

Bol kod multiple skleroze

Ivan Bielen

Klinika za neurologiju Kliničke bolnice „Sveti Duh“
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb
e-pošta: ibielen@kbsd.hr

Pregledni članak
UDK 616.89-053.9:612.884
Prispjelo: 10. rujna 2012.

U pacijenata s multiplom sklerozom bol je jedan od simptoma koji vrlo negativno utječu na kvalitetu života. Procjenjuje se da otprilike polovina bolesnika imaju neku vrstu boli. Međutim, čini se da unatoč tome u zbrinjavanju bolesnika s multiplom sklerozom dijagnostika i liječenje boli nemaju još uvijek mjesto koje po svojoj važnosti zaslužuju. Prema patofiziologiji nastanka, bol se može podijeliti na neuropatsku, nociceptivnu i disfunkcionalnu. Svaka od tih podvrsta ima distinktivne kliničke karakteristike, te je vrlo važno ispravno dijagnosticirati tip boli i primijeniti odgovarajuće liječenje. Dok se kod neuropatske boli kao sredstvo prvoga izbora preporučuju pregabalin, gabapentin i triciklički antidepresivi, kod nociceptivne i disfunkcionalne boli primjenjuje se medikamentna politerapija u kombinaciji s različitim psihosocijalnim intervencijama.

Ključne riječi: Multipla skleroza; Bol – klasifikacija; Neuropatska bol; Kronična bol

Prema definiciji Međunarodne asocijacije za istraživanje boli, bol je neugodno senzoričko i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili se na takav način opisuje (1). Bol je vrlo često simptom koji najviše utječe na kvalitetu života oboljelih od multiple skleroze (MS). Ta je bol često neuropatska i vrlo se teško može liječiti. Unatoč velikim problemima koje zbog boli imaju bolesnici s multiplom sklerozom, čini se kako su njezina dijagnostika i terapija još uvijek ponekad zapostavljene u odnosu na važnost za bolesnika. Međutim, dr. Ivo Glavan koji je svojedobno bio primarijus Neurološkoga odjeljenja Zakladne bolnice u Zagrebu, u svojoj knjizi „Dijagnostika živčanih bolesti“ iz 1937. godine cijelo jedno kraće poglavlje posvetio je pitanjima boli kod bolesnika s multiplom sklerozom. Takav oblik MS-a nazvao je *Sclerosis multiplex dolorosa* i u navedenom je odjeljku opisao karakteristike boli koje upućuju na neuropatsko podrijetlo (2).

Prema jednoj od mogućih suvremenih klasifikacija boli, bol se može podijeliti na neuropatsku, nociceptivnu i disfunkcionalnu (3). Ta podjela i njezina primjena kod MS-a prikazana je na Slici 1. Kao što se može vidjeti, neuropatski tip boli obuhvaća centralnu ili dizestetičku bol, te trigeminalnu neuralgiju i Lhermitteov znak. To su vrste boli koje se najčešće mogu očekivati kod bolesnika oboljelih od MS-a, no bolesnici mogu imati i druge tipove boli (nociceptivnu i disfunkcionalnu).

Učestalost boli kod MS-a može se očekivati u otprilike 50% slučajeva. Osterberg i suradnici su u svojem radu, koji se zasniva na analizi 364 bolesnika, opisali centralnu bol kod 23,6%, nociceptivnu bol kod 20,9% bolesnika, te trigeminalnu neuralgiju kod samo 4,9% oboljelih. Bol je zbog spasticiteta bila prisutna u otprilike 1% pacijenata (4). Treba navesti da u studiju nisu bili uključeni bolesnici koji su imali pridružene glavobolje.

Neuropatska bol

Prema definiciji, neuropatskom boli se smatra ona bol koja je izraz oštećenja perifernoga ili centralnog dijela somatosenzornoga sustava (5). Očituje se spontanom boli ili do pojave boli dovode podražaji koji sami po sebi nisu bolni (alodinija). Bol može biti paroksizmalna (npr. kod simptomatske trigeminalne neuralgije) ili može biti trajna. Takvu bol bolesnici najčešće opisuju kao žarenje, pečenje ili probadanje, a ponekad kao osjećaj neugodnog trnjenja (dizestezije). Da bi se takva bol mogla proglasiti neuropatskom, mora biti u zoni poremećenoga senzibiliteta koji se može dijagnosticirati klinički, a po potrebi i dodatnim neurofiziološkim testovima (EMNG, kvantitativno senzorno testiranje). Najčešće se bol javlja u nogama, jednoj ili obje, a rjeđe u rukama ili u području trupa. U rijetkim se slučajevima može javiti i prije drugih simptoma MS-a, a u 3,9% bolesnika opisano je da se javlja uz početak bolesti (4).

Neuropatska:	centralna (dizestetička)
	trigeminalna neurologija
	Lhermitteov znak
Neuropathic:	central (dysesthetic)
	trigeminal neuralgia
	Lhermitte's sign
Nociceptivna:	bol kod mišićnog spazma
	muskuloskeletna
Nociceptive:	pain attributed to muscular spasm
	musculoskeletal
Disfunkcionalna	neke vrste glavobolje
	sindrom kronične boli
Dysfunctional:	some types of headache
	chronic pain syndrome

SLIKA 1.
 Klasifikacija boli kod multiple skleroze. Adaptirano prema Loeseru (3)
 FIGURE 1
 Classification of pain in multiple sclerosis. Adapted from Loeser (3)

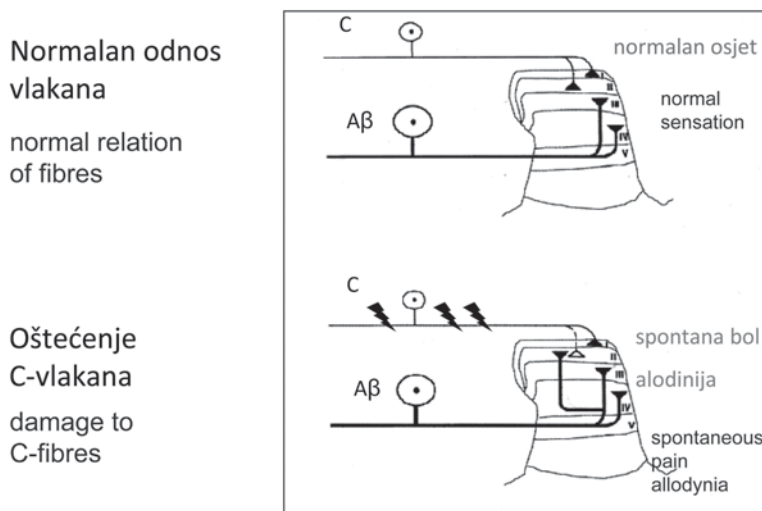
Patofiziologija centralne neuropatske boli kod MS-a nije u potpunosti poznata. Obično se radi o leziji spinotalamičkih putova ili njihovih talamokortikalnih projekcija. Smatra se kako u većini slučajeva dolazi do pojave centralne senzitivacije postsinaptičkih neurona zbog patološke reorganizacije potaknute deafferencijom. Takav model pojave centralne senzitivacije prikazan je na Slici 2.

U tom primjeru pokazuje se kako zbog oštećenja perifernih C vlakana dolazi do maladaptacijskih promjena u stražnjim rogovima leđne moždine. Prikazano je kako na djelomično denervirani 2. neuron nociceptivnog puta pristupaju mijelinizirana A beta vlakna koja inače provode taktilni senzibilitet, a u navedenom slučaju izazivaju pojavu akcijskih potencijala na 2. neuronu nociceptiv-

nog puta i stvaraju osjet boli. Čini se kako sličan patofiziološki mehanizam s pratećim maladaptacijskim restrukturiranjem na kortikalnoj razini postoji i kod nekih pacijenata koji osjećaju fantomsku bol nakon amputacije ekstremiteta (6). Neki eksperimenti su pomoću funkcionalne magnetske rezonancije (MR) pokazali da u kortikalnom području na suprotnoj strani od mjesta učinjene amputacije dolazi do patološkoga širenja projekcije somatosenzornih puteva.

Liječenje neuropatske boli kod MS-a je zahtjevno i za liječnika i za pacijenta. Standardni analgetici, u primjeni za druge tipove boli, kod neuropatske boli nisu uspješni. Prema smjernicama Europske federacije neuroloških društava iz 2010. godine za liječenje centralne

Patološka reorganizacija uzrokovana denervacijom Pathological reorganization caused by denervation



SLIKA 2.

Shematski prikaz maladaptacijske reorganizacije živčanog sustava na razini stražnjih rogova leđne moždine. Opis slike je u tekstu

FIGURE 2

Schematic representation of maladaptive reorganization of nervous system at the level of dorsal horns of spinal cord. Image description is to be found in the text

boli, kao sredstvo prvoga izbora, mogu se primijeniti gabapentin, pregabalin ili triciklički antidepresivi (7). To se odnosi i na neuropatsku bol kod MS-a, no postoji razina dokaza A da su kod MS-a za tu vrstu boli učinkoviti i lijekovi iz skupine kanabinoida. Ti lijekovi u Hrvatskoj nisu registrirani za upotrebu, dok su u nekim zemljama registrirani Sativex (oronazalni sprej) ili Marinol kapsule. Djelotvornost kanabinoida u suzbijanju boli uklapa se u suvremeni napredak razumijevanja funkcioniranja središnjega živčanog sustava. Sustav endogenih kanabinoida sve je više poznat i smatra se kako ima važnu ulogu u procesuiranju boli. Endogeni kanabinoidi djeluju kao retrogradni neurotransmiter, te u konačnici dovode do smanjenja otpuštanja neurotransmitera iz presinaptičkoga neurona (8).

Nociceptivna bol

Nociceptivna (muskuloskeletna) bol često se javlja kod bolesnika s MS-om. Do nastanka boli može doći zbog nepokretnosti bolesnika koja je rezultat motorne slabosti kombinirane s drugim neurološkim funkcionalnim poremećajima. Smanjena pokretljivost dovodi do sekundarnih mišićno-koštanih promjena, osobito na zglobovima koji imaju više ili manje izražene upalne promjene, a u konačnici mogu dovesti i do više ili manje izraženih kontraktura.

Poseban oblik mišićno-koštane boli kod MS-a jesu mišićni spazmi. Taj oblik boli ima posebnu patofiziologiju i može se liječiti sljedećim lijekovima: baklofen, diazepam ili dantrolen.

Kronična (disfunkcionalna) bol kod MS-a

Sindrom kronične boli poseban je nozološki entitet kojega karakterizira kronična bol (u trajanju duljem od tri do šest mjeseci) u koje nema jasno uočljive povezanosti između oštećenja koje je dovelo do boli, te intenziteta i trajanja boli koju osoba osjeća. U takvim slučajevima naglašen je nesrazmjer između uzroka i posljedičnoga osjećaja boli. Sindrom kronične boli javlja se vrlo često u općoj populaciji, a može se javiti i kod bolesnika s MS-om. Njezinome razvoju pridonosi niz psihosocijalnih faktora od kojih se mnogi mogu naći i kod oboljelih od MS-a, npr. depresivnost, anksioznost, frustracija zbog životnih ograničenja vezanih uz MS. Psihosocijalni faktori vrlo su važni za nastanak i održavanje sindroma kronične boli, ali ta se vrsta boli ne može poistovjetiti sa psihogenom boli. Prema suvremenoj literaturi, ta se vrsta boli može uklopiti pod zajednički patofiziološki mehanizam disfunkcionalne (ili funkcionalne) boli.

Kako bi se bolje razumjela patofiziologija kronične disfunkcionalne boli, treba imati na umu da bol može biti

izraz jednoga ili više patofizioloških mehanizama: 1. aktivacije nociceptora, 2. genetske predispozicije, 3. stečenih promjena živčanoga sustava, 4. psihosocijalnoga konteksta. Važnost aktivacije nociceptora kod fiziološke ili upalne boli nije potrebno opisivati. Međutim, genetske razlike u osjetljivosti na bol manje su poznate. Populacijska istraživanja su pokazala kako postoje pojedinci koji intenzivnije reagiraju na bol nego ostali, no to još uvijek ne znači da se radi o nasljednom obilježju. Međutim, neka su novija istraživanja jasno pokazala genetsku povezanost, npr. povećanu ekspresiju specifičnih genotipova COMT u osoba koje imaju pojačan odgovor na bolne podražaje (9). Na taj način su dobiveni neizravni dokazi koji pokazuju kako je različita osjetljivost na bol u populaciji barem djelomično uzrokovana genetskim faktorima.

Stanja kronične boli uzrokovana su i funkcijskim i strukturnim promjenama u živčanome sustavu koje dovode do centralne senzitivacije. Istraživanja u tom području pojačano se vode posljednjih desetak godina i svode se na maladaptacijske promjene živčanoga sustava (10-12). Do maladaptacijskih promjena živčanoga sustava dolazi na više razina: u perifernome živčanom sustavu, leđnoj moždini te u bazalnim i kortikalnim dijelovima mozga. Ona mogu biti izraz upalnih promjena na periferiji, ali i funkcijskih promjena ascendentnih nociceptivnih puteva. Najbolje su poznate promjene na razini spinalnih ganglija. U stanjima kronične boli različite etiologije dolazi do pojačane ili smanjene ekspresije različitih intracelularnih proteina (ionski kanali, receptori, neurotransmiteri i strukturni proteini). Promjene u proteinskoj ekspresiji mogu biti inducirane humoralno pomoću upalnih medijatora ili su izazvane ekscitativnim izbijanjima akcijskih potencijala koji su izazvani aktivacijom nociceptora na periferiji (13).

Uz navedena tri mehanizma koji pridonose pojavi kronične disfunkcionalne boli treba uzeti u obzir i psihosocijalni kontekst. Dok pozitivna očekivanja dovode do placebo učinka s rezultirajućim smanjenjem boli, negativna očekivanja proizvode nocebo učinak s rezultirajućim pojačanjem boli. Pokazalo se kako su kod placebo učinka najvažniji endogeni opiodi (14), endogeni antagonist im je kolecistokinin. Neka su novija istraživanja pokazala da je endogeni kolecistokinin važan u eksperimentalnoj indukciji nocebo učinka. U pokusu na zdravim dobrovoljcima sugerirano pojačanje boli bilo je moguće spriječiti proglumidom koji je antagonist kolecistokinina (15). Terapija kronične disfunkcionalne boli kompleksna je i teška; obično se primjenjuje medikamentna politerapija u kombinaciji s različitim psihosocijalnim intervencijama.

Zaključak

Bol kod MS-a može biti različitoga podrijetla: 1. neuropatska, 2. nociceptivna, 3. disfunkcionalna. Kako bi se primijenila odgovarajuća terapija, potrebno je na temelju kliničkoga pregleda procijeniti koji patofiziološki mehanizam najviše pridonosi pojavi boli, te na temelju toga primijeniti specifičnu terapiju.

LITERATURA

1. International Association for Study of Pain. IASP pain terminology. (pristupljeno: 9. rujna 2012.). Dostupno na URL: <http://www.iasp-pain.org/>.
2. Glavan I. Dijagnostika živčanih bolesti. Zagreb; 1937.
3. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137:473-7.
4. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain*. 2005;9:531-42.
5. Treede R, Jensen TS, Campbell J, i sur. *Neurology* 2008;70:1630-35.
6. Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:873-81.
7. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, i sur.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113-e88.
8. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol*. 2007;152:633-48.
9. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, i sur. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005;14:135-43.
10. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci*. 2009;32:611-8.
11. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32.
12. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15.
13. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140:441-51.
14. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effects. *J Neurosci*. 2005;25:10390-402.
15. Benedetti F, Amanzio M, Vighetti S, Asteggiano G. The biochemical and neuroendocrine bases of the hyperalgesic nocebo effect. *J Neurosci*. 2006;26:12014-22.

PAIN IN MULTIPLE SCLEROSIS

Ivan Bielen

University Clinic for Neurology, Sveti Duh University Hospital
Sveti Duh 64, 10000 Zagreb
e-mail: ibielen@kbsd.hr
tel. 01 37 12115 091 3712 083

Preview

ABSTRACT

Among persons with multiple sclerosis pain is one of symptoms greatly influencing their quality of life. It is estimated that around 50% of these patients experience some sort of pain. In spite of this, it seems that diagnosis and treatment of pain still has not found its appropriate place in dealing with this condition. According to its pathophysiology, pain in multiple sclerosis can be divided into neuropathic, nociceptive and dysfunctional. Each of these have distinctive clinical characteristics, and it is very important to correctly diagnose the type of pain and apply appropriate treatment. Whereas in neuropathic pain pregabalin, gabapentin and tricyclic antidepressants are recommended as first line medication, in patients with primarily nociceptive or dysfunctional pain, the treatment often consists of drug polytherapy combined with various psychosocial interventions.

Key words: Multiple sclerosis; Pain – classification; Neuropathic pain; Nociceptive pain, Chronic pain