

## NOVIJI POGLEDI NA NASTANAK BOLI I OSVRT NA TEORIJU KONTROLE ULAZA BOLNIH SIGNALA (GATE CONTROL THEORY)

**Džemal Pezerović**

Zavod za patološku fiziologiju, Stomatološki fakultet, Zagreb

Primljeno 26. 11. 1986.

### Sažetak

U radu su prikazane i novije spoznaje o nastanku boli s posebnim osvrtom na teoriju boli pod nazivom »Teorija kontrole ulaza«.

**Ključne riječi:** bol, gate control theory

### UVOD

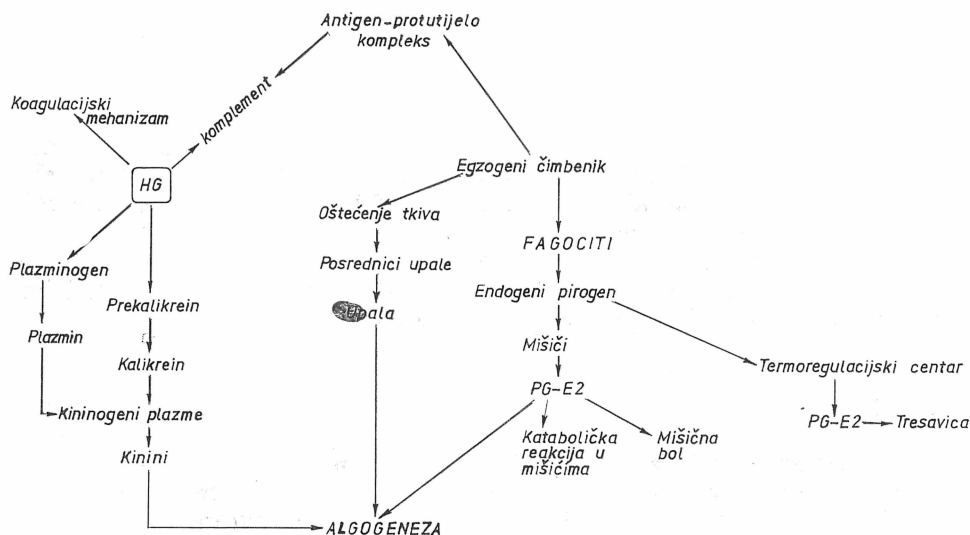
Međunarodno udruženje za proučavanje boli definira bol kao neugodan osjetni i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Bol je jedan od signala ugroženosti jedinke. Gubitak osjeta boli kao upozoravajuće informacije može dovesti do teških oštećenja organizma. Ako se oštete senzorni živci, primjena topline u terapijske svrhe može dovesti do nastanka opekotina. Još teža oštećenja mogu nastati u ishemičkom području (angina pectoris, klaudikacio intermitens itd.).

### UZROCI BOLI

Svi podražaji koji na membrani živčane stanice ili aksona izazovu pojavu akcijskog potencijala putem deformacije same membrane, ili dovedu do biokemijskih promjena oko živčanog završetka su pokretači boli (2, 17). Za stvaranje bolnih signala postoji određeni receptorski prag. Ako je podražaj jači uključuje se u proces depolarizacije i repolarizacije sve više živčanih završetaka, znači i veći broj signala. Ta pojava se naziva prostornom sumacijom (3). Sa jačinom podržaja raste i brzina prijenosa u pojedinim živčanim završecima, što se naziva vremenskom sumacijom. Te pojave sudjeluju u određivanju vrste i kvaliteta bolnih osjeta. Primjera radi navest će se eksperimentalni podaci dobivni nakon električnog podraživanja algiformnih receptora u zubnoj pulpi. (12) U početku se uočava pravilnost

odnosa između jakosti podražaja, intenziteta boli i širenja podražaja. Kada se međutim ti receptori podražuju dulje vrijeme, bol se širi tako da zahvaća sve veća područja koja su udaljena od primarnog izvora. Primarni uzrok se može tada blokirati anestetima, ali udaljena bol i dalje traje (autonomna). Smatra se da su u prirodu te pojave uključeni vrlo složeni patofiziološki mehanizmi koji su još nedovoljno istraženi.

Prag podražaja za nociceptore (specijalizirani receptori za bol) može se povećati ili sniziti. Tako niska razina  $\text{Ca}^{++}$  u izvanstaničnoj tekućini povećava podražljivost membrane sve do pojave spontanih impulsa, dok visoka koncentracija smanjuje podražljivost membrane živčane stanice i aksona i povećava prag za bol. Slična svojstva ima i razina  $\text{K}^{+}$  u izvanstaničnoj tekućini (9). Deformacijom živčanih završetaka (rastezanje i pritiskanje) tumoroznim tvorbama, te pritiskom kralježaka mogu se podraživati spomenuti receptori, što dovodi do osjeta boli. I upala aktivira receptore za bol oslobađanjem tvari koje su ujedno i algogene. Pri upali se oslobađaju različiti toksični spojevi koji dovode do promjena pH okoliša, što uzrokuje oštećenje stanica i oslobađanje proteolitičkih enzima, a to vodi do daljnjeg sniženja receptorskog praga za bol. Posebno su aktivne tzv. algogene tvari među koje spadaju prostaglandini, adrenalin, noradrenalin, tvar P, kinini i dr (1, 17) (shema 1). Prostaglandini  $\text{E}_1$  i  $\text{E}_2$  su izravne algo-

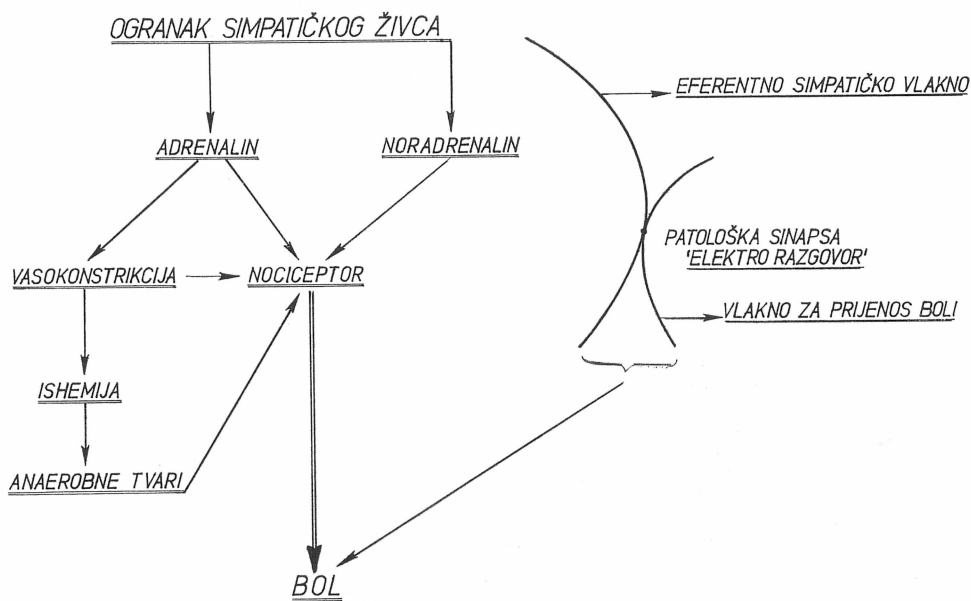


Slika 1. Povezanost nastanka boli i ostalih obrambenih mehanizama

gene tvari koje pomažu oslobađanje kinina pa prema tome sudjeluju i posredno. Lučenje prostaglandina u mišićima potiče još i endogeni pirogen dovodeći do kataboličke reakcije i osjeta boli. Osim gore navedenih tvari u mehanizam nastanka boli su uključeni još sistem komplemenata, koagulacijski mehanizam, antigen protutijelna aktivnost, kao i različiti vanjski čimbenici. Pošto je bol stres za organizam uključuju se spomenuti sustavi

u svrhu očuvanja fiziološkog integriteta organizma. Različiti patofiziološki procesi koji se aktiviraju u alarmnoj reakciji na bol mogu osloboditi ne samo čimbenike koji su izazvali bol, već uključiti i razviti druge patogene mehanizme koji ugrožavaju organizam.

U brzom reagiranju na bol snažno se aktivira simpatički dio autonomnog živčanog sustava izbacujući iz srži nadbubrežne žlijezde u krv velike količine noradrenalina i adrenalina (1, 16, 18). Eksperimentalno je dokazano da spomenuti hormoni u povećanim koncentracijama postaju izravne algogene tvari. Postoji i lokalni simpatomimetski učinak koji može dovesti do boli. U okolini nociceptora može biti vrlo jak. Prvo noradrenalin izravno podražuje receptore na bol. Drugo vazokonstrikcija glatkog žilnog mišićja može izravno podražiti receptore za bol koji se u njemu nalaze. Treće bol može nastati posredno pod utjecajem simpatikomimetika (slika 2). Nociceptorski mikrokoliš se sastoji od glatkog mišićja, krv-



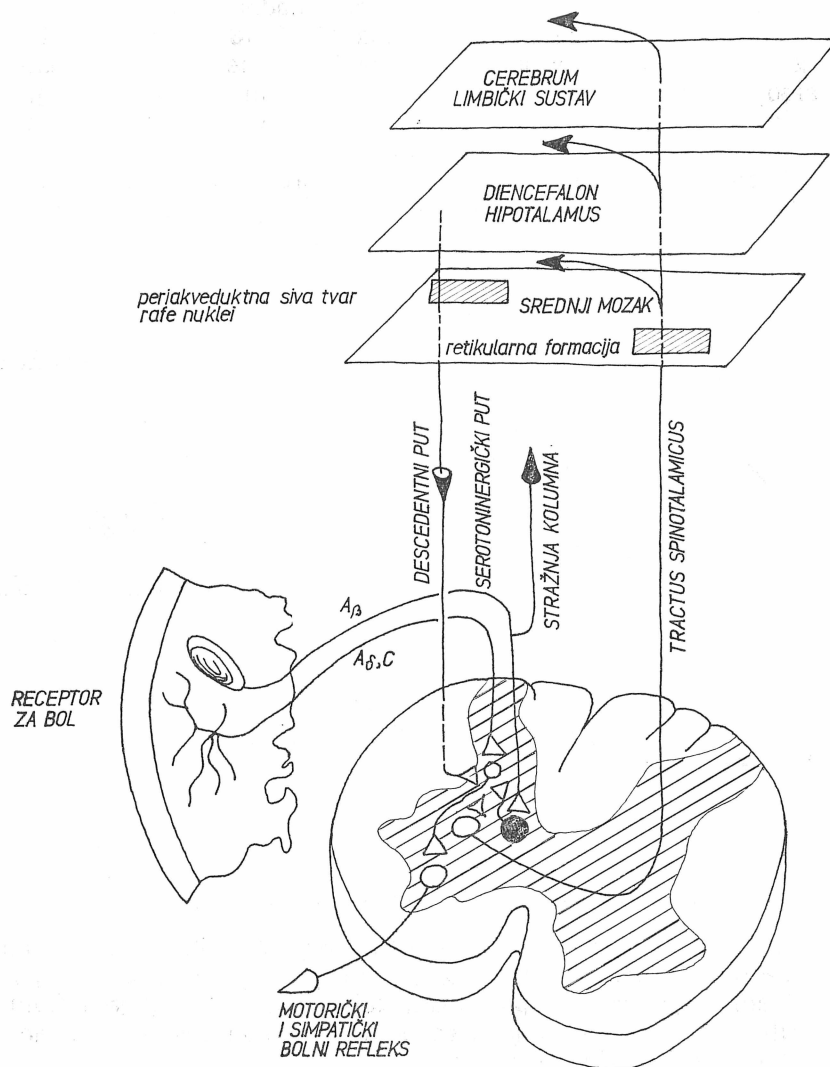
Slika 2. Lokalno djelovanje adrenalina u izazivanju boli

nih kapilara i eferentnih živčanih vlakana. Pojačani tonus glatkih mišića može dovesti do ishemije nerviranog područja, pojave anaerobnog metabolizma i sinteze anaerobnih produkata koji su izravni algogeni (mliječna kiselina) ili se mijenja biokemijski sastav okoliša koji dovodi do smanjenog praga za bol za druge algogene tvari.

## PROVOĐENJE OSJETA BOLI

Informacije koje dolaze iz senzoričkih receptora s periferije dalje se prenose aferentnim spinalnim živcima u leđnu moždinu, retikularnu tvar

produžene moždine, pons i mezencefalon do malog mozga, talamusa i somestetičkog područja velikog mozga. Jedna od osjetnih informacija je bol čiji se prijenos obavlja vlaknima tipa A i C. A vlakna su mijelinizirana i dijele se na alfa, beta, gama i delta. Gama i delta vlakna prenose po-



Slika 3. Put bolnog signala od periferije u područja mozga odgovorna za percepciju boli.

Putovanje bolnih signala A i C vlaknima od periferije prema meduli spinalis, prekapćanje i prenošenje impulsa kroz medulu spinalis prema CNS-u sa popratnim vezama za druge strukture mozga.

dražaje manjeg intenziteta, brzinom 10—40 m/sek, a neka debela alfa vlakna 70—120 m/sek (5, 18). Određena brzina je potrebna da se ugroženi dio organizma zaštiti od prevelikog oštećenja, a i povećanog intenziteta bolnog osjeta. Za sporije provođenje bolnih signala služe tanka nemijelinizirana vlakna koja signale prenose i do dvadeset puta sporije od mijeliniziranih. Ona čine 80% svih vlakana u jednom živcu. Osjet boli iz unutarnjih organa provode isključivo vlakna iz C skupine (6).

Vlakna za bol ulaze u leđnu moždinu putem spinalnih ganglija i stražnjih korijenova spomenutih živaca, a završavaju sinapsama dorzalne sive tvari (neuron I reda). A delta vlakna ulaze s lateralne strane stražnjih rogova sive tvari. Postsinaptička vlakna se križaju ispred središnjeg kanala i tvore nesinotalamički put, a potrebna su za brz i kratak osjet boli (epikritička bol). C vlakna prolaze površnim slojevima želatinozne tvari i lateralno dolaze u dodir s njenim stanicama.

Postsinaptička vlakna se velikim dijelom križaju, te tvore paleospinotalamički put kojim se provodi tonička, spora komponenta bolnog osjeta (protoaptička bol). Oba završavaju talamičkim jezgrama (neuron II reda).

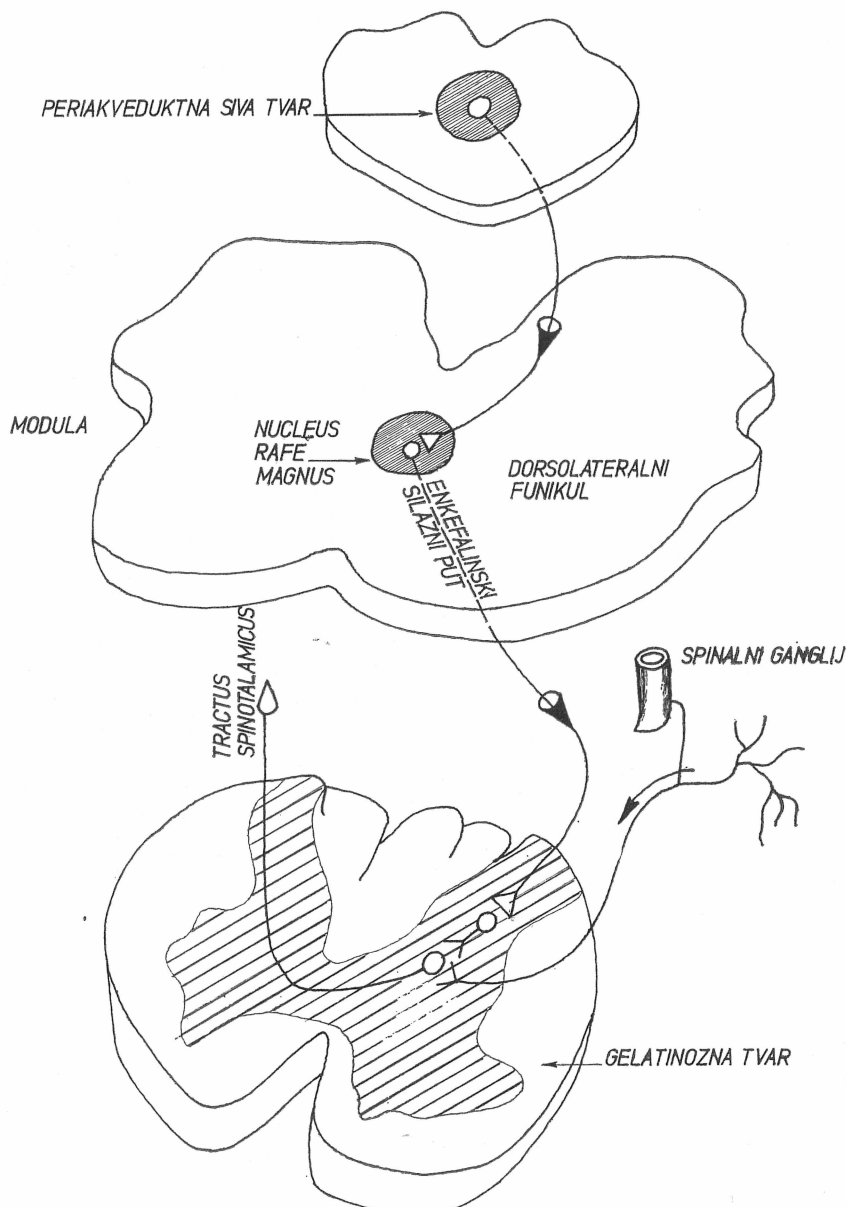
Neospinotalamički put završava na ventropostero lateralnim jezgrama talamusa, odakle kreće III neuron puta za bol u somatosenzoričko područje prvog i drugog parijetalnog korteksa. Paleospinotalamički put završava u interlamelarnim jezgrama talamusa (nukleus kuneatus, centrum medianum). Iz tih jezgara kreću difuzne kortikalne projekcije k frontalnom, temporalnom području mozga. Drži se da samo paleospinotalamički put komunicira s retikularnom formacijom.

Lokus ceruleus i neka druga područja retikularne formacije inhibiraju provođenje signala iz stražnjih rogova leđne moždine. Posebno se spominje serotoninski i enkefalinski silazni put (slika 4) koji se stvara u neuronima smještenim u sivoj tvari oko akvedukta mezencefalona. On je jedan od kočničara provođenja uzlaznih bolnih signala. Kao živčani prijenosnik serotonin može biti analgetik, može jako potencirati analgeziju u mozgu i kralježničkoj moždini, a na perifernim živčanim okončinama je jaka algogena tvar (3, 18). Drugi snažan inhibitor kontrole uzlaznih bolnih informacija, a koji ne spada u opijatni sustav je kalcitonin. Način njegovog djelovanja međutim još nije poznat (10).

## BIOKEMIJSKI ŽIVČANI PRIJENOSNICI OSJETA BOLI

Budući da je mehanizam prijenosa bolnih signala uključeno više različitih neurona vjeruje se da ti neuroni koriste i više različitih živčanih prijenosnika. Neurotransmittersku aktivnost u prijenosu boli imaju acetilholin, serotonin, tvar P, endorfini, enkefalini i kalcitonin (11, 14, 15). Topografska područja njihovog djelovanja se teško mogu odijeliti jer su neki od njih aktivni u perifernom živčanom sustavu a i u određenim djelovima središnjeg živčanog sustava. Dokazano je da je tvar P ekscitacijski prijenosnik prve aferentne sinapse puteva boli, i ujedno modulator odgovara-

juće živčane aktivnosti (11). Svaki bolni signal koji dolazi sa periferije oslobađa taj peptid.



Slika 4 Prikazan je motorni i simatički bolni refleks. Aktivacija descenden-  
tnog enkefalinskog puta kao inhibitora uzlaznih bolnih signala

Neuropeptidi djeluju analgetski tako što sprječavaju oslobađanje tvari P, odnosno inhibiraju neurone koji provode bol. Veće koncentracije neuropeptida nalaze se u korpus striatum, hipotalamusu, mezencefalnoj periaqueductalnoj sivoj tvari, pojedinim rafe jezgrama, stražnjem rogu hipofize, srži nadbubrežne žlijezde (enkefalini) i prednjim i stražnjim rogovima kraljeznične moždine. Neuropeptidi se vežu za opijatne receptore kao i morfij i drugi opijati (15). Neki od njih imaju veći afinitet za receptore i od samog morfija, pa ga već vezanog mogu istisnuti iz receptora. Njihov učinak na receptore kao i učinak morfija može se blokirati antagonistom morfija naloksonom. Leu-enkefalin, met-enkefalin i kjetorfin (14) imaju slabiju analgetsku moć od morfija, dok beta-endorfin, a osobito dimorfin imaju jače analgetsko djelovanje od morfija (dimorfin preko 1000 puta). Različite tvari mogu povećati ili smanjiti koncentraciju endogenih opioda. Tako npr. estrogene smanjuju koncentraciju beta-endorfina u hipotalamusu i talamusu, dok antipsihotici povećavaju koncentraciju enkefalina u korpus striatumu.

Za ublažavanje boli, posebice one čije je sjelo kralježnica, sve se više koriste transkutana električna stimulacija i akupunktura (8, 13). Hipanalgezija koja se postiže tim metodama zasniva se na »rivalstvu« između osjetnih impulsa koje provode debela A (alfa i gama vlakna) i tanka nociceptivna vlakna.

Bol se smanji zato što pojačane osjetne informacije, koje brže putuju debelim vlaknima, inhibiraju neurone u želatinoznoj tvari i transmittersku stanicu, pa se zatvara ulaz bolnim signalima prema središnjem živčanom sustavu. U prvoj metodi se koriste električni impulsi koji u kraljezničkoj moždini zatvaraju ulaz bolnim signalima.

Akupunktura je također jedan od načina hiperstimulacijske analgezije posebno kada se primijeni elektroakupunktura. Brži i jači signali inhibiraju supstanciju želatinozu i transmittersku stanicu, pa prema teoriji kontrole ulaza blokiraju daljnji prijenos boli. Eksperimentalno je dokazano da obje metode izravno i neizravno dovode do stimulacije centra za inhibiciju boli, dovodeći tako do oslobađanja beta-endorfina i enkefalina koji se vezuju za opijatne receptore sprječavajući vezanje bolnih prijenosnika. Potvrda tomu je blokada pomoću transkutane hiperstimulacijske analgezije i akupunkture nalokson hidrokloridom.

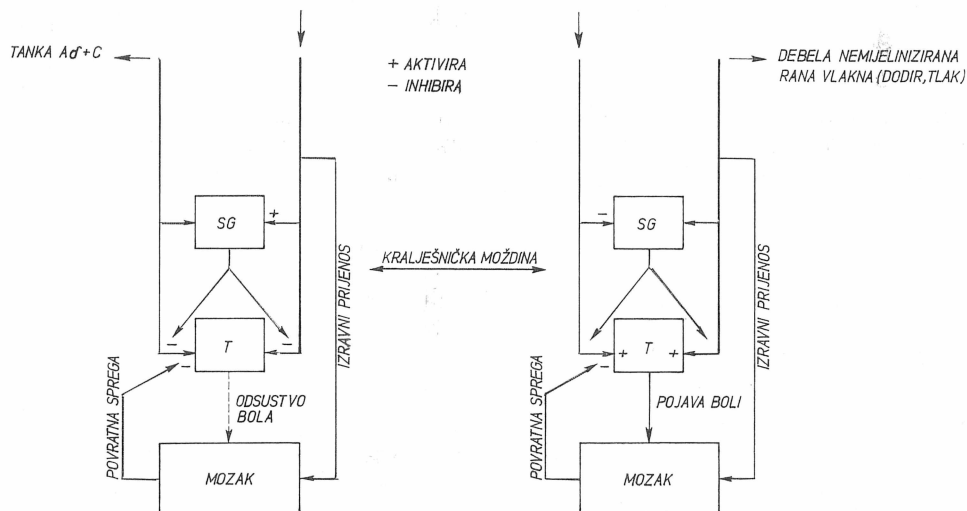
I placebo efekt podiže prag za bol. Njegov se učinak također briše naloksonom, što je dokaz da se luče endogeni opijati. Vjeruje se da je mjesto njihovog lučenja u ventrocentralnoj regiji.

## TEORIJE BOLNOG OSJETA

Do 1965. godine vrijedile su praktično dvije teorije koje su nastojale protumačiti mehanizme nastanka boli. **Teorija osjeta** kaže da je bol osjetni fenomen sa specifičnim receptorskim putevima prijenosa kroz centre

registriranja, zamjećivanja i interpretacije u mozgu. S druge strane, **teorija jakosti** smatra da ne postoje specifični receptori za bol i da bol nastaje kao rezultat podraživanja iznad određenog praga. Elementi obje te teorije potrebni su za opću teoriju boli, ali sveobuhvatna teorija mora uzeti u obzir i dodatne činjenice:

- a) u središnjem živčanom sustavu postoje specifične funkcije
- b) u procesu stvaranja boli postoji vremenski slijed impulsa kao i sumiranje impulsa
- c) klinička nazočnost boli može postati trajna u nekim neurološkim poremećajima
- d) u osjećanju boli kao i u samom ponašanju emocije imaju vrlo važnu ulogu (slika 5).



Slika 5A Teorija kontrole ulaska informacija (Gate Control Theory) Otvorena vrata ulasku informacija. Dovoljno jak impuls s periferije oslobađa transmitter, aktivira primarni neuron i neuron želatizone tvari. Ulaz se otvara i impuls se prenosi dalje.

Slika 5B Zatvorena vrata ulasku informacija. Slabiji impuls s periferije ne aktivira spomenute strukture. Ulaz je zatvoren ili nedovoljno otvoren, pa je prijenos impulsa otežan.

Sve navedene činjenice uključene su u teoriju koja je povezana s neurofiziološkom podlogom boli, a nazvana je **teorijom kontrole ulaza** (gate control theory) (7, 14).

Po toj teoriji informacija koja nastaje na periferiji živčanog sustava modificira se na svom putu do stražnjih rogova kralježničke moždine. Modifikaciju obavlja tzv. presinaptička inhibicija u stražnjim rogovima. Modulatori informacija su neuropeptidi, primarne transmitterske stanice (T), stanice želatinozne tvari (SG), te povremeno mehanizmi povratne sprege. T-

stanica se u teoriji uspoređuje s ulazom (engl. gate). Na njoj s jedne strane konvergiraju informacije koje se prenose debelim nemijelinskim vlaknima (osjet dodira i tlaka), a s druge pristizu informacije koje prenose tankim mieliniziranim vlaknima (A-delta, C), koje prenose bolne signale. Međutim, pravi nadglednik ulaska informacija i njihovog prijenosa u mozak je želatinozna tvar: njena aktivacija dovodi do presinaptičke inhibicije ulaska informacija u T-stanicu.

Temeljna načela teorije prikazuje slijedeći primjer. Laganim pritiskom na kožu podražimo debela nemijelinska vlakna. Podražaj se brzo prenese u stražnje robove kraljezničke moždine. Istodobno se podražaj iz debelih vlakana kolateralnim putem prenese u stanice želatinozne tvari. Ona se aktivira i zatvara ulaz informacija u T-stanicu što blokira prijenos informacija u mozak. Kada se podraže tanka mijelinizirana vlakna, kolateralnim putem se također inaktivira želatinozna tvar, dolazi do prestanka presinaptičke inhibicije u T-stanici, informacija se prenese u T-stanicu, a odatle u mozak, pa nastaje osjet boli. Dio informacija se i izravno prenosi u mozak koji će negativnom povratnom spregom, inhibicijom u području T-stanice sudjelovati u modulaciji osjetnih signala.

Zakočenje osjeta posreduje aktivacija serotoninergičnog, a vjerojatno i drugih silaznih puteva (serotonin je jaka algogena tvar na periferiji, a inhibitor prijenosa boli u središnji živčani sustav). U posebnim stanjima, u strahu, ali i određenoj motiviranoj akciji, silazni put može usporiti ili ubrzati prijenos informacija. Poznato je da je bol intenzivnija u strahu što se objašnjava povećanom aktivnošću u limbičkom sustavu. Ta se aktivnost prenosi putem retikularne formacije i baze mozga i usporava funkciju silaznog sklopa, što znači da se kontrola ulaska informacije s periferije također smanji. Sličan primjer može se navesti za ranjenog čovjeka. Ozljeda može potpuno u negativnom smislu promijeniti njegov dotadašnji način života: javi se strah, odbijanje i depresija. Sve je to praćeno i smanjenom tolerancijom za bol. Kada ozljeda međutim nema posljedica, automatski se povećava tolerancija za bol.

Primjeri otežanog ili potpunog zatvaranja ulaska informacije vide se pri težim sportskim povredama, osobito nogometu. Jaka motiviranost uz jako usmjerenu pažnju u borilištu, s visokim stupnjem fizičkog i emocionalnog angažiranja, uključuje više centre koji koče prolaz podražaja, tako da se bol ne osjeća sve dok te okolnosti traju. Vjerojatno se sličan mehanizam uključuje i u vezi sa stavom liječnika, sestara i drugog osoblja prema ozlijeđenom: dobar ili loš stav ima bitnu ulogu u povećanju ili smanjenju tolerancije na bol. Vjeruje se da pored sustava kontrole ulaska informacija koji je smješten u stražnjim rogovima kičmene moždine postoje isti ili slični centri na višim moždanim nivoima.

## ZAKLJUČAK

Novije spoznaje patogeneze boli su još jedan prilog u pokušaju objašnjenja ovog vrlo suptilnog i vrlo kompleksnog biološkog fenomena. Osje-

ti boli su često praćeni nizom psihičkih, somatskih i vegetativnih reakcija. U bolnim stanjima se mijenja hemodinamika i disanje. Bol je često praćena strepnjom, tjeskobom, plačem, mučninom, povraćanjem, razdražljivošću i td. Dugotrajno odašiljanje bolnih signala u kroničnim bolestima dovodi do promjena ponašanja ličnosti, promjena reaktivnosti organizma, mijenjanja socijalnih odnosa, gubitka motivacije, teških depresivnih sindroma sve do gubitka volje za životom.

### Literatura

1. BOND, M. h.: Pain its nature, analysis and treatment, Churchill Livingston, London, New York, 1979.
2. BONICA, J. J.: Pain, Triangle, Sandoz Journal of Medical Science, 20:1.
3. GAYTON, A. C.: Udžbenik medicinske fiziologije, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1983.
4. GOODMAN, C. E. Pathophysiology of Pain, 1983. Arch. Intern. Med. 143:527 1983.
5. KEROS, P., BOŽIČEVIĆ, D. i sur.: Sustav provođenja boli. Okrugli stol o bolu. Reumatološki dani, Zadar, 1982.
6. KUROMA, R. i sur.: Neuroanatomical study of the spinothalamic tract in man, monkey and cat. 1984. Jour of Internati Associ for the study of pain. Supplement 2.
7. MELZACK, R., WALL, P. D.: Pain Mechanisms. A New Theory Science 150: 971. 1965.
8. NEDVIDEK, B.: Veterbrogeni bol. Okrugli stol o bolu. Reumatološki dani, Zadar. 1982.
9. PARKER, E., MAHAN, D. D. S.: Pathophysiology of facial and oral Pain, Current therapy in dentistry Sant Louis, 1974.
10. PECILE, A.: Calcitonin and Pain Relief. Triangle Sandoz Journal of Medical Science, 22:2/3. 1983.
11. PERNOW, B.: Substance P, Pharmacological Reviews 35:117, 1983.
12. PEZEROVIĆ, DŽ.: Prilog razjašnjavanju patofiziološke podloge boli ispoljen na stomatološkom području. Acta stom. croat. 9:152, 1975
13. RADWAN, A. M.: Acupuncture and pain. Journal of International Association for the study of pain. Supplement 2. 1984.
14. RAIKIĆ, LJ.: Fiziologija bola. Okrugli stol o bolu. Reumatološki dani, Zadar, 1982.
15. RELJA, M. i LACKOVIĆ, Z.: Neurotransmiteri, lijekovi te živčane i duševne bolesti. Lij. vjes. 101, 609.
16. ROSEN, M.: Pain, new perspectives in measurement and management, Churchill Livingston, Edinburg, London, New York, 1977.
17. TERENIUS, L.: 1981. Triangle, Sandoz Journal of Medical Science, 20:19.
18. ZIMMERMANN, M.: Physiological Mechanisms of Pain and Pain Therapy, Triangle, 1981. Sandoz Journal of Medical Science, 20:7.

### Summary

New aspects of pain origin and the concept of gate control theory.

New aspects of pain origin with special regard upon the new pain theory gate control theory are presented.

**Key words:** pain, gate control theory