

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 24.06.2010 • Poprawiono/Corrected: 07.09.2010 • Zaakceptowano/Accepted: 13.09.2010

© Akademia Medycyny

Mechanizmy przewodzenia bólu. Rola układu odpornościowego w regulacji odczuwania bólu

The mechanisms of pain. Role of immune system in regulation on the pain experience

Iwona Filipczak-Bryniarska^{1,3}, Krzysztof Bryniarski⁴,
Jarosław Woron^{1,2,5}, Jerzy Wordliczek^{1,3}

¹ Klinika Leczenia Bólu, Opieki Paliatywnej i Farmakologii Klinicznej, Katedra Gerontologii i Geriatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

² Uniwersytecki Ośrodek Monitorowania i Badania Niepożądanych Działań Leków

³ Oddział Chorób Wewnętrznych, Geriatrii oraz Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

⁴ Katedra Immunologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁵ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków



Streszczenie

W artykule omówiono proces nocycypcji ze szczególnym uwzględnieniem roli układu odpornościowego związanego ściśle z transmisją odczuć bólowych. W dalszej kolejności zwrócono uwagę na obwodową i centralną sensytyzację. Omówiono także mechanizm bólu neuropatycznego. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 500-509.*

Słowa kluczowe: proces nocycypcji, układ odpornościowy, sensytyzacja rdzenia kręgowego, ból neuropatyczny

Summary

This article we discuss nociception process in particular take into consideration role of immune system in regulation on the pain experience. Second, the article will describe peripheral and central sensitization. We talk over mechanism of neuropathic pain. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 500-509.*

Keywords: nociception process, immune system, spinal sensitization, neuropathic pain

Ból jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów stwierdzanych podczas badania przedmiotowego i podmiotowego, pozwalający lekarzowi na uzyskanie informacji o procesie chorobowym, toczącym się w organizmie chorego. Ostry ból jest normalną biologiczną reakcją i podstawową jego rolą jest ostrzegająco-ochronne działanie w starciu z potencjalnie szkodliwym bodźcem środowiskowym. Wielokrotnie ratuje organizm przed uszkodzeniem tkanki, narządu. Zdarza się, że pojawia się pomimo braku widocznych

sygnałów. Przemijający ból fizjologiczny (wywołany przez bodziec nieuszkodzający tkanek), pojawia się np., gdy dotkniemy gorącego przedmiotu i naszą natychmiastową reakcją jest usunięcie się z obszaru zagrożenia w obawie przed uszkodzeniem.

Natomiast ból przewlekły jest konsekwencją stanu zapalnego, uszkodzenia układu nerwowego, urazu lub choroby. Pojawia się zwykle po pewnym czasie, stwarzając trudności w ustaleniu lokalizacji, miejsca uszkodzenia, a niejednokrotnie i w znalezieniu przyczyny.

Ból jest także odczuciem subiektywnym i może być modyfikowany przez czynniki psychologiczne.

Tę dualistyczną naturę bólu najlepiej oddaje definicja Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu (IASP): *Ból jest to nieprzyjemne doznanie czuciowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, albo opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia.*

Definicja ta podkreśla funkcję ostrego bólu, który jest wywołany przez zagrożenie uszkodzeniem, uszkodzenie lub chorobę: skóry, tkanki podskórnej, głęboko położonych struktur somatycznych, skurcz mięśni szkieletowych i gładkich oraz choroby lub zaburzenia funkcji narządów trzewnych.

Wg Melzacka ból jest doświadczeniem percepcyjnym, na którego jakość i intensywność wpływa niepowtarzalna historia życia. Ta definicja bardziej ukierunkowana jest na subiektywne odczucie bólu.

Aby organizm mógł odczuwać ból, natura obdażyła go skomplikowanym szlakiem nocycyptywnym (od łac. *nocere* - szkodzić), który przewodzi bodźce z obwodu do ośrodkowego układu nerwowego. Zbudowany jest on z wolnych zakończeń nerwowych, które rejestrują szkodliwe czynniki oraz nerwów przenoszących informację z tkanek obwodowych do rdzenia kręgowego i dalej do struktur mózgu. Stanowi on bardzo złożony i dynamiczny układ, w którym obok dróg przewodzących ból, działają też mechanizmy hamowania, które ograniczają siłę i czas trwania bólu.

Ból jest odbierany przez receptory zwane nocycceptorami. Nocycceptory są rozmieszczone na wolnych zakończeniach nerwowych znajdujących się w skórze, tkance podskórnej, okostnej, mięśniach, stawach, trzewiach (związane z układem współczulnym), a macierzysta komórka nerwowa znajduje się w zwoju rdzeniowym (DRG) lub zwojach nerwów czaszkowych (V, VII, IX, X). Te wolne zakończenia nerwowe są pierwszymi aferentnymi nerwami, które odpowiadają na bodźce drażniące.

Ból ze względu na patomechanizm dzielimy na ból receptorowy i ból niereceptorowy (neuropatyczny):

- **Ból receptorowy (nocycyptywny)** – jest wynikiem mechanicznego, termicznego, chemicznego drażnienia receptorów czuciowych.

Wyróżnia się dwa typy bólu receptorowego.

- Pierwszym typem jest **ból somatyczny** - dzielony na ból kostny oraz ból z uszkodzenia tkanek miękkich (skóra, tkanka podskórna, mięśnie), o charakterze łatwym do opisanego i prostym do zloka-

lizowania przez pacjenta.

- Drugim typem bólu receptorowego jest **ból trzewny** o charakterze rozlanym, pochodzi z narządów wewnętrznych i często jest wynikiem zaburzeń czynnościowych, a nie wynika jedynie z morfologicznych zmian narządowych. Ból trzewny zwykle jest trudny do zlokalizowania z powodu tendencji rzutowania do innych, zdrowych obszarów ciała. Zjawisko to jest spowodowane dopływem do pojedynczego neuronu rdzeniowego informacji czuciowej z różnych struktur organizmu (ze skóry, organów wewnętrznych, mięśni czy szkieletu). Stąd ból spowodowany np. przez ognisko zapalne w trzustce odczuwany jest jako ból pleców, a spowodowany patologią centralnych obszarów przepony jest odczuwany w barkach. Zjawisko to nosi nazwę bólu rzutowanego i odpowiada za nie również fakt, że z trzewi do OUN biegnie tylko 10% neuronów, a 90% pochodzi z naszych powłok. Mądry klinicysta, jeżeli chory zgłasza dolegliwości ze ściany klatki piersiowej lub ściany jamy brzusznej, zawsze najpierw wyklucza trzewne podłoże dolegliwości.

- **Ból niereceptorowy (neuropatyczny)** jest przewlekłym bólem spowodowanym uszkodzeniem ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego w wyniku urazu, zakażenia, niedokrwienia, niedotlenienia, zaburzeń metabolicznych lub nacieku nowotworowego.

Ból neuropatyczny charakteryzują gwałtowne, napadowe doznania bólowe trwające od kilku sekund do kilku minut o charakterze przerywanym lub stałym i doznaniach palenia, wykręcania, rozrywania, miazdżenia - odczuwanych początkowo w miejscu uszkodzenia, a następnie z mniejszym nasileniem, w obszarach otaczających - parestezje o typie mrowienia lub klucia, uczucie ciężkości i drętwienia.

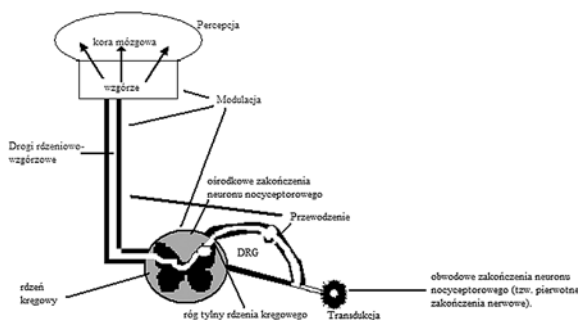
Należy wspomnieć także o **bólu psychogennym**, który jest drugim rodzajem bólu niereceptorowego a pojawia się bez towarzyszącego uszkodzenia tkanek, ale odnoszony jest przez pacjenta do takiego uszkodzenia. Związany jest on z procesem myślenia, stanem emocjonalnym lub osobowością.

Z uwagi na rodzaj bodźca wywołującego stymulację nocycyptywną rozróżnia się **ból fizjologiczny** z aktywacją nocycceptorów (bez uszkodzenia tkanek) oraz **ból kliniczny**, który jest konsekwencją uszkodzenia tkanek i uruchomienia mechanizmów sensytyzacji obwodowej i centralnej (omówiony poniżej). Ból kliniczny, charakterystyczny jest między innymi dla bólu

pooperacyjnego lub pourazowego.

Proces powstawania odczucia bólowego (przetwarzania informacji) nosi nazwę **nocycepcji** i obejmuje 4 etapy:

- **transdukcję** (zamiana informacji energii działającego bodźca na impuls elektryczny),
- **transmisję** (przewodzenie impulsu do rogów tylnych i dalej do OUN),
- **modulację** (pobudzanie, hamowanie, sumowanie bodźców),
- **percepcję** (uświadomienie istnienia bólu, poddanie go ocenie oraz reakcje afektywne i emocjonalne) [1].



Rycina 1. Proces nocicepcji

Źródło: rysunek zaadaptowano z *Medycyny Bólu* pod redakcją Jana Dobrogowskiego i Jerzego Wordliczka, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.

Bodziec bólowy (np. mechaniczny, termiczny lub chemiczny) uaktywnia receptory bólowe na zakończeniach nerwowych. Stymulacja nocyceptorów w obwodowym układzie nerwowym powoduje zamianę energii bodźca na impulsy elektryczne (transdukcja), które są przewodzone (transmisja) przez 2 rodzaje włókien nerwowych - szybkie, zmielinizowane A delta i wolne niezmielinizowane włókna C (tabela 1). Na zakończeniach włókien C znajdują się różne receptory, min. receptory opioidowe. Białka wchodzące w skład tych receptorów są syntetyzowane w komórkach zwojowych i transportowane aksonalnie zarówno w kierunku synaps w rogach tylnych rdzenia kręgowego, jak i w kierunku zakończeń nerwowych w tkankach obwodowych. Receptory w postaci nieaktywnej, zwane receptorami „śpiącymi”, wbudowywane są w błonę komórkową zakończeń nerwowych. Proces zapalny może je uaktywnić oraz spowodować wzmożoną ich syntezę i transport aksonalny nowych receptorów opioidowych, które po uwrażliwieniu są w stanie reagować na endogenne i egzogenne opioidy [2-4]. Zwykle proces uaktywniania receptorów w stanie zapalnym odbywa się w ciągu kilku godzin od jego rozpoczęcia, a zakończenia włókien C są dodatkowo „uwrażliwiane” przez mediatory zapalenia. Po kilku dniach trwania zapalenia gęstość receptorów opioidowych w tkance zmienionej zapalnie jest wielokrotnie większa w porównaniu z tkanką zdrową. Ten mechanizm uwrażliwiania dotychczas „śpiących” receptorów, a także powstawania nowych w tkance zmienio-

Tabela 1. Porównanie budowy i funkcji włókien nerwowych typu C i typu A-delta

Włókna typu C	Włókna typu A-delta
• bardzo cienkie bezmielinowe • wrażliwe na uszkodzenie • przewodzą powoli -0,5-2 m/s i są odpowiedzialne za „ból późny” • duża ilość włókien C tworzy „usieciowanie”, dlatego pole obsługiwane przez rozgałęzienia włókien C jest zwykle rozległe i chory tylko w przybliżeniu potrafi zlokalizować ten ból • bodźce bólowe charakteryzuje tendencja do sumowania się („fala” bólu, w przeciwieństwie do szybkiego przemijającego bólu ostrego) • ból ten można hamować lekami analgetycznymi • włókna typu C reagują na bodźce mechaniczne, termiczne i chemiczne, a także na bodźce świądowe (jest to część włókien wrażliwa na histaminę) • ból przewodzony przez włókna C jest opisywany przez pacjentów jako rwący, szarpiący, pulsujący • na zakończeniach tych włókien nerwowych są różne receptory, m.in. opioidowe	• cienkie mielinowe • przewodzą szybciej 12-30 m/s (pozwala to na szybką reakcję „ucieczki”) • tworzą o wiele mniejsze pola receptorowe, przez co choremu o wiele łatwiej określić miejsce, które boli (np. po ułknięciu igłą) • skutecznym sposobem postępowania w tym bólu jest zablokowanie czynności nerwu poprzez blokadę (np. lekami miejscowo znieczulającymi) • leki opioidowe nie znoszą „bólu” szybkiego, tzn. odczucia ułknięcia przy wprowadzaniu igły do żyły • ból przy ruchu zawiera komponentę bólu szybkiego, podobnie jak brak unieruchomienia złamanych odłamów • <u>na tych włóknach nie ma receptorów opioidowych, natomiast receptory bólowe znajdujące się na tych zakończeniach są zawsze w stanie gotowości</u>

nej zapalnie stwarza możliwość hamowania bólu w miejscu, gdzie on powstaje. W praktyce klinicznej wykorzystujemy ten mechanizm w obwodowym stosowaniu opioidów, podając je bezpośrednio w miejsce zmienione zapalnie (np. dostawowo, na owrzodzenia skórne, śluzówkowe, dopęcherzowo) [5].

Układ odporności związany jest ściśle z transmisją odczuć bólowych [6]. W jego zakresie działania można wyróżnić mechanizmy szybkiej reakcji wrodzonej, występujące bezpośrednio po pierwszym kontakcie z czynnikiem zapalnym, tzw. odporność nieswoista, w której biorą udział komórki żerne, głównie granulocyty (neutrofile) a także monocyty/makrofagi [7, 8]. Zauważa się też istotną rolę mastocytów w aktywacji doznań bólowych [9].

W bólu ostrym zwykle nie dochodzi do aktywacji komórek układu immunologicznego z uwagi na ich brak w miejscu działania czynnika zapalnego. Zdarza się, że komórki te są tzw. obojętnymi obserwatorami ostrych stanów zapalnych toczących się w miejscu naturalnego ich występowania (np. otrzewna i inne wrota zakażenia: skóra, nabłonki) [8,10]. Komórki te mają jednak istotne znaczenie w aktywacji procesów przewlekłych i wydzielają mediatory zapalenia. Głównymi mediatorami zapalenia, które w większości stanowią jednocześnie mediatory bólu są: aminy biogenne (histamina, serotonina, bradykinina), czynnik aktywujący płytki (PAF), dopełniacz, cytokiny (TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-18), pochodne kwasu arachidonowego: produkty cyklooksygenazy, hydroksykwas (np. HETE), prostaglandyny (np. PGE2), produkty lipooksygenazy (leukotrieny), tlenek azotu, proteazy (kolagenaza, elastaza, tryptaza) [6,11-13].

Aktywatorami zapalnymi mogą być czynniki fizyczne (np. mechaniczne lub termiczne), chemiczne a także biologiczne. Aktywacja procesu zapalenia spowodowana fizycznymi lub chemicznymi przebiega odmiennie niż w przypadku działania patogenów mikrobiologicznych. Uszkodzenie mechaniczne fizyczne, lub chemiczne może prowadzić do przerwania ciągłości błony komórkowej uszkodzonych komórek tkanki z towarzyszącym uwolnieniem z nich fizjologicznych składników komórkowych np. ATP, enzymów, rodników tlenowych, amin biogennych i eikozanoidów [6,14,15]. To one aktywują pozakomórkowo proces zapalny w miejscu uszkodzenia.

W przypadku aktywacji zapalenia poprzez patogeny biologiczne w procesie zapalnym uczestniczą receptory rozpoznawania wzoru patogennej struktury

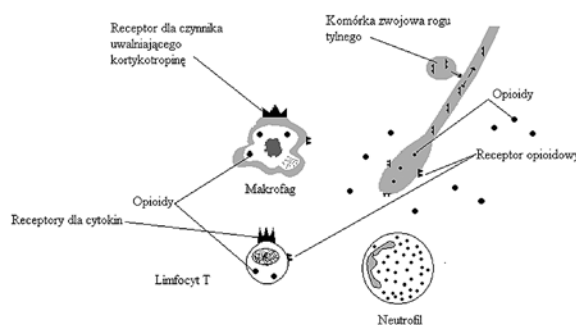
antygeny (*Toll receptory*) obecne na większości komórek immunologicznych, a także w śródbłonku i na nabłonkach, czyli we wrotach zakażenia [7,16].

W okresie początkowym komórkami immunologicznymi, które biorą udział w aktywacji procesu zapalnego są naturalnie występujące mastocyty i makrofagi tkankowe [6,7,9].

Czynniki chemotaktyczne (chemokiny) uwalniane z tych komórek oddziałują na śródbłonek włosniczek w miejscu zapalenia zmieniając ich powierzchniowe molekuly adhezyjne (selektyny) i aktywują napływ neutrofilów (z udziałem integrzyn) do tworzenia nacieku zapalnego w ognisku zapalenia [8].

Komórki immunologiczne poprzez swe mediatory nasilają procesy odczuwania bólu: mastocyty poprzez uwalnianie czynników zapalnych zgromadzone w ziarnistościach (histamina, tryptaza), neutrofile i makrofagi poprzez syntezę szeregu czynników prozapalnych (cytokin, rodników tlenowych i enzymów), eozynofile poprzez cytotoksyczne białka ziarnistości (MBP, eozynofilowa neurotoksyna, białko kationowe, eozynofilowa mieloperoxydaza), keratynocyty (makrofagi skóry) poprzez keratynopochodne chemokiny (CXCL1) stymulując syntezę amin biogennych układu sympatycznego bezpośrednio aktywujących ból [6-8]. Istotną rolę w tworzeniu stanu zapalnego pełnią też czynniki pozakomórkowe (humoralne), np. kaskada dopełniacza (anafilatoksyny – C3a, C5a) [8].

Obwodowy mechanizm obrony przed bólem



Rycina 2. Obwodowy mechanizm obrony przed bólem opiera się na prawidłowym współdziałaniu układu nerwowego i immunologicznego

Zasadniczymi dla odpowiedzi immunologicznej komórkami generującymi swoistą reakcję odpornościową są limfocyty grasiczozależne T aktywujące odporność komórkową, jak również limfocyty B

dojrzewające w szpiku kostnym. Te ostatnie biorą udział w generowaniu swoistej odporności humoralnej z wytworzeniem swoistych przeciwciał eliminujących występujące pozakomórkowo antygeny przede wszystkim o charakterze patogennym (bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki czy robaki) [7,8,10].

W przewlekłym procesie zapalnym ważną rolę odgrywają limfocyty, które aktywując proces swoistej odpowiedzi immunologicznej (humoralnej-limfocyty B czy komórkowej-limfocyty T), wpływają i regulują objawy zapalenia, w tym modulują odczuwanie bólu, jako wynik zapalnej reakcji immunologicznej.

Proces stymulacji kaskady bólowej jest z jednej strony wynikiem aktywacji osi prozapalnej z udziałem limfocytów T pomocniczych (Th1) aktywowanych histaminą poprzez receptory H1 obecne na limfocytach Th1, z drugiej natomiast limfocyty T pomocnicze osi Th2 poprzez receptory H2 kontrolują negatywnie aktywację procesu bólowego [3,5]. We właściwie eliminowanym procesie zapalnym odczuwanie bólu powinno ulegać zmniejszeniu, między innymi poprzez syntezę endorfin. Dodatkowe działanie antynocycetywne ma też IL-10 wydzielana przez limfocyty Th2. Istotną funkcję hamującą proces zapalny ma aktywacja obwodowych limfocytów regulacyjnych (Tr1 w skórze, Th3 w śluzówkach, T supresyjnych na obwodzie) [7,8]. Zauważyć należy także istotną funkcję makrofagów działających często, jako komórki wygaszające proces zapalny w jego fazie terminalnej. One także dysponują szeregiem mediatorów hamujących proces zapalny [8].

Natomiast w przewlekłych procesach zapalanych o podłożu autoagresywnym (reumatoidalne zapalenie stawów - RZS, toczeń układowy, stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barre, łuszczyca stawowa, zesztywniające zapalenie kręgosłupa - ZZSK czy choroba Crohna) obserwuje się nasilenie i wzmocnienie odczuwania bólu poprzez niepohamowaną aktywację procesu zapalnego (TNF- α , tryptaza z mastocytów), a także spadek wrażliwości receptorów opioidowych na działanie endogennych opioidów [5,17,18].

Warto zwrócić uwagę także na fakt, że komórki układu immunologicznego poprzez sekrecję cytokin prozapalnych, z jednej strony prowadzą do aktywacji wszystkich objawów zapalenia (np. gorączka - pirogeny IL-1, IL-6 poprzez podwzgórze), a z drugiej, włączając działanie przeciwzapalne, homeostatyczne poprzez aktywację w wątrobie syntezy białek ostrej fazy (IL-6), ograniczają tym samym proces zapalny do ogniska stanu zapalnego. Dzięki temu ograniczony stan zapalny

zwykle nie stanowi zagrożenia życia dla organizmu. Dodatkowo IL-6 wraz z proopiomelanokortyną uwalniane z makrofagów aktywują oś podwzgórze-przysadka-nadnercza uwalniając hormony (glikokortykoidy) o działaniu przeciwzapalnym [19]. Komórki immunologiczne (makrofagi i limfocyty T) pod wpływem cytokin, przede wszystkim IL-1, oraz czynnika uwalniającego kortykotropinę uwalniają opioidy działające na uczynnione receptory na włóknach C, prowadząc do zahamowania przewodzenia potencjału czynnościowego, czyli hamowania transmisji bólu [6,14]. Źródłem endorfin o działaniu przeciwbólowym są spośród komórek immunologicznych zarówno makrofagi wydzielające proenkefalinę, dynorfinę i endomorfina, jak i limfocyty T, które wydzielają proenkefalinę, metenkefalinę oraz wazoaktywny peptyd hamujący (VIP) o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym [14,20,21]. Zatem w wyniku odpowiedzi immunologicznej na czynnik patogenny komórki odpornościowe początkowo działają prozapalnie i aktywują ból (w pierwszym etapie stanu zapalnego), a następnie, w miarę usuwania czynnika zapalnego i zdrowienia tkanek eliminują objawy zapalenia i prowadzą do wyciszenia procesu bólowego [7,8].

Zahamowanie syntezy prostaglandyn niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także zahamowanie procesu zapalnego kortykosteroidami, powodują zmniejszenie wrażliwości włókien nerwowych wraz z podwyższeniem progu bólowego.

U osób z chorobą nowotworową, z zaburzeniami układu immunologicznego np. zakażeni wirusem HIV nieprawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny powoduje często przetrwałą patologiczną aktywację bólową, co wymaga stosowania leczenia farmakologicznego [22,23].

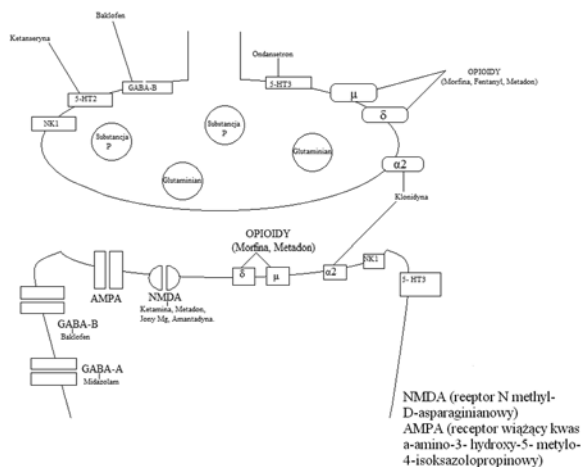
Po podrażnieniu receptorów na zakończeniach nerwów czuciowych bodziec wędruje dalej w kierunku rogów tylnych rdzenia kręgowego i dociera do zakończenia synaptycznego (przewodzenie). Impuls elektryczny jest w stanie doprowadzić do uwolnienia zmagazynowanych w pęcherzykach transmiterów bólowych, do których należą **glutaminian i substancja P**. Źródłem substancji P w stanach zapalnych są produkty proteolizy z udziałem tryptazy uwalnianej z mastocytów (np. w bólach trzewnych w zapaleniu trzustki) [24,25].

Transmitery bólowe wydzielane do przestrzeni międzysynaptycznej wiążą się z receptorami postsynaptycznymi powodując ich pobudzenie. Na fakt wydzielenia tych substancji mają wpływ różne recep-

tory presynaptyczne: receptory opioidowe μ (μ) i δ (delta), a także receptory α_2 - (alfa 2-) adrenergiczne, receptory GABA b, receptory serotoninowe 5-HT₃, 5-HT₂. Wszystkie te receptory są potencjalnym miejscem działania leków, mogących modyfikować przewodnictwo bólu. Leki podawane systemowo, jeżeli przedostaną się przez barierę krew-mózg lub zostaną podane bezpośrednio do przestrzeni podpajęczynówkowej, są w stanie wywrzeć znaczący wpływ na powstawanie bodźców bólowych.

Opioidy podane podpajęczynówkowo (zwłaszcza morfina), działając na swoje presynaptyczne receptory, przede wszystkim hamują uwalnianie neuromediatorów (np. substancji P) do przestrzeni synaptycznej i w ten sposób wygaszają transmisję bólu.

Po wydzieleniu glutaminy i substancji P do przestrzeni międzysynaptycznej w rogach tylnych rdzenia kręgowego dochodzi do interakcji z receptorami postsynaptycznymi. Najważniejszymi są: receptory NMDA, AMPA (modyfikowane przez GABA), NK-1 dla substancji P. W błonie postsynaptycznej znajdują się także receptory opioidowe, ale ich gęstość jest o wiele mniejsza niż receptorów opioidowych presynaptycznych. Receptory postsynaptyczne w rogach tylnych rdzenia kręgowego są również potencjalnym miejscem modyfikowania przewodnictwa bólu [3,5].



Rycina 3. Receptory zakończenia pre- i postsynaptycznego rogu tylnego rdzenia kręgowego. Leki modyfikujące działanie poszczególnych receptorów
Źródło: rysunek zaadaptowano z Polskiej Medycyny Paliatywnej, Żylicz Z, Krajnik M.: Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących, 2003.

Jeżeli bodziec obwodowy jest wystarczająco silny lub jest powtarzalny (jak w przypadku bólu zapalnego, przewlekłego), przekazywanie bólu w rdzeniu kręgowym staje się złożone. Z jednej strony zostają uwolnione substancje endogenne mające na celu zahamowanie działania bodźca bólowego; a z drugiej, dochodzi do „nasilenia” i „utrwalenia” bodźca bólowego w rdzeniu kręgowym. Jest to skomplikowany, mało poznany proces przebudowy ośrodków rdzenia kręgowego, w którym istotną rolę odgrywają komórki glejowe.

Komórki mikrogleju mogą być równolegle aktywowane poprzez pobudzenie swoistych receptorów chemokinowych (CX3CR1) poprzez fraktaliny (CX3CL1) uwalnianą z uszkodzonych neuronów. Mikroglej stanowią makrofagi tkanki nerwowej i są istotnym elementem modulacji bólu przez włókna nerwowe zwłaszcza w aktywacji bólu przewlekłego. Jak inne lokalne makrofagi mogą wydzielać zapalne czynniki cytokinowe, a także glutaminian, tlenek azotu, substancję P czy ATP [26].

Czynniki chemokinowe pojawiają się zarówno ze strony aktywowanego układu immunologicznego, jak i z uszkodzonych komórek nerwowych (np. chemokina CCL2 indukująca ból neuropatyczny) [27,28].

W zjawisku sensytyzacji rdzeniowej podstawowe znaczenie ma aktywacja receptorów NMDA, które odpowiadają za utrwalenie się bólu, jak i jego słabszą wrażliwość na stosowane opioidy.

Z rogu tylnego rdzenia kręgowego informacja nocyceptywna przekazywana (transmisja) jest do wyższych pięter OUN, drogami rdzeniowo-wzgórzowymi przednią i boczną, rdzeniowo-śródmózgowiową, rdzeniowo-siatkowatą, układem rdzeniowo-mostowo-migdałowatym. Poprzez wzgórze informacja dociera do kory mózgowej. Połączenia pomiędzy rdzeniem kręgowym, wzgórzem i korą czuciową odpowiadają za czuciowe doświadczenie bólu (jego nasilenie, lokalizację i jakość), a połączenia pomiędzy zakrętem obręczy i płatem czołowym najprawdopodobniej odpowiadają za emocjonalny wymiar bólu.

Kolejnym istotnym miejscem modyfikacji bólu jest śródmózgowie i rdzeń przedłużony. Tam właśnie rozpoczynają się drogi zstępujące, które albo podtrzymują, albo hamują przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym. W drodze zstępującej, hamującej ból, istotnymi neurotransmiterami są **serotonina i noradrenalina**.

Wiele leków działa na tę drogę bezpośrednio poprzez hamowanie zwrotnego wychwyty serotoniny

w synapsach, a przez to nasilając przewodnictwo serotonergiczne (tramadol, amitryptylina).

Droga zstępująca hamowania bólu jest kontrolowana przez komórki „on” i „off”, które podlegają regulacji opioidoergicznej i układu GABA. Po systemowym podaniu opioidów, które przechodzą przez barierę krew-mózg (fentanyl, w mniejszym stopniu morfina) i docierają do swoich receptorów w śródmózgowiu i aktywują hamującą drogę zstępującą dając efekt przeciwbólowy.

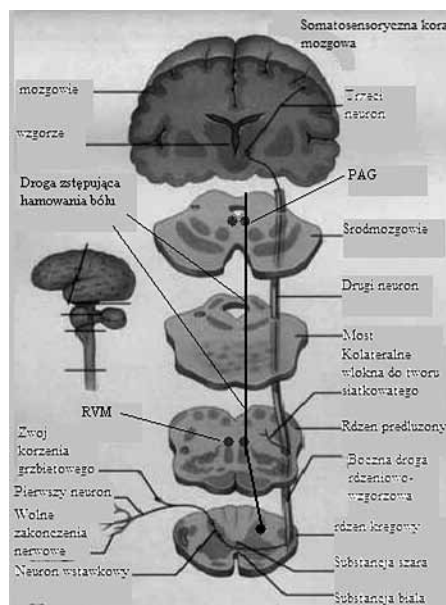
Modulacja

Badania przeprowadzone za pomocą pozytrono-wej tomografii emisyjnej wykazały, że nie ma jednego centrum „bólowego”. Ośrodki bólowe zlokalizowane są w różnych częściach mózgu [29]. Najważniejszą rolę odgrywa położona w śródmózgowiu substancja szara okołowodociągowa (PAG, *periaqueducal gray*) oraz brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego (RVM, *rostral ventromedial medulla*). Zarówno PAG, jak i RVM otrzymują informacje z dróg wstępujących przewodzących ból w rdzeniu kręgowym oraz z układu limbicznego. Zwrotne modyfikowanie transmisji bólu w rdzeniu kręgowym odbywa się poprzez zstępujące połączenia wychodzące z RVM, które biegną w pęczku grzbietowo-bocznym do rogów tylnych rdzenia kręgowego. Substancja szara okołowodociągowa działa głównie za pośrednictwem RVM. Na neuronach RVM znajdują się wspomniane wcześniej komórki „on”, „off” oraz tzw. komórki obojętne. Komórki „off” odpowiedzialne są za hamowanie przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym, natomiast komórki „on” za nasilenie tego przewodzenia. Podawanie opioidów do RVM prowadzi do bezpośredniego hamowania komórek „on” oraz pośrednio do ciągłej aktywacji komórek „off” [26,30]. Ten ostatni mechanizm jest bardziej skomplikowany i prawdopodobnie polega na uwalnianiu komórek „off” spod hamującego wpływu układu GABA. Rola komórek obojętnych („N”, *neutral*) jest niewyjaśniona. Zawierają one serotoninę i za jej pomocą modulują wpływ komórek „on” i „off” na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowego.

Jak wcześniej zaznaczono, komórki „on” i „off” podlegają kontroli opioidów, zaś komórki obojętne „N” jej nie podlegają. Podawanie morfiny systemowo powoduje zmniejszenie aktywności komórek „on”, i pobudzenie komórek „off”. Po nagłym odstawieniu opioidów obserwuje się czasem hyperalgezę, która prawdopodobnie jest wynikiem odblokowania

i pobudzenia na nowo komórek „on”. Według obecnej wiedzy mózgowe działanie opioidów wynika zarówno z aktywacji drogi zstępującej wychodzącej z RVM (hamuje przewodnictwo bólu w rdzeniu kręgowym), jak i z hamowania drogi zstępującej wychodzącej także z RVM (nasila przewodnictwo bólu w rdzeniu kręgowym) oraz wpływa na przewodnictwo bólu w samym mózgu.

Kanabinoidy są produkowane w mózgu, jak również stanowią składniki konopii indyjskich. Aktywują one receptory neuronalne i regulują proces neurotransmisji. W mózgu i układzie nerwowym występują dwa typy receptorów kanabinoidowych: CB1 i CB2, które pełnią odmienne funkcje. Aktywacja receptora CB1 prowadzi do euforyzacji, podczas gdy aktywacja receptora CB2 (obecnego w neuronach jak i w mikrogleju) hamuje sygnał bólowy [7,14].



Rycina 4. Droga zstępująca hamowania bólu
PAG (*periaqueducal gray*) - substancja szara okołowodociągowa
RVM (*rostral ventromedial medulla*) - brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego

Percepcja jest końcowym etapem procesu nocyciepcji mającym miejsce w mózgowiu, tutaj ból podlega modyfikacji ośrodków korowych. Spełnia ona rolę poznawczą i jest odpowiedzialna za uświadomienie działania stymulacji bólowej. Wszelkie emocje, depre-

sja, lęk wpływają na odbiór bólu. Natomiast ekspresja bólu zależy od czynników kulturowo-środowiskowych. Wcześniejsze doświadczenia, znaczenie, jakie przywiązuje się do danego bodźca bólowego, a także dowolna i niedowolna interpretacja tego bodźca mają wpływ na sposób, w jaki wyrażamy swój ból. Poziom transmisji bólu może być modyfikowany przez metody psychoterapeutyczne, leczenie depresji.

Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny jest konsekwencją ośrodkowego lub częściej obwodowego uszkodzenia nerwów. Przyczyn takiego stanu może być wiele, np. pourazowe lub jatrogenne uszkodzenia nerwów (po mastektomii, torakotomii), ucisk (zespół cieśni), naciekanie struktur układu nerwowego (np. przez nowotwór), uszkodzenie poinfekcyjne (półpasiec), mono- i polineuropatie (cukrzyca), patogenne procesy naczyniowe toczące się w zakresie OUN [3,18,27,31,32,33].

Czasem ból się nasila, choć drażniący bodziec przestał już działać, a uszkodzone tkanki dawno się zagoiły.

Dobrym przykładem wyjaśniającym mechanizm bólu neuropatycznego może być ból występujący po uszkodzeniu nerwu obwodowego, np. po mastektomii. W wyniku uszkodzenia nerwu (międzyżebrowo-ramiennego) na obwodzie dochodzi do uwalniania z tkanek i naczyń następujących substancji: bradykinina, ATP, jony wodorowe, NO, wolne rodniki, prostanoidy, NGF, chemokiny (fraktalkina i CCL2) oraz wzmożonego uwalniania cytokin prozapalnych (IL-1beta, IL-6, TNF alfa) [27,28], które obok nasilenia bólu prowadzą do napływu komórek układu immunologicznego w miejscu stanu zapalnego. W aktywacji doznań bólowych o charakterze neuropatycznym sugeruje się także udział drogi aktywacji Toll receptora typ 4 (TLR4) poprzez stymulację lipopolisacharydem ze ścian bakterii Gram ujemnych, białkami szoku cieplnego, fibronektyną lub amyloidem- β , które bezpośrednio wpływają na syntezę cytokin pozapalnych [8,16].

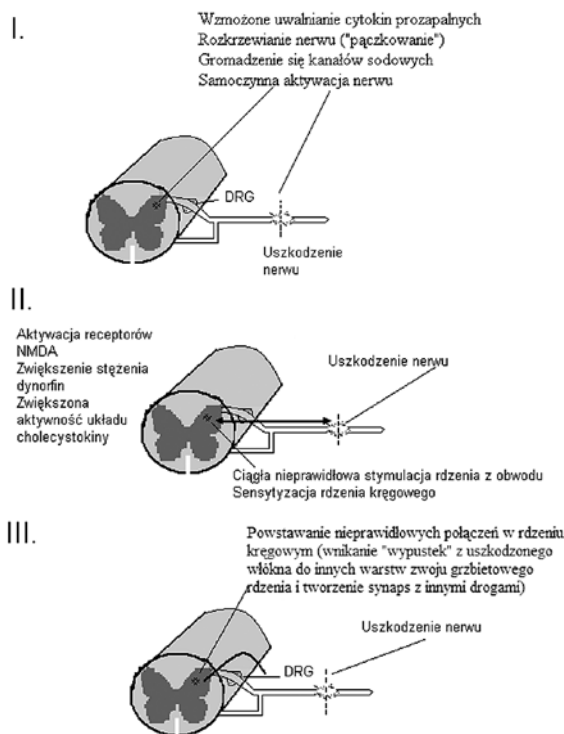
Zarówno w uszkodzonym nerwie, jak i w rogu tylnym rdzenia kręgowego następuje rozkrzewianie, czyli "pączkowanie" uszkodzonego neuronu. W błonach komórkowych „odrostów” gromadzą się kanały sodowe, odpowiedzialne za przewodzenie bólu. Miejsca te stają się ogniskami nieprawidłowej, samopodtrzymującej się aktywacji szlaku bólowego i wyładowań.

W konsekwencji rdzeń kręgowy jest stale bombardowany fałszywą informacją, że na obwodzie ciągle działa bodziec bólowy, mimo że już nic dalej nie uszkadza nerwu. W wyniku stałego przewodzenia bodźców z obwodu dochodzi do wtórnych zmian w rdzeniu kręgowym (sensytyzacja ośrodkowa). Początkowo proces ten przebiega jedynie pod postacią aktywacji różnych receptorów i uwalniania mediatorów. Aktywacji przede wszystkim podlegają receptory NMDA, prowadząc do utrwalenia się bólu i w konsekwencji trudności w jego opanowaniu za pomocą samych analgetyków. W rdzeniu kręgowym zwiększa się stężenie dynorfiny (jej efekt neurotoksyczny w rdzeniu kręgowym może wynikać z działania nieopiodowego tego peptydu, związanego z aktywacją receptorów NMDA), która w tym wypadku pobudza receptory- NMDA. Po uszkodzeniu nerwu zmniejsza się zarówno stężenie GABA (neuroprzekaznik hamujący) w interneuronach rdzenia kręgowego, a także gęstość presynaptycznych receptorów GABA i opioidowych. Równocześnie zwiększa się aktywność antyopiodowego układu cholecystokininy (CCK) i jej receptorów. Układ CCK aktywuje zstępujący układ ułatwiający przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym. Aby pobudzić zstępujący układ hamowania bólu, w celu zahamowania doznań bólowych należy podać systemowo większą dawkę opioidów niż w przypadku bólu nocyceptywnego.

Przy przetrwałych doznaniach bólowych i braku właściwego leczenia bólu, rdzeń kręgowy otrzymuje nadal bodźce z obwodu, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju zmian organicznych. W warunkach prawidłowych ból przewodzony jest przez włókna aferentne neuronów, których wypustki dośrodkowe dochodzą do warstwy I i II rogu tylnego rdzenia kręgowego. Włókna dośrodkowe A-beta przewodzące dotyk (nie mają wpływu na powstawanie doznań bólowych) dochodzą do warstwy III rdzenia.

W rogach tylnych rozrastające się „wypustki” z uszkodzonego włókna wnikają do innych warstw DH (*dorsal horn*) i zaczynają tworzyć synapsy z innymi drogami (uszkodzenie nerwu obwodowego jest czynnikiem stymulującym tworzenie nowych synaps z warstwy II i w konsekwencji powstaje układ włókien łączący neurony od warstwy II do V-wstęga patologicznych połączeń). Po pewnym okresie czasu od momentu uszkodzenia nerwu obwodowego (tygodnie lub miesiące) chory odczuwa ból spowodowany nawet bardzo delikatnym dotykiem, dotknięciem włosa. Zjawisko to nazywa się allodynią. Jest ona jed-

nym z najbardziej charakterystycznych objawów bólu neuropatycznego. Podstawowym patomechanizmem allodynii jest powstanie synaps między przewodzącymi ból włóknami C i A-delta, normalnie kończącymi się w bardziej powierzchownych warstwach DH, a drogami przewodzącymi dotyk (A-beta), prawidłowo położonymi głębiej. Dodatkowym mechanizmem powstawania allodynii jest zwiększona produkcja substancji pronocyceptywnych we włóknach A-beta. Prawdopodobnie allodynia na dotyk przewodzona jest innymi niż ból nocyceptywny drogami wstępującymi w rdzeniu kręgowym.



Rycina 5. Mechanizm bólu neuropatycznego

Skuteczność leczenia bólu neuropatycznego zależy przede wszystkim od czasu rozpoczęcia właściwej terapii przeciwbólowej i związanej z nią możliwością zapobieżenia rozwoju zmian organicznych w OUN. Zmiany organiczne powodują nie tylko nieprawidłowe odgałęzienia nerwów, czy nowe połączenia i synapsy. Są one też wynikiem nie do końca poznanego procesu

„plastyczności” rdzenia kręgowego, w którym istotne znaczenie pełnią komórki glejowe. Warto zaznaczyć, że już same uszkodzone komórki układu nerwowego niezależnie od dodatkowego udziału komórek immunologicznych, nasilających proces zapalny, generują powstawanie czynników prozapalnych oraz wpływają na odczuwanie bólu. Dodatkowo komórki układu immunologicznego występują w tkance glejowej pod postacią mikrogleju, jako tkankowo specyficzne makrofagi. To one mogą aktywować proces zapalny pod wpływem czynników biologicznych z udziałem receptorów Toll podobnych (TLR) [16, 33].

Ból neuropatyczny w większości przypadków źle poddaje się leczeniu opioidami i aby go uśmierzyc należy zastosować znacznie większe dawki niż w przypadku leczenia bólu receptorowego. Jednak zwiększenie dawki leku podwyższa ryzyko działań niepożądanych. W leczeniu wykorzystuje się grupy leków o zróżnicowanych mechanizmach działania. Pierwsza to leki modulujące obwodową sensytyzację, które działają poprzez oddziaływanie na przewodnictwo w patologicznych kanałach sodowych (m.in. karbamazepina, okskarbazepina, topiramata, lamotrygina, TCA, lidokaina). W modulowaniu centralnej sensytyzacji istotną rolę odgrywają leki blokujące kanały wapniowe (gabapentyna, pregabalina, lamotrygina) oraz antagoniści NMDA (amantadyna, metadon, ketamina, jony Mg, deksrometorfan). Ich zastosowanie w przewlekłym bólu neuropatycznym może nie tylko przywrócić wrażliwość na opioidy, ale także zahamować rozrost gleju w rdzeniu kręgowym. Trzecia grupa to leki działające poprzez zahamowanie zwrotnego wchłaniania noradrenaliny i serotoniny ze szczeliny synaptycznej, co powoduje nasilenie działania hamującego proces nocyciepcji przez aminy biogenne na poziomie rdzenia kręgowego.

Ryciny wykonał Paweł Bryniarski

Adres do korespondencji:

Iwona Filipczak-Bryniarska

Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Oddział Kliniczny Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej

31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10

Tel.: (+48 12) 424 88 84

E-mail: inusia_bryniarska@yahoo.pl

Piśmiennictwo

1. Dobrogowski J, Wordliczek J. Medycyna bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004.
2. Griffis CA, Page G, Kremer M, Yermal S. Implication of immune function to anesthesia care. *AANA J* 2008;76:449-54.
3. Krajnik M, Żylicz Z. Mechanizmy działania przeciwbólowego opioidów. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003;2:111-8.
4. Sharp BM. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain, Behavior and Immunity* 2006;20:9-14.
5. Żylicz Z, Krajnik M. Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003;2:49-55.
6. Steinman L. Elaborate interaction between the immune and nervous systems. *Nat Immunol* 2004;5:575-81.
7. Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's Immunobiology*. New York: Garland Science Taylor & Francis Group LLC; 2008.
8. Ptak W, Ptak M, Szczepanik M. *Podstawy immunologii*. Warszawa: PZWL; 2009.
9. Leslie M. Mast cells show their might. *Science* 2007;317:614-6.
10. Janeway ChA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology*. (6-th edition). New York: Garland Eds; 2005.
11. Griffis CA, Compton P, Doering L. The effect of pain on leukocyte cellular adhesion molecules. *Biol Res Nurs* 2006;7:297-312.
12. Laroux FS. Mechanisms of inflammation: the good, the bad and the ugly. *Frontiers in Bioscience* 2004;9:3156-62.
13. Wieseler FJ, Maier SF, Watkins LR. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. *Neurosignals* 2005;14:166-74.
14. Adler R. *Psychoneuroimmunology*. 4-th edition, Elsevier, New York 2007.
15. Webster JL, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annual Review of Immunology* 2002;20:125-63.
16. Majewska M, Szczepanik M. Rola receptorów toll-podobnych (TLR) w odporności wrodzonej i nabytej oraz ich funkcja w regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Hig Med Dośw* 2006;60:52-63.
17. Blaes F, Tschernatsch M, Braeu ME, Matz O, Schmitz K, Nascimento D, et al. Autoimmunity in complex-regional pain syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2007;1007:168-73.
18. Modic MT, Ross JS. Lumbar degenerative disk disease. *Radiology* 2007;245:43-61.
19. Bryniarski K, Maresz K, Szczepanik M, Ptak M, Ptak W. Modulation of macrophage activity by proteolytic enzymes. Different regulation of IL-6 and reactive oxygen intermediates (ROIs) synthesis as a possible homeostatic mechanism in the control of inflammation. *Inflammation* 2003;27:333-40.
20. Heijnen CJ. Receptor regulation in neuroendocrine-immune communication: current knowledge and future perspectives. *Brain, Behavior and Immunity* 2007;21:1-8.
21. Hremanussen S, Do MH, Cabot PJ. Reduction of β -endorphin-containing immune cells in inflamed paw tissue corresponds with a reduction in immune-derived antinociception: reversible by donor activated lymphocytes. *Anesth Analog* 2004;98:723-9.
22. Neal JM, Rathmell JP. *Complications in regional anesthesia and pain medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
23. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc Biol* 2005;78:1215-22.
24. Fregni F, Pascual-Leone A, Freedman S. D. Pain in chronic pancreatitis: a salutogenic mechanism or maladaptive brain response? *Pancreatology* 2007;411-22.
25. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the immune system in chronic pain. *Nature Reviews. Neuroscience* 2005;6:521-32.
26. DeLeo JA, Sorkin LS, Watkins LR. *Immune and glial regulation of pain*. Seattle: IASP Press; 2007.
27. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev* 2006;51:240-64.
28. Moalem G, Xu K, Yu L. T lymphocytes play a role in neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *Neuroscience* 2004;129:767-77.
29. Miller G. Brain scans of pain raise questions for the law. *Science* 2009;323:195.
30. Xie WR, Deng H, Huiqing L, Bowen Travis L, Strong AJ, Jun-Ming Z. Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia. *Neuroscience* 2006;142:809-22.
31. Stremmel C, Horn C, Eder S, Dimmler A, Lang W. The impact of immunological parameters on the development of phantom pain after major amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:79-82.
32. Vines SW, Gupta S, Whiteside T, Dostal-Johnson D, Hummler-Davis A. The relationship between chronic pain, immune function, depression, and health behaviors. *Biol Res Nurs* 2003;5:18-29.
33. Milligan E D, Watkins L R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10:23-36.