

Bol u rani

Boris Kratofil

Klinička bolnica Osijek

Stručni rad

UDK 616-001.1:612.81

Prispjelo: prosinac, 2000.

Autor je ukratko prikazao fiziologijsku podlogu nastanka bolnih osjeta, kemijske posrednike neurotransmitere, algogene tvari, živčana vlakna te put boli do moždane kore. Nadalje, također ukratko, opisuje nastanak akcijskoga potencijala te mehanizam djelovanja lokalnih anestetika. Na kraju su spomenute raznolike mogućnosti isključivanja boli na nekoliko razina, te vrste regionalne anestezije koje bi se mogle primijeniti kod kirurškoga zbrinjavanja rane.

Cljučne riječi: bolni osjet

Nastanak bolnoga osjeta

Bolni osjeti nastaju putem nocicepcijskoga sustava koji nakon oštećenja stanica i tkiva stvara bolne podražaje, koje provodi u središnji živčani sustav (šs) sve do razine svijesti.

Bol nastaje podraživanjem osjetnih prihvatača nazvanih nociceptori. To su slobodni završeci živčanih vlakana, dakle lipoproteinske tvorbe koje svojom plazmatskom opnom reagiraju na promjene u okolici. Na taj način stvara se membranski potencijal koji kao akcijski potencijal u konačnici odgovara živčanom impulsu.

Nociceptori imaju tri dijela:

- mehanokemijski dio, koji prima i oblikuje podražaj,
- pretvorbeni dio (transduktor), gdje se primljena energija pretvara u električnu i
- provodni dio, što električni impuls predaje nocicepcijskom aksonu.

S obzirom da nociceptori selektivno primaju različite vrste podražaja, može se reći da imaju svojstvo polimodalnosti što znači da postoje mehanoreceptori, koji reagiraju na doticaj, pritisak, rastezanje, zatim kemoceptori, koji reagiraju uglavnom na djelovanje endogenih tvari u okolini, te termoreceptori reakcijom na toplo ili hladno.

Nociceptora najviše ima u koži, pokosnici, perihondriju, zglobnim čahurama i svezama, mišićnim i tetivnim ovojnicama, fascijama, čahurama organa, seroznim opnama (mozgovnica, porebrica, potrbušnica), stijenkama i adventicijama krvnih žila, sluznicama probavnoga i dišnoga sustava, mokraćnih i spolnih organa, očnim spojnica itd. Nema ih u parenhimu mnogih organa.

Prije se mislilo da se bolni stimulansi prepoznaju na temelju prekomjerne stimulacije receptora za razne modalitete. Danas se zna da je to krivo mišljenje. Kvalitet boli percipiran na stimulaciju nociceptora, izgleda da ovisi o mjestu stimulacije te vrsti vlakna koja prenosi osjet. Čak i na periferiji postoji razlika između oštre, neposredne boli (prva bol) koja se prenosi A delta-vlaknima, i produljene neugodne žareće boli koja se prenosi kroz manja nemijelizirana C-vlakna. Nociceptori posjeduju brojne različite receptore na svojim površinama koji moduliraju njihovu osjetljivost na stimulaciju. Oni uključuju GABA, opijate, bradikininske, serotonininske, histaminske i capsacainske receptore, ali raznolike uloge tih receptora slabo su karakterizirane. Najfascinantiji aspekt percepcije boli na periferiji je da normalno većina nociceptora miruje. Upala pobuđuje ovu ogromnu

populaciju receptora, čineći ih osjetljivijima na stimulaciju (hiperalgezija). Ova pojava može biti primarna (osjeća se na mjestu stimulacije, vezana uz senzitivaciju neurona koji inerviraju to područje) ili sekundarna (osjeća se na mjestu udaljenom od početne ozljede i vjerojatno je vezana uz određen receptor (NMDA-najveći glutamatski receptor).

Živčana vlakna

Prema morfologiji te brzini prevođenja podražaja, živčana vlakna podijeljena su na A, B i C skupinu; A-vlakna imaju još četiri podskupine: alfa, beta, gama i delta (slika 1.). Živčane impulse iz nociceptora kože, sluznice, vezivnoga tkiva i unutarnjih organa te zubne srži prenose u ŠS poglavito tanka mijelizirana A delta-vlakna te još tanja nemijelizirana C-vlakna, koja su mnogobrojnija, i u živcu ih ima do 80%.

Nadalje, A-vlakna su odgovorna i za prijenos motornih impulsa niskih frekvencija, B-vlakna su mijelizirana i odgovorna su za prijenos autonomnih preganglionarnih impulsa, dok su C-vlakna najtanja, najsporija, nemijelizirana i odgovorna su za prijenos bolnih poruka kodiranih pri najvišim fiziološkim frekvencijama. Neugodne stimulacije koje prenose C-vlakna mogu se suprimirati istovremenom stimulacijom A delta-vlakana (stimulacija visoke amplitude niske frekvencije npr. akupunkturom) ili impulsima koji prolaze kroz A beta-vlakna. Posljednji primjeri uključuju TENS (transkutanu električnu stimulaciju) i jednostavno trljanje kože, dobro poznato majkama, koje smanjuje percepciju boli.

Kemijski posrednici - neurotransmiteri

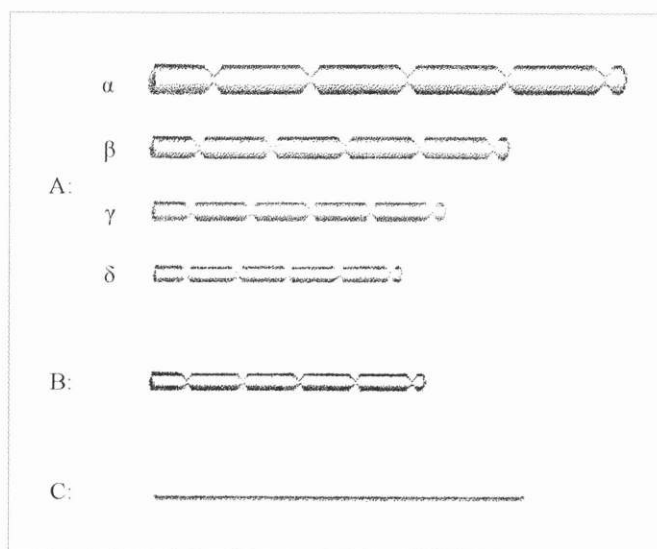
Živčane stanice imaju svojstvo provođenja živčanih impulsa ali i njihovoga prijenosa sa stanice na stanicu pomoću kemijskih posrednika - neurotransmitera. Presinaptički živčani završeci dovodnih živčanih stanica u sinaptičku pukotinu oslobađaju neurotransmitere koji na specifičnim receptorima opne postsinaptičkih neurona uzrokuju ionske i električne promjene.

Dakle, čitav niz neurotransmitera posreduje u prijenosu osjeta boli u kralješničkoj moždini i mozgu. Lista je prilično podugačka i svakodnevno se povećava. Neurotransmiteri se mogu podijeliti u nekoliko grupa:

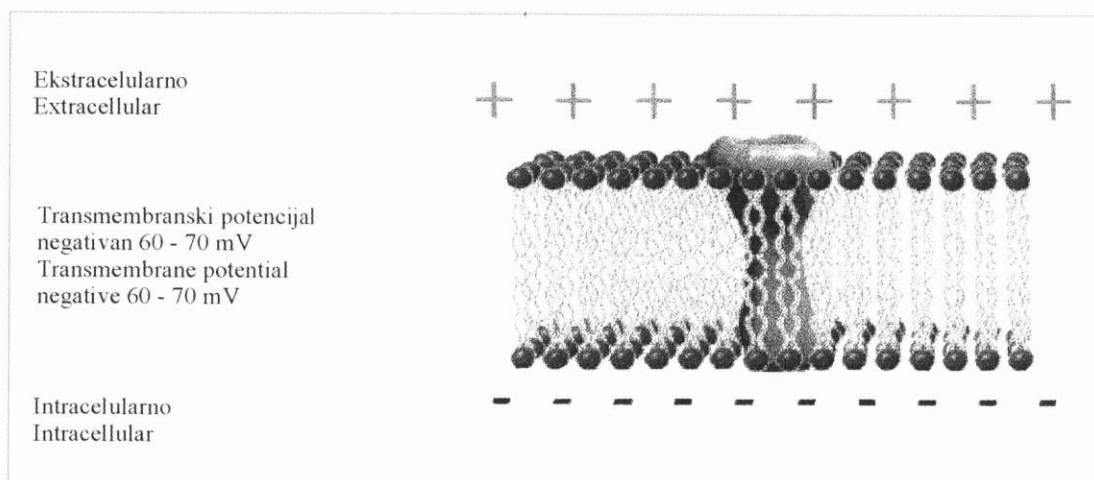
- Pobuđujući neurotransmiteri:

Važni su glutamat i tahikinin koji djeluju na različite neu-

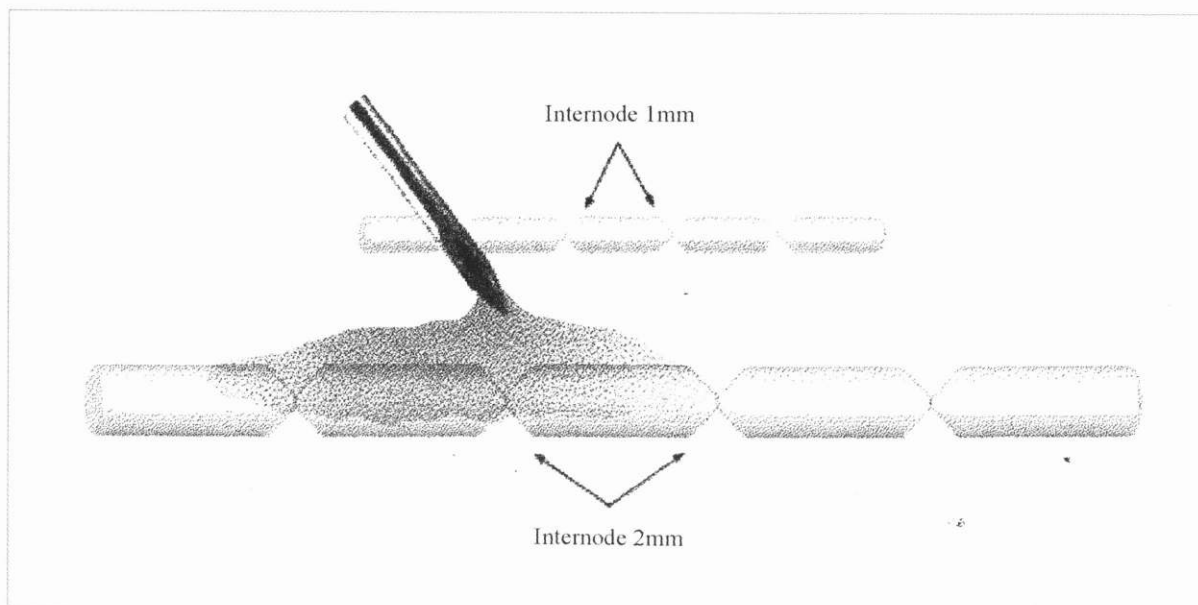
SLIKA 1.
 Vrste živčanih vlakana
FIGURE 1.
 The types of nerve fibres



SLIKA 2.
 Natrijski kanal unutar
 membrane živčanog
 vlakna
FIGURE 2.
 Sodium channel with-
 in the nerve fibre
 membrane



SLIKA 3.
 Ranvierova
 suženja
FIGURE 3.
 Ranvier's
 nodes



rokininske receptore uključujući supstancu P (P je za bol - pain), neurokinin A i neurokinin B. Druge supstance koje prenose bolne impulse aferentnim živcima u stražnje korijenove uključuju calcitonin gen-povezani peptid, vazoaktivni crijevni polipeptid, somatostatin i bombesin.

- Kočeći neurotransmiteri:
Postoji nekoliko kočećih (inhibitornih) neurotransmitera, no u SŽS izgleda da dominira GABA (gama aminomaslačna kiselina). Preko 40% inhibicije u SŽS sisavaca je GABAergičko.
- Neurotransmiteri uključeni u descendntnu regulaciju boli:
Ovdje su glavni alfa-2 stimulacijski učinci norepinefrina te serotonin. Opijati smanjuju bol stimulacijom "mi" i "delta" receptora na više mjesta.

Bol na staničnoj razini

Vjerojatno je najznačajnije otkriće na području boli bio gen c-fos. Stanični analog virusnoga onkogeno, taj prilično poseban gen i njegov stanični proizvod, protein zvan Fos izgleda da su bitni za duboke promjene u SŽS-u koje se javljaju kada čovjek osjeća bol. Ekspresija c-fos u SŽS-u izrazito dobro korelira s bolnom stimulacijom. Generički, Fos je jedan od inducibilnih transkripcijskih faktora (ITTs) koji kontroliraju ekspresiju gena u sisavaca.

Mi sada imamo molekularni marker za bol. Čak još bitnije, znamo, budući da je c-fos protoonkogen, što znači da može potaknuti velike intracelularne promjene uključujući stanično restrukturiranje i poliferaciju, da je gotovo sigurno uključen u dugoročne neurološke posljedice bolne stimulacije.

Algogene tvari

To su svi kemijski spojevi koji djelovanjem različitih utjecaja nastaju ili se oslobađaju u okolici nocicepcijskih neurona te u njima snižuju prag podražljivosti ili izravno uzrokuju akcijski potencijal. Te tvari redovito utječu i na mikrocirkulaciju i uzrokuju ili povećavaju nocicepciju, a najčešće potiču ili prate upalne promjene.

Algogene tvari su kemijski monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin). Iz oštećenih se stanica oslobađaju vodikovi, klorni i kalijevi ioni, acetilkolin i leukotrieni koji također imaju algogeni učinak. Upala pak potiče stvaranje E-prostaglandina koje sintetiziraju i nocicepcijski završeci.

Prirodni endogeni opiodi

To su kemijski posrednici koji se redovito nalaze u mozgu i kralješničkoj moždini, a manje u ostalim tkivima. Učinci su im slični opijatnima.

Spominju se tri skupine: endorfinska, enkefalinska i u novije vrijeme dinorfinska. Oni se vežu na specifične opijatne receptore - mi, delta i kapa. Mi-receptori vežu na sebe morfin, te koče nastanak bolnoga osjeta mijenjajući percepciju boli.

Ulaz bolnih impulsa u SŽS

Dugo se mislilo da većina vlakana za bol ulazi kroz stražnje (senzorne) korjenove kralješničke moždine i zatim stvaraju sinapse u stražnjim rogovima sive tvari kralješničke moždine, odakle put vodi ispred središnjeg kanala na drugu stranu da bi spinotalamičkim putem došao u talamus, odnosno, mozak.

Danas se zna da oko 40% osjetnih vlakana ulazi kroz prednje korjenove kralješničke moždine.

S puno je entuzijazma prvi puta opisana "gate control" teorija. Premda je taj mehanizam danas dobro dokumentiran i ima određenu kliničku primjenu, sada je jasno da predstavlja pojednostavljenje. Temeljna je ideja da se nadolazeće stimulacije mogu isključiti s drugim stimulacijama jer mnoge živčane stanice u stražnjim rogovima međusobno komuniciraju.

Jednako su važna, kao i ascendentni putovi, vlakna koja se spuštaju iz moždanoga stabla u kralješničku moždinu da moduliraju nadolazeće signale. Istaknuti neurotransmiteri koji su odgovorni za taj anti-nocicepcijski efekt su norepinefrin i serotonin. Ti putovi imaju malo ili gotovo ništa opioidnih receptora tako da npr. morfin na te putove ne bi imao učinka.

Lokalni anestetici

To su lijekovi koji injicirani u neposrednu blizinu živaca ili živčanoga snopa izazivaju prolaznu neosjetljivost u dijelu tijela koji je inerviran tim živcem. Molekulska podloga živčanoga bloka je interreakcija lokalnoga anestetika s natrijskim kanalima smještenim unutar membrana živčanih vlakana, (slika 2). Rezultat toga je inaktivacija natrijskih kanala, odnosno prekid utoka natrija u unutrašnjost živčanoga vlakna s posljedičnim prigušenjem vala depolarizacije.

Funkcijska blokada

Mogućnost pretežite blokade nociceptivnih stimulusa, dok su neki senzori i motorni implusi očuvani, naziva se funkcijska blokada. Ti fenomeni rezultat su povećane refrakternosti inducirane lokalnim anestetikom, onemogućavajući transmisiju visokofrekventnih (npr. nociceptivnih) impulsa. Impulsi niske frekvencije (npr. motorni) relativno su neometani malim porastom refrakternosti živaca. U praksi se to postiže injiciranjem velikih volumena otopine anestetika niske koncentracije duž dugačkoga segmenta živca.

Minimalna koncentracija bloka

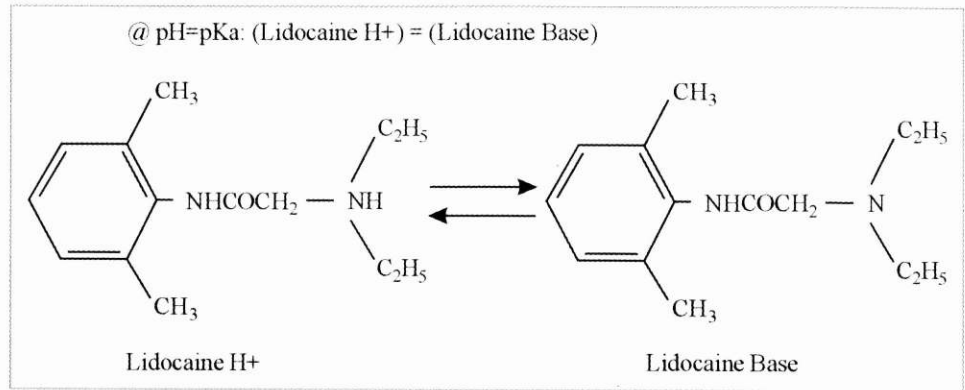
Koncept minimalne koncentracije bloka uspostavlja redosljed po potenciji unutar različitih anestetika, a odnosi se na minimalnu koncentraciju koja blokira akcijski potencijal intaktnoga živca u razdoblju od 6 do 24 sata.

Kritična duljina bloka (CL)

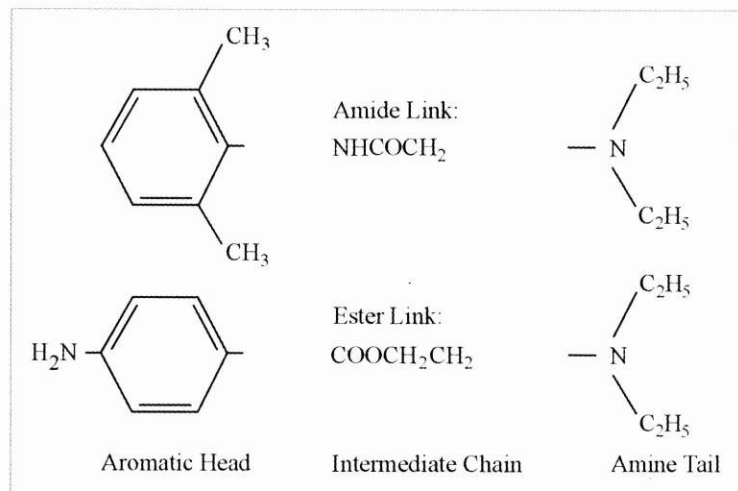
Kritična duljina bloka opisuje minimalnu duljinu pojedinačnoga živca izloženu datoj koncentraciji anestetika kod koje je blokirano 50% impulsa. CL je ovisna o refrakternosti živca i frekvenciji prijenosa impulsa. Studije CL pokazuju da udvostručenje duljine živca izloženog anestetiku daju blok sličan, glede kvalitete, četverostrukom povećanju koncentracije anestetika. To govori da je kvaliteta bloka poboljšana znatno više povećanjem volumena anestetika nego povećanom koncentracijom.

Ako je aksoplazmatska koncentracija lokalnoga anestetika dovoljna da isključi gotovo svu vodljivost natrijskim kanalima, tada samo tri Ranvierova suženja trebaju biti izložena lokalnom anestetiku da se blokira transmisija akcijskih potencijala. Kod velikih vlakana ta udaljenost može predstavljati i do 6 mm. Postizanje tih idealnih uvjeta pod kliničkim okolnostima vrlo je nepredvidljivo zbog neravnomjerne difuzije lokalnoga anestetika.

SLIKA 4.
pKa lokalnog anestetika
FIGURE 4.
Local anaesthetic pKa



SLIKA 5.
Kemijska struktura lokalnih anestetika
FIGURE 5.
Chemical structure of local anaesthetics



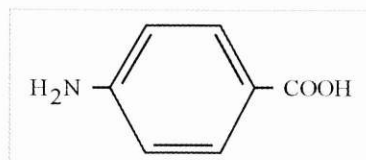
TABLICA 1.
Toksične doze lokalnoga anestetika
TABLE 1.
Toxic doses of local anaesthetics

Anestetik Anaesthetic	Maksimalna doza Maximum dose		SZS toksičnost CNS toxicity	
	mg/kg	mg/24 h	mg/kg	đg/ml krvi đg/ml of blood
Procain	8 - 10	1200	19,2	20,0
2-Chloroprocain	8 - 10	1200	22,8	23,0
Tetracain	0,5 - 1	100	2,5	1,5
Lidocain	6 - 10	750	22,5	18,2
Mepivacain	6 - 10	750	21,3	22,5
Bupivacain	2 - 4	400	4,4	4,5
Etidocain	2 - 4	450	5,4	4,3

TABLICA 2.
Pojednostavljeni prikaz raznolikih mogućnosti isključivanja
boli
TABLE 2.
Simplified review of various possibilities to eliminate pain

veliki mozak brain ↑	⇐ psihološko djelovanje, opća omama ⇐ psychological effect, general anaesthesia
thalamus thalamus ↑	⇐ analgetika ⇐ analgesics
kralješnička moždina spinal cord ↑	⇐ lumbalna anest., chordotomia ⇐ lumbar anaest., chordotomy
živac nerve ↑	⇐ sprovodna anest., neurektomija ⇐ conduction anaesthesia, neurectomy
receptori boli pain receptors	⇐ lokalna anest. ⇐ local anaesthesia

SLIKA 6.
Kemijska struktura para-aminobenzoične kiseline
FIGURE 6.
Chemical structure of para-aminobenzoic acid



ka. Stoga, udaljenosti veće od tri Ranvierova suženja uvijek bi trebale biti preplavljene anestetikom, kako bi se pouzdano postigao blok u provođenju (slika 3.).

pH - pKa

Prvo opažanje poboljšanja djelovanja lokalnoga anestetika nakon alkalizacije prokaina s natrijevim bikarbonatom uočio je Oskar Gros 1910. godine, a Galindo je ponovno uveo alkalizaciju modernih anestetika 1970-tih godina. Alkalizacija je temeljena na činjenici da su svi lokalni anestetici slabe baze, te stoga imaju konstantu disocijacije (pKa) koja određuje omjer anestetske baze prema kationskom obliku pri danom pH. pKa se definira kao pH pri kojem je otopina anestetika 50% baza i 50% kation (slika 4.). pKa anestetika je od praktične važnosti jer neutralna baza puno brže prolazi tkivne barijere nego nabijena kationska forma. Iz toga slijedie praktični zaključci:

1. injekcija anestetika u područje s niskim pH (ishemično, traumatizirano ili inficirano tkivo) smanjuje dostupnu anestetsku bazu i potenciju otopine anestetika,
2. pH mješovite otopine anestetika utječe na početak i trajanje blokade
3. puferiranje otopine anestetika (komercijalne), neposredno prije injiciranja do tkivnoga pH, povećava ukupnu potenciju lokalnoga anestetika.

Fiziokemijska svojstva

Spojevi sa svojstvima lokalnih anestetika karakterizirani su s lipofilnom aromatskom "glavom" koja je odvojena od "repa" hidrofilnoga amina intermedijarnim lancem (slika 5.). Lokalni anestetici mogu se klasificirati na temelju kemijske strukture intermedijarnoga lanca na "esterske" i "amidne". Svi esterski lokalni anestetici podliježu hidrolizi serumskih holinesteraza stvarajući paraaminobenzoičnu kiselinu, potencijalni alergen. Amidski lokalni anestetici metaboliziraju se u jetri na različite u vodi topljive sastojke i rijetko izazivaju alergijske reakcije.

Farmakokinetika

Lokalni anestetici deponirani u blizinu živca apsorbiraju se u sustavnu cirkulaciju da bi se metabolizirali i konačno izlučili putem urina. Brzina apsorpcije ovisi o prokrvljenosti tkiva u koje je anestetik injiciran. Prenose se putem krvi bilo slobodni ili vezani za bjelančevine plazme i eritrocita.

Toksičnost

Toksične razine lokalnoga anestetika u krvi mogu se postići na dva načina: brzom intravenskom injekcijom i ubrzanom apsorpcijom vrlo velike količine anestetika s mjesta blokade. Velike količine intravenske injekcije rezultiraju kratkotrajnim kloničko-toničkim grčevima (epilepsija) te kardiovaskularnim kolapsom. Kada je toksična razina anestetika u krvi posljedica apsorpcije s mjesta blokade, simptomi se javljaju 15 - 30 minuta nakon injiciranja. Agitacija, zujanje u ušima i konfuzija praćena pospanošću, karakteristični su za intoksikaciju. Hipertenzija, tahikardija i respiratorni arrest obično prethode kardiovaskularnom kolapsu. Koegzistirajuća acidoza može potencirati toksične učinke lokalnih anestetika (tablica 1.).

Alergija

Alergijske su reakcije na lokalne anestetike rijetke i većinom ograničene na ester derivate paraaminobenzoične kiseline. Alergije na spojeve amida su izrazito rijetke (slika 6.).

Methemoglobinemija

Ova sustavna komplikacija vezana je uz aminophenolske metabolite prilocaina (Citanest). Ti metaboliti oksidiraju hemoglobin u methemoglobin u količinama dovoljno velikim da induciraju klinički znakovito smanjenje količine kisika koji se prenosi putem krvi (cijanoza). To se može izbjeći ograničavanjem ukupne doze prilocaina do 600 mg. Terapijski postupak je 1 - 2 mg/kg metilenskoga modrila.

Regionalna anestezija

- A. Površinska (koža, sluznica)
- B. Infiltracijska (lokalna anestezija)
- C. Sprovodna:
 - a) pojedinačni živac (npr. n. intercostalis, n. ishiadicus, n. digitalis)
 - b) jedan pleksus (npr. plx. Brachialis)
- D. Anestezijske tehnike u blizini kralješničke moždine (spinalna, periduralna, kaudalna)
- E. Intravenska regionalna anestezija

LITERATURA

1. Parent A, Carpenter MB. Human neuroanatomy. 9. izd. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
2. Cashan JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996; 52(S5): 13-12
3. Cross SA. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin Prog* 1994; 69: 375-83.
4. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists: interactions with opioids. *Acta Anaes Scan* 1997; 41: 112-5.
5. Keros P, Paladino J, Pirker N. *Medicus* 1999; 8(1): 7-21.
6. Malcangio M & Bowery NG. GABA and its receptors in the spinal cord. *TIPS* 1996; 17: 457-62.

PAINFUL WOUND

Boris Kratofil
Clinical Hospital Osijek

ABSTRACT

Within the scope of the 3rd professional training "Wounds", the author gave a review of the physiological grounds of the generation of the sense of pain, chemical mediators - neurotransmitters, allogene substances, nervous fibres and the pain path up to the cortex. He also described briefly the development of the action potential and the mechanism of action of the local anesthetics. Finally, diverse possibilities of pain exclusion on several levels are presented as well as the types of regional anesthesia that can be applied when the wound is treated surgically.

Key words: sense of pain