

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica "Dubrava" ♦ Avenija G. Šuška 6 ♦ 10000 Zagreb

PATOFIZIOLOGIJA KRONIČNE BOLI

THE PATHOPHYSIOLOGY OF CHRONIC PAIN

Jadranka Morović-Vergles

Sažetak

Bol je prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (IASP) definirana kao neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja. Bolni osjeti nastaju putem nocicepcijskog sustava koji pri opasnosti od oštećenja ili postojećim oštećenjima tkiva stvara bolne podražaje te ih provodi u središnji živčani sustav. U osnovi, bol možemo podijeliti

u dva razreda: prilagođenu (adaptivnu) i neprilagođenu (maladaptivnu). Prilagođena bol pridonosi preživljenju jer štiti organizam od ozljede. Neprilagođena bol, naprotiv, je izražaj patološkog stanja živčanog sustava. Kronična bol definirana je kao bol koja traje dulje od 6 mjeseci. Nije samo rezultat produljene osjetljivosti nociceptivnih neurona već također i utjecaja socijalnih i psiholoških čimbenika.

Ključne riječi

bol, kronična bol, nociceptori, biopsihosocijalni pristup

Summary

The International Association for the Study of Pain (IASP) describes pain as "an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage". Pain is the sensation that usually arises when noxious stimulus causes real or potential damage to bodily tissue. The neural encoding and further processing elicited by such stimuli is called nociception. Pain can be essentially divided

into two categories: adaptive and maladaptive. Adaptive pain contributes to survival by protecting organism from injury. Contrary, maladaptive pain is an expression of the pathologic operation of nervous system. Chronic pain in humans has been arbitrarily defined as pain lasting for more than 6 months. It is not only results from prolonged sensitization of nociceptive neurons but also from influence of social and psychological factors.

Key words

pain, chronic pain, nociceptors, biopsychosocial approach

Bol je prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (IASP) definirana kao neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja (1-3). Ovakva definicija boli prihvaćena je i od Svjetske zdravstvene organizacije.

Bol ima svoju tjelesnu, psihičku, socijalnu i duševnu komponentu. Osjet boli praktično je jednak u ljudi svih rasa, ali podrijetlo, a i etnička skupina kojoj čovjek pripada imaju važan utjecaj na ponašanje u boli. Bol može biti različite jakosti, kvalitete i trajanja. U osnovi, bol možemo podijeliti u dva razreda: prilagođenu (adaptivnu) i neprilagođenu (maladaptivnu). Prilagođena bol pridonosi preživljenju, jer štiti organizam od ozljede ili potpomaže ozdravljenju odnosno cijelje-

nju kad se ozljeda dogodi. Neprilagođena bol, naprotiv, je izražaj patološkog stanja živčanog sustava, ta je bol kao bolest.

Prema mehanizmu nastanka bol se dijeli na nociceptivnu, neuropatsku i neuroplastičnu (4). Nociceptivna bol uzrokovana je podraživanjem nociceptora, perifernih receptora (prihvatača) za bol, koji reagiraju na podražaje koji dovode do oštećenja tkiva. Neuropatska bol javlja se pri ozljedi živca tj. uzrokovana je primarnom lezijom ili disfunkcijom živčanog sustava. Za pojavu neuropatske boli, dakle, nije nužno oštećenje tkiva, već se može pojaviti i bez perifernog štetnog podražaja, kao izraz patoloških promjena u strukturama (ionski kanali, receptori) koje su odgovorne za prijenos i obradu informacije o boli. Prema mehanizmu nastanka razlikujemo

tri skupine neuropatske boli: deaferencijacijska bol, periferna neuropatska bol i bol koja podražava simpatičku aktivnost (2,3). Neuroplastična bol (još nazvana i upalna bol) udružena je s promijenjenom podražljivosti nociceptivnih putova i javlja se u odgovoru na posrednike (medijatore) koji se oslobađaju iz upaljenog ili oštećenog tkiva. Rasprave o tomu gdje uključiti četvrtu vrstu boli, funkcijsku bol, koja se javlja u nekim medicinski nedovoljno objašnjenim poremećajima kao fibromijalgiji, sindromu iritabilnog kolona ili tenzijskoj glavobolji su u tijeku. U svim ovim poremećajima očita je minimalna patologija na periferiji i smatra se da su simptomi odraz poremećenog nociceptivnog puta na višim centralnim razinama (4).

Bol u trajnim mišićno-koštanim bolestima najčešće je neuroplastična. Naime, pri mišićno-koštanim ozljedama ili bolestima oslobađaju se brojne tvari čija djelovanja uključuju i poticanje osjeta boli. Tvari koje pobuđuju osjet boli ili snizuju prag podražaja nociceptora nazivamo algogenim tvarima. Primjerice, povišenje koncentracije K^+ (pri tkivnim oštećenjima) ili H^+ (pri ishemiji, kad u anaerobnom metabolizmu nastaje mliječna kiselina) u mikrookolišu nociceptora pobuđuje osjet boli. Biogeni amini (histamin i serotonin) i bradikinin podražuju nociceptore ali i snižavaju njihov prag tako da pojačavaju djelovanje drugih podražaja. Prostaglandini pojačavaju algogene učinke histamina i bradikinina (2). Nadalje, posrednici upalnih reakcija uzrokuju vazodilataciju i povećavaju propusnost kapilara sa sljedećim nastankom edema koji pak, mehaničkim podražajem nociceptora izaziva bol (2,4).

Bol je jedan od signala ugroženosti jedinke. Specijalizirani (nociceptivni) put je odgovoran za početni odgovor na akutno ili potencijalno oštećenje tkiva. Dakle, bolni osjet nastaje putem nocicepcijskog sustava koji se aktivira u slučaju prijetjećeg ili stvarnog oštećenja tjelesnih struktura i svojim aferencijama provodi bolne podražaje prema središnjem živčanom sustavu (SZS). Nociceptori su prihvatači (receptori) za bol. Istraživanja nisu omogućila jasno prepoznavanje receptora namijenjenih isključivo primanju bolnih podražaja, uz iznimku tzv. algofornih receptora u zubnoj srži. Razlog je tomu što i intenzivno podraživanje uvjetno nespecifičnih receptora može prouzročiti bolni osjet te je stoga određivanje nociceptora samo funkcijske naravi. Većina istraživača suglasna je da su posrijedi živčani završeci. Dvije su vrste živčanih završetaka odnosno živčanih vlakana: mijelinizirana A delta vlakna i nemijelinizirana C vlakna. Mijelinizirana vlakna se slobodno razgranjuju poput drveta, a nemijelinizirana oblikuju neučahurene klupčaste tvorbe. Široko su rasprostranjena u koži, potkožnom tkivu, pokosnici, zglobnim čahurama, sinoviji, mišićnim ovojnicama, tetivama, fascijama, čahurama organa, senzornim opnama i unutrašnjim or-

ganima (1,2,4). Rezultati nedavnih istraživanja kojima su otkrivena senzorna vlakna u svim dijelovima kosti, uključujući koštanu srž i mineralni dio kosti, promijenila su klasičnu spoznaju da samo periostalni dio kosti obiluje živčanim završecima i važna su za razumjevanje simptoma pri prijelomu kosti, pri tumorima kostiju i stanjima kao što je osteoartritis gdje su uočene promjene u subhondralnom dijelu kosti (5).

Nociceptora ipak nema u svim tjelesnim područjima, primjerice u parenhimnim organima, pa kada se bolni podražaji u njima pojave, bol se očituje u udaljenome mjestu (primjerice, u Headovim hiperalgijским područjima).

Zbivanja od pojave podražaja do nastanka živčanih impulsa još nisu potpuno istražena, ali je uvriježeno podijeliti ih u tri stadija: mehanokemijski dio prima i oblikuje podražaj, transduktor primljenu energiju pretvara u električnu, a provodni dio električni impuls predaje aksonu. Prihvatačke značajke nociceptora određene su njihovom ekspresijom prijenosnih ionskih kanalnih receptora. Najvećim dijelom su neselektivni, kationski ili Na^+ kanali koji se otvaraju kemijskim ligandima, s toplinom i mehaničkim pritiskom (2,4,6). Aktivacijom dolazi do utoka Na^+ i Ca^{++} što uzrokuje depolarizaciju membrane. Nadalje, ovo može voditi aktivaciji naponom reguliranih Na^+ kanala kojim započinje prolom akcijskih potencijala koji ogleda intenzitet i trajanje štetnog podražaja (nokse) (4,6). Poznato je da unutar zgloba i pod normalnim uvjetima visok postotak nociceptora ne odgovara na mehaničke ili toplinske podražaje ni u fiziološkim niti škodljivim uvjetima. Ovi nociceptori su stoga nazvani "spavajućim" ili "tihim", a aktivni postaju samo u patološkim stanjima koja su udružena s, primjerice, sinovitisom (7).

Nociceptivni put, kao što je to slučaj u svim živim tkivima, ne postoji izolirano već je pod utjecajem brojnih čimbenika, unutrašnjih i vanjskih. Već spomenjani PG, kao primjerice PGE2 djeluju snižavajući prag podražljivosti brojnih receptora, uključujući toplinski osjetljive receptorske kanale i naponom regulirane Na^+ kanale. Mehanizam djelovanja uključuje receptorom potaknutu aktivaciju adenil ciklaze, sa sljedećim povećanjem razine cAMP i rezultira aktivacijom protein kinaze A (PKA). Povećanje unutarstanične razine kalcija aktivira protein kinazu C (PKC). Obje kinaze fosforiliraju daljnje ciljane receptore i ionske kanale (6). Funkcijska posljedica povećanja osjetljivosti receptora je da nociceptori postanu spontano aktivni ili, što je češće, budu aktivirani s puno nižim intenzitetom podražaja nego prije. Drugi posrednici, kao primjerice endogeni opiodi i kanabinoidi, djeluju na periferiji snižavajući nociceptorsku aktivnost. Fosforilacija i drugi post-translacijski učinci na postojeće receptore i ionske kanale važni su u akutnim prilikama, dok u poremećajima povezanim s perzistentnim bolestima transkripcijska regulaci-

ja s povećanjem broja receptora i ionskih kanala na genomskoj razini postaje mnogo značajnija. Na ovaj način trajna upala ili ozljeda povezana je s "fenotipskim prekapčanjem" i promjenama receptorskog profila te funkcijskog izražaja stanice (4). Također, povećano je i stvaranje neuropeptida tvari P te peptida povezanim s kalcitoninskim genom koji sudjeluju u modifikaciji središnje živčane podražljivosti i periferne neurogene upale. Konačno dolazi i do indukcije novih receptora, kao TNF receptora, što može protumačiti antinociceptivni učinak (potiskivanje boli) anti-TNF lijekova u reumatskom artritisu i drugim artropatijama (8).

Vlakna za bol ulaze u kralježničnu moždinu putem spinalnih ganglija i stražnjih korjenova spinalnih živaca i završavaju u sinapsama dorzalne sive tvari. Postsinaptička vlakna velikim se dijelom križaju i tvore uzlazne putove (koji provode osjet boli i temperature) koji završavaju u talamusu, retikularnoj tvari produžene moždine i malog mozga te cervikalnim jezgrama. Iz talamičkih jezgara, nocicepcijski impulsi putem talamokortikalnih sveza završavaju u somatosenzornoj kori tjemnog reznja (2,3). Međuodnos talamusa s kortikalnim asocijacijskim dijelovima tjemnog reznja pridodaju spoznaji boli i prijašnja bolna iskustva (iskustvena percepcija). Preko veza s hipotalamusom i limbičkim sustavom bolni podražaji pokreću stresni odgovor, a veze s retikularnom tvari potiču budnost. Osnovni neurotransmiter za nociceptivne neurone u kralježničnoj moždini je ekscitatorna aminokiselina glutamat. Pod bazalnim uvjetima glutamat aktivira alfa-amino-5-hidroksi-3-metil-4-isoksazol propionski kiselinski (AMPA) receptor na drugom neuronu i služi kao medijator za prijenos boli. Ovaj ionsko kanalni receptor je selektivan uglavnom za natrij, s aktivacijom dolazi do ulaska natrija i sljedstvenog otonca aksonskog potencijala.

Modulacija prijenosa boli kroz kralježničnu moždinu pod utjecajem je i kontrolom i lokalnog i silaznih (descendentnih) sustava. Silazni inhibicijski sustav boli posebice je važan u prilagodbi prijenosa bolnih impulsa. Iz periakveduktne sive tvari srednjeg mozga polaze serotoninergična vlakna koja završavaju na stanicama stražnjih rogova kralježnične moždine (2,3). Vjerojatno oslobađanje beta-endorfina, jednog od brojnih inhibicijskih neurotransmitera, potiče aktivnost silaznog inhibicijskog sustava boli. Adrenergični silazni inhibicijski put polazi iz lokus ceruleus a analgetički učinak ostvaruje se putem alfa 2-receptora, dok serotonin preko različitih 5-HT (5-hidroksitriptamin) receptora može djelovati ili inhibirajući ili pojačavajući perzistirajuću bol. Brojni čimbenici, primjerice, stres, strah, depresija, tjeskoba mogu djelovati na aktivnost silaznih mehanizama inhibicije boli.

Lokalni ili segmentalni mehanizmi uključuju širok raspon stanica koje odgovaraju i na nociceptivna i ne-

nociceptivna vlakna iz relativno velikog područja. Štetni podražaji koji dolaze u središnji živčani sustav su ekscitatorni, dok podražaji iz okolnih regija koji nisu štetni su inhibitorni, čime se mogu objasniti analgetski učinci akupunkture i transkutane živčane stimulacije.

Receptori za opioide, kanabinoide, gama-amino-maslačnu kiselinu (GABA) i različiti kalcijски kanali prisutni su na presinaptičkim završetcima primarnih nociceptora i služe modulaciji otpuštanja glutamata. Postsinaptička modulacija također se ostvaruje putem kalijevih i kloridnih kanala, koji odgovaraju na opioide i GABA i stvaraju hiperpolarizacijski inhibicijski potencijal.

Akutna tkivna ozljeda rezultira u povećanoj učestalosti i trajanju aksonskog potencijala koji dolazi u kralježničnu moždinu. Otonac je oslobađanju različitih neuromodulatora, uključujući i tvar P iz središnjeg nociceptivnog terminala s učinkom funkcijskog nemaskiranja receptora za glutamat na drugom neuronu. Taj N-metil-D-aspartat (NMDA) receptor ne sudjeluje u odgovorima na akutni podražaj, ali je uključen u stanjima trajne neoplastične i neuropatske boli (9). Taj receptor je kalcijски kanal i rezultat njegove aktivacije je ulaz kalcija i aktivacija kinaza ovisnih o kalciju uključujući i PKC. Kao i na periferiji ove kinaze fosforiliraju receptore na membrani kao i kalcijске kanale, što rezultira promjenom stanične aktivnosti.

U trajnim bolnim stanjima očite su promjene genske regulacije u drugom neuronu. Nedavna istraživanja upućuju na važnost glija stanica kao snažnog modulatora nociceptivne aktivnosti na nivou kralježnične moždine (10). Aktivirane glija stanice stvaraju citokine, primjerice IL-1 i IL-6, koji potom stimuliraju oslobađanje medijatora: dušičnog oksida i čimbenike rasta. Nadalje, zapažena je ekspresija ciklooksigenaze-2 u neuronskom i ne-neuronskom tkivu usporedo s povećanjem PG, posebice PGE2 u cerebrospinalnom likvoru.

Funkcijski, čini se da postoje dva sistema u mozgu, svaki odgovoran za različite vidove primanja boli. Lateralni bolni sistem (uključuje lateralnu talamičku jezgru i somatosenzornu koru) koji djeluje brzo i neuroni su raspoređeni prema somatotopičnom obrascu. Smatra se da je prvenstveno odgovoran za senzornodiskriminativni vid boli, uključujući lokalizaciju i identifikaciju štetnog podražaja. Medijalni bolni sustav (uključuje medijalne talamičke jezgre, prednji cingulum i dorzolateralni prefrontalni korteks i vjerojatno, strukture važne za procesiranje straha, kao što su amigdala) je sporiji i nije somatotopan. Deaferencija prednjeg cinguluma ne poništava kroničnu bol ali smanjuje njezin neugodu.

Sažimajući sve eksperimentalne podatke i nemogućnost da se ijednim kortikalnim oštećenjem ukloni bol dolazi se do zaključka da ne postoji jedan ili "ultimativni" bolni centar. Kao i vid, čini se da se i osjećaj boli procesira u paralelnim mrežama ili matricama

Tablica. **Mehanizmi kronične boli**
Table. **The mechanisms of chronic pain**

Mehanizam	Primjer
Trajna aktivacija nociceptora	Nenormalno mehaničko stanje tkiva
Trajna periferna osjetljivost	Kronična upala ili oštećenje aksona
Trajna ektopijska izbijanja u nociceptorima	Lezija vlakna ili ganglija stražnjih korjenova
Trajna centralna osjetljivost	Nastaje zbog trajne periferne osjetljivosti, perifernog ektopijskog izbijanja ili dugotrajnih promjena neurona
Povećano silazno promicanje	Sekundarna hiperalgezija tijekom upale
Gubitak inhibicije bilo segmentalne ili silazne	Redukcija funkcije loklanih GABAergičnih i glicinergičnih neurona
Strukturne promjene neurona i sinaptičkih veza	Stvaranje simpatičkih vlakana spinalnih ganglija

koje su raspoređene u kortikalnim i subkortikalnim strukturama.

Kronična bol definirana je kao bol koja traje duže od 6 mjeseci (11). Patofiziološki mehanizmi koji se javljaju u prolongiranom akutnom, klinički bitnom, bolnom stanju mogu također djelovati i u kroničnoj boli, a navedeni su u tablici. U kroničnoj boli, mogu se javiti i drugi mehanizmi koji se ne javljaju u produljenim akutnim stanjima. Kronična bol može biti rezultat trajnog patološkog stanja koje aktivira nociceptivni sustav, kao primjerice u reumatoidnom artritisu, koji je per se kroničan. Teoretski je, također moguće da patološko stanje na periferiji iščezava, ali da promjene inducirane u aferentnim putevima i strukturama SZS traju. Nadalje, brojni psihološki i socijalni čimbenici utječu na trajanje boli (3). U posljednjih desetak godina veliki pomak je učinjen u spoznaji o kroničnoj boli: od tradicionalnog pristupa kroničnoj boli (u kojem se kronična bol razma-

trala kao mehanički problem ili pak, izražaj psihogenih problema koji su joj u podlozi) prema više dinamičkom znanstvenom pristupu kroničnoj boli. Biopsihosocijalni pristup kroničnoj boli s pridruženim ponašanjem u kroničnoj boli smatra se rezultatom normalnog psihološkog procesa: normalni proces koji je prilagođen u akutnoj boli, ali disfunkcijski u nenormalnom stanju kronične boli. Bolesnici mogu zatim ući u začarano kolo psihičkih, emocionalnih, spoznajnih (kognitivnih) problema kao i problema ponašanja (3). Međutim još uvijek se relativno malo zna o specifičnim biobihevijoralnim mehanizmima koji vode kroničnoj boli. Daljnja istraživanja i saznanja bit će od pomoći i u boljem i učinkovitijem liječenju bolesnika.

Rad je nastao iz projekta "Patogeneza sustavnih poremećaja u reumatoidnom artritisu" br. 198-1081874-0183 odobrenom od Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa Republike Hrvatske.

Literatura

1. Keros P. i sur. Nastanak bolnih osjeta. U: Međić-Šarić M. *Bol i suzbijanje boli*. Zagreb. 2002.
2. Gamulin S. i sur. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada. 2005.
3. Breivik H, Shipley M. *Pain best practice & research compendium*. Oxford: Elsevier. 2007.
4. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism - specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;16:441-451.
5. Mach DB, Rogers SD, Sabino MC. i dr. Origins of skeletal pain: Sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 2002;113:155-166.
6. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Ann Rev Physiol* 1999;61:835-856.
7. Schaible H-G, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993;55:5-54.
8. Inglis JJ, Nissim A, Lees DM. i dr. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R807-R816.
9. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesthes* 2001;87:1-9.
10. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:973-985.
11. Allan L, Zenz M. Chronic Pain: A Review. *Excerpta Medica Medical Communications*, Almere. 1999.