling through a G Protein-coupled receptor and its corresponding G protein follows a stoichiometrically limited model. *The Journal of biological chemistry*, 282(26), 19203–19216. doi:10.1074/jbc.M701558200
- Picetti, E., De Angelis, A., Villani, F., Antonini, M. V., Rossi, I., Servadei, F., & Caspani, M. L. (2014). Intravenous paracetamol for fever control in acute brain injury patients: cerebral and hemodynamic effects. *Acta neurochirurgica*, 156(10), 1953–1959. doi:10.1007/s00701-014-2129-2
- Pickering, G., Estève, V., Lorient, M. A., Eschalier, A., & Dubray, C. (2008). Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 84(1), 47–51. doi:10.1038/sj.clpt.6100403
- Pickering, G., Lorient, M. A., Libert, F., Eschalier, A., Beaune, P., & Dubray, C. (2006). Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central

- serotonergic mechanism. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 79(4), 371–378.  
doi:10.1016/j.clpt.2005.12.307
- Poquet, N., & Lin, C. (2016). The Brief Pain Inventory (BPI). *Journal of physiotherapy*, 62(1), 52.  
doi:10.1016/j.jphys.2015.07.001
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain research bulletin*, 72(4-6), 208–214. doi:10.1016/j.brainresbull.2007.01.004
- Pradhan, A. A., Befort, K., Nozaki, C., Gavériaux-Ruff, C., & Kieffer, B. L. (2011). The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends in pharmacological sciences*, 32(10), 581–590.  
doi:10.1016/j.tips.2011.06.008
- Prescott L. F. (2000). Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction?. *American journal of therapeutics*, 7(2), 99–114. doi:10.1097/00045391-200007020-00007
- Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17(1), 45–56. doi:10.1016/0304-3959(83)90126-4
- Priori, A., Mameli, F., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Tiriticco, M., Mrakic-Sposta, S., ... Sartori, G. (2008). Lie-specific involvement of dorsolateral prefrontal cortex in deception. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18(2), 451–455.  
doi:10.1093/cercor/bhm088
- PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes, S. N., Gama de Abreu, M., Pelosi, P., & Schultz, M. J. (2014). High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 384(9942), 495–503.  
doi:10.1016/S0140-6736(14)60416-5
- Puri, V., Patel, A., Majumder, K., Bell, J. M., Crabtree, T. D., Krupnick, A. S., ... Meyers, B. F. (2015). Intraoperative conversion from video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy to open thoracotomy: a study of causes and implications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 149(1), 55–62.e1.  
doi:10.1016/j.jtcvs.2014.08.074

- Radu, D. M., Jauréguy, F., Seguin, A., Foulon, C., Destable, M. D., Azorin, J., & Martinod, E. (2007). Postoperative pneumonia after major pulmonary resections: an unsolved problem in thoracic surgery. *The Annals of thoracic surgery*, *84*(5), 1669–1673. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.05.059
- Rahman, A., Reato, D., Arlotti, M., Gasca, F., Datta, A., Parra, L. C., & Bikson, M. (2013). Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects. *The Journal of physiology*, *591*(10), 2563–2578. doi:10.1113/jphysiol.2012.247171
- Raja, S. N., & Dougherty, P. M. (2000). Reversing tissue injury-induced plastic changes in the spinal cord: the search for the magic bullet. *Regional anesthesia and pain medicine*, *25*(5), 441–444. doi:10.1053/rapm.2000.8656
- Ramsay M. A. (1972). A survey of pre-operative fear. *Anaesthesia*, *27*(4), 396–402. doi:10.1111/j.1365-2044.1972.tb08244.x
- Ranieri, F., Podda, M. V., Riccardi, E., Frisullo, G., Dileone, M., Profice, P., ... Grassi, C. (2012). Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation. *Journal of neurophysiology*, *107*(7), 1868–1880. doi:10.1152/jn.00319.2011
- Rao, P., & Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*, *11*(2), 81s–110s. doi:10.18433/j3t886
- Rao S. L. (2018). Ipsilateral Shoulder Pain After Thoracotomy: Multifactorial in Cause, New Treatment Option. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, *32*(1), 309–311. doi:10.1053/j.jvca.2017.07.013
- Remy, C., Marret, E., & Bonnet, F. (2005). Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of anaesthesia*, *94*(4), 505–513. doi:10.1093/bja/aei085
- Reser D, Caliskan E, Tolboom H, Guidotti A, Maisano F. Median sternotomy. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2015;2015:mmv017. Published 2015 Jul 17. doi:10.1093/mmcts/mmvt017



- Reynolds D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science (New York, N.Y.)*, *164*(3878), 444–445.  
doi:10.1126/science.164.3878.444
- Ribeiro, H., Sesterhenn, R.B., Souza, A., Souza, A.C., Alves, M., Machado, J.C., et al. (2017). Preoperative transcranial direct current stimulation: Exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study. *PLoS One* *12*:e0187013. doi: 10.1371/journal.pone.0187013.
- Richards, D., & Sanabria, A. S. (2014). Point-prevalence of depression and associated risk factors. *The Journal of psychology*, *148*(3), 305–326.  
doi:10.1080/00223980.2013.800831
- Richardson, J., Sabanathan, S., Jones, J., Shah, R. D., Cheema, S., & Mearns, A. J. (1999). A prospective, randomized comparison of preoperative and continuous balanced epidural or paravertebral bupivacaine on post-thoracotomy pain, pulmonary function and stress responses. *British journal of anaesthesia*, *83*(3), 387–392. doi:10.1093/bja/83.3.387
- Richardson, J., Sabanathan, S., & Shah, R. (1999). Post-thoracotomy spirometric lung function: the effect of analgesia. A review. *The Journal of cardiovascular surgery*, *40*(3), 445–456.
- Romero, A., Garcia, J. E., & Joshi, G. P. (2013). The state of the art in preventing postthoracotomy pain. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*, *25*(2), 116–124. doi:10.1053/j.semtcvs.2013.04.002
- Romundstad, L., & Stubhaug, A. (2007). Glucocorticoids for acute and persistent postoperative neuropathic pain: what is the evidence?. *Anesthesiology*, *107*(3), 371–373. doi:10.1097/01.anes.0000279487.27940.5c
- Rong, H. T., Fan, Y. S., Li, S. P., Zhang, Z. S., Liu, H., Liu, T., ... Zhang, J. N. (2018). Management of Dumbbell and Paraspinal Tumors of the Thoracic Spine Using a Single-stage Posterolateral Approach: Case Series. *Orthopaedic surgery*, *10*(4), 343–349. doi:10.1111/os.12405
- Rothaug, J., Zaslansky, R., Schwenkglens, M., Komann, M., Allvin, R., Backström, R., ... Meissner, W. (2013). Patients' perception of postoperative pain management: validation of the International Pain Outcomes (IPO) questionnaire.

- The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 14(11), 1361–1370. doi:10.1016/j.jpain.2013.05.016
- Rousseaux, C. G., & Greene, S. F. (2016). Sigma receptors [ $\sigma$ Rs]: biology in normal and diseased states. *Journal of receptor and signal transduction research*, 36(4), 327–388. doi:10.3109/10799893.2015.101573
- Rubio, B., Boes, A. D., Laganier, S., Rotenberg, A., Jeurissen, D., & Pascual-Leone, A. (2016). Noninvasive Brain Stimulation in Pediatric Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Review. *Journal of child neurology*, 31(6), 784–796. doi:10.1177/0883073815615672
- Rudolph, M., Schneider, N. R., & Popp, E. (2017). Clamshell-Thorakotomie nach thorakalen Messerstichen [Clamshell thoracotomy after thoracic knife wounds]. *Der Unfallchirurg*, 120(4), 344–349. doi:10.1007/s00113-016-0287-9
- Ruehlman, L. S., Karoly, P., Newton, C., & Aiken, L. S. (2005). The development and preliminary validation of a brief measure of chronic pain impact for use in the general population. *Pain*, 113(1-2), 82–90. doi:10.1016/j.pain.2004.09.037
- Saccò, M., Meschi, M., Regolisti, G., Detrenis, S., Bianchi, L., Bertorelli, M., ... Caiazza, A. (2013). The relationship between blood pressure and pain. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 15(8), 600–605. doi:10.1111/jch.12145
- Safran, D., Kuhlman, G., Orhant, E. E., Castelain, M. H., & Journois, D. (1990). Continuous intercostal blockade with lidocaine after thoracic surgery. Clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesia and analgesia*, 70(4), 345–349. doi:10.1213/00000539-199004000-00001
- Santaracchi, E., Feurra, M., Barneschi, F., Acampa, M., Bianco, G., Cioncoloni, D., ... Rossi, S. (2014). Time Course of Corticospinal Excitability and Autonomic Function Interplay during and Following Monopolar tDCS. *Frontiers in psychiatry*, 5, 86. doi:10.3389/fpsy.2014.00086
- Sarton, E., Olofsen, E., Romberg, R., den Hartigh, J., Kest, B., Nieuwenhuijs, D., ... Dahan, A. (2000). Sex differences in morphine analgesia: an experimental study in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 93(5), 1245–6A. doi:10.1097/00000542-200011000-00018
- Scawn, N. D., Pennefather, S. H., Soorae, A., Wang, J. Y., & Russell, G. N. (2001). Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia: the influence of

- phrenic nerve infiltration with lidocaine. *Anesthesia and analgesia*, 93(2), .  
doi:10.1097/00000539-200108000-00004
- Scawn, N. D., Pennefather, S. H., Soorae, A., Wang, J. Y., & Russell, G. N. (2001). Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with epidural analgesia: the influence of phrenic nerve infiltration with lidocaine. *Anesthesia and analgesia*, 93(2), .  
doi:10.1097/00000539-200108000-00004
- Schäcke, H., Döcke, W. D., & Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(1), 23–43.  
doi:10.1016/s0163-7258(02)00297-8
- Schneider, R. F., Villamena, P. C., Harvey, J., Surick, B. G., Surick, I. W., & Beattie, E. J. (1993). Lack of efficacy of intrapleural bupivacaine for postoperative analgesia following thoracotomy. *Chest*, 103(2), 414–416. doi:10.1378/chest.103.2.414
- Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R. D., & IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*, 160(1), 45–52. doi:10.1097/j.pain.0000000000001413
- Schug, S. A., Lavand'homme, P., Barke, A., Korwisi, B., Rief, W., Treede, R. D., & IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*, 160(1), 45–52. doi:10.1097/j.pain.0000000000001413
- Schwarzer C. (2009). 30 years of dynorphins--new insights on their functions in neuropsychiatric diseases. *Pharmacology & therapeutics*, 123(3), 353–370.  
doi:10.1016/j.pharmthera.2009.05.006
- Searle, R. D., Simpson, M. P., Simpson, K. H., Milton, R., & Bennett, M. I. (2009). Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period?. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 9(6), 999–1002. doi:10.1510/icvts.2009.216887
- Senard, M., Deflandre, E. P., Ledoux, D., Roediger, L., Hubert, B. M., Radermecker, M., ... Joris, J. L. (2010). Effect of celecoxib combined with thoracic epidural analgesia on pain after thoracotomy. *British journal of anaesthesia*, 105(2), 196–200. doi:10.1093/bja/aeq129
- Sentürk, M., Ozcan, P. E., Talu, G. K., Kiyan, E., Camci, E., Ozyalçin, S., ... Pembeci,

- K. (2002). The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesthesia and analgesia*, *94*(1), . doi:10.1213/00000539-200201000-00003
- Shafer, S. L., & Nekhendzy, V. (2008). Anesthesia matters: statistical anomaly or new paradigm?. *Anesthesia and analgesia*, *106*(1), 3–4. doi:10.1213/01.ane.0000299045.22629.86
- Sharma, M., Gupta, S., Purohit, S., & Goyal, A. K. (2018). The Effect of Intravenous Dexamethasone on Intraoperative and Early Postoperative Pain in Lumbar Spine Surgery: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Anesthesia, essays and researches*, *12*(4), 803–808. doi:10.4103/aer.AER\_115\_18
- Sherman, S. M., & Guillery, R. W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *Journal of neurophysiology*, *76*(3), 1367–1395. doi:10.1152/jn.1996.76.3.1367
- Shneker, B. F., & McAuley, J. W. (2005). Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *The Annals of pharmacotherapy*, *39*(12), 2029–2037. doi:10.1345/aph.1G078
- Shulman, M., Sandler, A. N., Bradley, J. W., Young, P. S., & Brebner, J. (1984). Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology*, *61*(5), 569–575. doi:10.1097/00000542-198411000-00017
- Silomon, M., Claus, T., Huwer, H., Biedler, A., Larsen, R., & Molter, G. (2000). Interpleural analgesia does not influence postthoracotomy pain. *Anesthesia and analgesia*, *91*(1), 44–50. doi:10.1097/00000539-200007000-00009
- Simmons, D. L., Chandrasekharan, N. V., Hu, D., Roos, K. L., & Tomsik, J. (2005). Comments on "acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties". *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *315*(3), 1412–1416. doi:10.1124/jpet.105.094169
- Sirbu, H., Busch, T., Aleksic, I., Lotfi, S., Ruschewski, W., & Dalichau, H. (1999). Chest re-exploration for complications after lung surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, *47*(2), 73–76. doi:10.1055/s-2007-1013114
- Slinger, P., Shennib, H., & Wilson, S. (1995). Postthoracotomy pulmonary function: a comparison of epidural versus intravenous meperidine infusions. *Journal of*

- cardiothoracic and vascular anesthesia*, 9(2), 128–134. doi:10.1016/S1053-0770(05)80182-X
- Smith M. T. (2000). Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 27(7), 524–528. doi:10.1046/j.1440-1681.2000.03290.x
- Sneddon L. U. (2018). Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 33(1), 63–73. doi:10.1152/physiol.00022.2017
- Sobol-Kwapinska, M., Bąbel, P., Plotek, W., & Stelcer, B. (2016). Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *European journal of pain (London, England)*, 20(10), 1573–1586. doi:10.1002/ejp.886
- Song, J. G., Shin, J. W., Lee, E. H., Choi, D. K., Bang, J. Y., Chin, J. H., & Choi, I. C. (2012). Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. *European journal of cardiothoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 41(5), 1078–1082. doi:10.1093/ejcts/ezr133
- Souter, A. J., Fredman, B., & White, P. F. (1994). Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesthesia and analgesia*, 79(6), 1178–1190. doi:10.1213/00000539-199412000-00025
- Souto, G., Borges, I. C., Goes, B. T., de Mendonça, M. E., Gonçalves, R. G., Garcia, L. B., ... Baptista, A. F. (2014). Effects of tDCS-induced motor cortex modulation on pain in HTLV-1: a blind randomized clinical trial. *The Clinical journal of pain*, 30(9), 809–815. doi:10.1097/AJP.0000000000000037
- Springer, J. S., Karlsson, P., Madsen, C. S., Johnsen, B., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., & Nikolajsen, L. (2017). Functional and structural assessment of patients with and without persistent pain after thoracotomy. *European journal of pain (London, England)*, 21(2), 238–249. doi:10.1002/ejp.919
- Sprouse-Blum, A. S., Smith, G., Sugai, D., & Parsa, F. D. (2010). Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii medical journal*, 69(3), 70–71.
- Stagg, C. J., Best, J. G., Stephenson, M. C., O'Shea, J., Wylezinska, M., Kincses, Z. T.,

- ... Johansen-Berg, H. (2009). Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(16), 5202–5206.  
doi:10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009
- Stagg, C. J., & Nitsche, M. A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 17(1), 37–53. doi:10.1177/1073858410386614
- Stahn, C., Löwenberg, M., Hommes, D. W., & Buttgereit, F. (2007). Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Molecular and cellular endocrinology*, 275(1-2), 71–78.  
doi:10.1016/j.mce.2007.05.019
- Stamenkovic, D. M., Rancic, N. K., Latas, M. B., Neskovic, V., Rondovic, G. M., Wu, J. D., & Cattano, D. (2018). Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. *Minerva anesthesiologica*, 84(11), 1307–1317. doi:10.23736/S0375-9393.18.12520-X
- Stefani, L. C., Torres, I. L., de Souza, I. C., Rozisky, J. R., Fregni, F., & Caumo, W. (2012). BDNF as an effect modifier for gender effects on pain thresholds in healthy subjects. *Neuroscience letters*, 514(1), 62–66.  
doi:10.1016/j.neulet.2012.02.05
- Stein C. (2016). Opioid Receptors. *Annual review of medicine*, 67, 433–451.  
doi:10.1146/annurev-med-062613-093100
- tein, C., Schäfer, M., & Machelska, H. (2003). Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nature medicine*, 9(8), 1003–1008. doi:10.1038/nm908
- Suzuki, M., Haraguti, S., Sugimoto, K., Kikutani, T., Shimada, Y., & Sakamoto, A. (2006). Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*, 105(1), 111–119. doi:10.1097/00000542-200607000-00020
- Tabu, M., Imai, K., Ogawa, J., Minamiya, Y., Yoshida, S., Hirayama, K., ... Matsuzaki, I. (2011). Late-onset chylothorax after pulmonary resection for lung cancer. *General thoracic and cardiovascular surgery*, 59(3), 205–208.  
doi:10.1007/s11748-010-0635-6
- Taenzer, P., Melzack, R., & Jeans, M. E. (1986). Influence of psychological factors on

- postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain*, 24(3), 331–342.  
doi:10.1016/0304-3959(86)90119-3
- Takamori, S., Yoshida, S., Hayashi, A., Matsuo, T., Mitsuoka, M., & Shirouzu, K. (2002). Intraoperative intercostal nerve blockade for postthoracotomy pain. *The Annals of thoracic surgery*, 74(2), 338–341. doi:10.1016/s0003-4975(02)03710-4
- Tan, N., Agnew, N. M., Scawn, N. D., Pennefather, S. H., Chester, M., & Russell, G. N. (2002). Suprascapular nerve block for ipsilateral shoulder pain after thoracotomy with thoracic epidural analgesia: a double-blind comparison of 0.5% bupivacaine and 0.9% saline. *Anesthesia and analgesia*, 94(1), . doi:10.1097/00000539-200201000-00038
- Tanaka, T., Takano, Y., Tanaka, S., Hironaka, N., Kobayashi, K., Hanakawa, T., ... Honda, M. (2013). Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Frontiers in systems neuroscience*, 7, 6.  
doi:10.3389/fnsys.2013.00006
- Taylor, C. P., Angelotti, T., & Fauman, E. (2007). Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy research*, 73(2), 137–150.  
doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.09.008
- Thompson, J. M., & Neugebauer, V. (2017). Amygdala Plasticity and Pain. *Pain research & management*, 2017, 8296501. doi:10.1155/2017/8296501
- Toledo-Pereyra, L. H., & DeMeester, T. R. (1979). Prospective randomized evaluation of intrathoracic intercostal nerve block with bupivacaine on postoperative ventilatory function. *The Annals of thoracic surgery*, 27(3), 203–205.  
doi:10.1016/s0003-4975(10)63275-4
- Tracey, I., & Mantyh, P. W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377–391. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.012
- Tsubokawa, N., Harada, H., Takenaka, C., Misumi, K., & Yamashita, Y. (2015). Comparison of Postoperative Pain after Different Thoracic Surgery Approaches as Measured by Electrical Stimulation. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 63(6), 519–525. doi:10.1055/s-0035-1546427
- Tsui, S. L., Tong, W. N., Irwin, M., Ng, K. F., Lo, J. R., Chan, W. S., & Yang, J. (1996). The efficacy, applicability and side-effects of postoperative intravenous

- patient-controlled morphine analgesia: an audit of 1233 Chinese patients. *Anaesthesia and intensive care*, 24(6), 658–664.  
doi:10.1177/0310057X9602400604
- Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willloch, F., Rummeny, E., Conrad, B., ... Tolle, T. R. (2004). Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*, 109(3), 399–408.  
doi:10.1016/j.pain.2004.02.033
- van Dorp, E. L., Romberg, R., Sarton, E., Bovill, J. G., & Dahan, A. (2006). Morphine-6-glucuronide: morphine's successor for postoperative pain relief?. *Anesthesia and analgesia*, 102(6), 1789–1797. doi:10.1213/01.ane.0000217197.96784.c3
- Van Tubergen, A., Debats, I., Ryser, L., Londoño, J., Burgos-Vargas, R., Cardiel, M. H., ... Van Der Heijde, D. (2002). Use of a numerical rating scale as an answer modality in ankylosing spondylitis-specific questionnaires. *Arthritis and rheumatism*, 47(3), 242–248. doi:10.1002/art.10397
- Vera, P., Zapata, L., Gich, I., Mancebo, J., & Betbesé, A. J. (2012). Efectos hemodinámicos y antipiréticos del paracetamol, metamizol y dexketoprofeno en pacientes críticos [Hemodynamic and antipyretic effects of paracetamol, metamizol and dexketoprofen in critical patients]. *Medicina intensiva*, 36(9), 619–625. doi:10.1016/j.medin.2012.02.003
- Voiglio, E. J., Simms, E. R., Flaris, A. N., Franchino, X., Thomas, M. S., & Caillot, J. L. (2014). Bilateral anterior thoracotomy (clamshell incision) is the ideal emergency thoracotomy incision: an anatomical study: reply. *World journal of surgery*, 38(4), 1003–1005. doi:10.1007/s00268-013-2368-z
- Volz, M. S., Farmer, A., & Siegmund, B. (2016). Reduction of chronic abdominal pain in patients with inflammatory bowel disease through transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*, 157(2), 429–437.  
doi:10.1097/j.pain.0000000000000386
- von Knorring, J., Lepäntalo, M., Lindgren, L., & Lindfors, O. (1992). Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 53(4), 642–647. doi:10.1016/0003-4975(92)90325-x
- Voss, U., Holzmann, R., Hobson, A., Paulus, W., Koppehele-Gossel, J., Klimke, A., & Nitsche, M. A. (2014). Induction of self awareness in dreams through frontal low



- current stimulation of gamma activity. *Nature neuroscience*, 17(6), 810–812.  
doi:10.1038/nn.3719
- Wang, Y. P., & Gorenstein, C. (2013). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 35(4), 416–431. doi:10.1590/1516-4446-2012-1048
- Wenk, M., & Schug, S. A. (2011). Perioperative pain management after thoracotomy. *Current opinion in anaesthesiology*, 24(1), 8–12.  
doi:10.1097/ACO.0b013e3283414175
- White, P. F., & Kehlet, H. (2010). Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues?. *Anesthesiology*, 112(1), 220–225.  
doi:10.1097/ALN.0b013e3181c6316e
- White, R. Publication planning and patient-reported outcomes: Demonstrating value in a multi-stakeholder era. *Medical Writing* 2018; 27(4):20-25.
- Wildgaard, K., Ravn, J., & Kehlet, H. (2009). Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 36(1), 170–180. doi:10.1016/j.ejcts.2009.02.005
- Williams, A. C., & Craig, K. D. (2016). Updating the definition of pain. *Pain*, 157(11), 2420–2423. doi:10.1097/j.pain.0000000000000613
- Woods, A. J., Bryant, V., Sacchetti, D., Gervits, F., & Hamilton, R. (2015). Effects of Electrode Drift in Transcranial Direct Current Stimulation. *Brain stimulation*, 8(3), 515–519. doi:10.1016/j.brs.2014.12.007
- Woolf C. J. (1996). Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain*, 66(2-3), 105–108.
- Woolf, C. J., & Ma, Q. (2007). Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron*, 55(3), 353–364. doi:10.1016/j.neuron.2007.07.016
- Wu, N., Yan, S., Wang, X., Lv, C., Wang, J., Zheng, Q., ... Yang, Y. (2010). A prospective, single-blind randomised study on the effect of intercostal nerve protection on early post-thoracotomy pain relief. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 37(4), 840–845. doi:10.1016/j.ejcts.2009.11.004
- Wylde, V., Dennis, J., Beswick, A. D., Bruce, J., Eccleston, C., Howells, N., ...

- Gooberman-Hill, R. (2017). Systematic review of management of chronic pain after surgery. *The British journal of surgery*, *104*(10), 1293–1306. doi:10.1002/bjs.10601
- Yaksh T. L. (1985). Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *22*(5), 845–858. doi:10.1016/0091-3057(85)90537-4
- Yamada, M., Inanobe, A., & Kurachi, Y. (1998). G protein regulation of potassium ion channels. *Pharmacological reviews*, *50*(4), 723–760.
- Yeung, J. H., Gates, S., Naidu, B. V., Wilson, M. J., & Gao Smith, F. (2016). Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2*, CD009121. doi:10.1002/14651858.CD009121.pub2
- Yokoyama, M., Hanazaki, M., Fujii, H., Mizobuchi, S., Nakatsuka, H., Takahashi, T., ... Morita, K. (2004). Correlation between the distribution of contrast medium and the extent of blockade during epidural anesthesia. *Anesthesiology*, *100*(6), 1504–1510. doi:10.1097/00000542-200406000-00024
- Zaghi, S., Heine, N., & Fregni, F. (2009). Brain stimulation for the treatment of pain: A review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *Journal of pain management*, *2*(3), 339–352.
- Zhao M. (2009). Electrical fields in wound healing-An overriding signal that directs cell migration. *Seminars in cell & developmental biology*, *20*(6), 674–682. doi:10.1016/j.semcd.2008.12.009
- Zhao, M., Bai, H., Wang, E., Forrester, J. V., & McCaig, C. D. (2004). Electrical stimulation directly induces pre-angiogenic responses in vascular endothelial cells by signaling through VEGF receptors. *Journal of cell science*, *117*(Pt 3), 397–405. doi:10.1242/jcs.00868
- Zhao, L., & Pickering, G. (2011). Paracetamol metabolism and related genetic differences. *Drug metabolism reviews*, *43*(1), 41–52. doi: 10.3109/03602532.2010.527984
- Zhao, M., Song, B., Pu, J., Wada, T., Reid, B., Tai, G., ... Penninger, J. M. (2006). Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature*, *442*(7101), 457–460. doi:10.1038/nature04925

