

Badania podstawowe nad patofizjologią bólu neuropatycznego

Basic studies on the pathophysiology of neuropathic pain

EWA M. KOSTARCZYK

Z: Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Iowa, USA

STRESZCZENIE. *U podłoża bólu neuropatycznego charakteryzującego się występowaniem bólu oraz innych zaburzeń czucia, jak hiperalgezia czy allodynia, często tkwi udokumentowane uszkodzenie nerwu obwodowego. Badania jego patomechanizmów opierają się na zwierzęcych modelach neuropatii, w których obserwuje się zmiany w zakresie reaktywności na bodźce czuciowe w wyniku przecięcia, podwiązania lub zamrażania nerwów. Zmiany wrażliwości czuciowej mogą być wynikiem szeregu zmian strukturalnych, fizjologicznych oraz neurochemicznych obserwowanych u neuropatycznych zwierząt. Zmiany ostre (pobudzenie neuronów dróg czuciowych; uwolnienie neuropeptydów: substancja P, CGRP oraz innych neuroprzekaźników; zapalenie neurogenne; zmiany naczyniowe) wywołują procesy fizjologiczne o charakterze chronicznym (zapalenie nerwu i tkanek, degeneracja, regeneracja), które prowadzą do zmian funkcjonalnych, neurochemicznych (wzrost ilości receptorów, uwolnienie substancji mediujących stany zapalne: bradykinina, histamina, serotonina, prostaglandyny, cytokiny, czynniki wzrostowe nerwu) oraz strukturalnych, anatomicznych (utrata włókien zmielinizowanych, rozwój wypustek aksonalnych w neuronach sensorycznych, jak i współczulnych). Zasady terapii bólu neuropatycznego powinny uwzględniać wszystkie te czynniki.*

SUMMARY. *The underlying cause of neuropathic pain associated with other sensory disturbances such as hyperalgesia or allodynia frequently is peripheral nerve damage which can be documented. The study of its pathological mechanism is based on animal models of neuropathy in which changes are studied in the responses to sensory stimuli following severing, ligation or freezing of nerves. The changes of sensory reactivity can be due to a number of structural, physiological and neurochemical changes observed in these animal experiments. Acute changes (stimulation of neurons in sensory pathways, release of neuropeptides: substance P, CGRP and other neurotransmitters, neurogenic inflammation, vascular lesions) produce physiological processes of chronic character (inflammation of nerve and tissues, degeneration, regeneration) leading to functional, neurochemical (increase of receptor number, release of mediators of inflammatory process: bradykinin, histamine, serotonin, prostaglandins, cytokines, nerve growth factors), structural anatomic (loss of myelinated fibres, growth of axonal processes in sensory and sympathetic neurons). All these factors should be considered in the principles of neuropathic pain therapy.*

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny / patofizjologia
Key words: neuropathic pain / pathophysiology

Zgodnie z definicją zatwierdzoną w 1994 r. przez Międzynarodowe Stowarzyszenie Badań Bólu (*International Association for the study of Pain – IASP*), ból neuropatyczny jest spowodowany uszkodzeniem lub dysfunkcją w obrębie obwodowego (ból neuropatyczny obwodowy) lub ośrodkowego układu nerwo-

wego (ból ośrodkowy). Neuropatiami nazywamy zaburzenia czynnościowe lub zmiany patologiczne w obrębie jednego nerwu (*mononeuropathia*), bądź kilku nerwów (*mononeuropathia multiplex*). Jeśli zaburzenia są obustronne lub rozsiane, mówimy o polineuropatiach. Termin neuropatia nie obejmuje

przypadków wyładowań epileptycznych, zmian w wyniku przecięcia nerwu, procesów zapalnych (*neuritis*), czy przejściowych zaburzeń czynnościowych (zmiany neurogenne).

Zespół bólu neuropatycznego po raz pierwszy został opisany w okresie amerykańskiej wojny secesyjnej przez lekarza Mitchella, który wskazał na dwie istotne cechy tego syndromu:

-
- intensywny, piekący ból oraz
 - zaburzenia naczyniowe objawiające się zaczerwienieniem skóry.
-

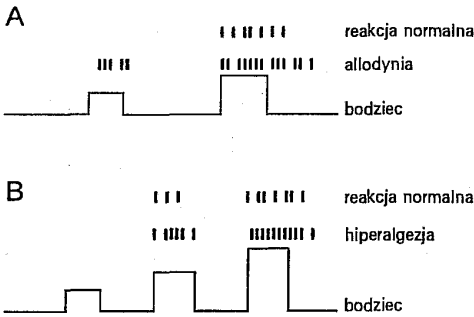
Opisane zaburzenia obserwowano w wyniku ran postrzałowych, które naruszały nerwy i nazwano je kaulgalią (od greckiego *kausis* = piec; *algos* = ból). W okresie I wojny światowej Leriche zaobserwował, że okolonaczyniowa sympatektomia przynosi ulgę cierpiącym pacjentom. Jednakże dopiero w 1930 r. Spurling wykonał pierwszą chirurgiczną sympatektomię w celu leczenia kaulgali. W latach czterdziestych, Livingstone po raz pierwszy wysunął hipotezę, że ból może być wynikiem nieprawidłowych, samoczynnych wyładowań w obrębie komórek rogów grzbietowych pobudzanych przez włókna aferentne z obwodowego ogniska zapalnego. Zespół bólu neuropatycznego był źródłem wielu kontrowersji oraz nieściśłości terminologicznych. Bonica, twórca współczesnej nauki o bólu, zauważył, że terminy takie jak: zespół ramię-ręka, kaulgali, porazowe zaburzenia naczyniowe, atrofia typu Sudecka, pourazowa osteoporoza, były używane często zamiennie chociaż określały zaburzenia, u podłoża których tkwiły wspólne mechanizmy [3]. W 1953 r. Bonica wprowadził nowy termin odruchowa dystrofia współczulna, który zyskał powszechne uznanie, lecz nie wyeliminował prób kreowania nowych terminów, takich jak np. ból współczulnie podtrzymywany, czy algodystrofia. Jak sugeruje wiele tych terminów, odpowiedzialnym za powstawanie tych zaburzeń bólowych miałyby być układ współczulny

i właśnie jego rola w powstawaniu tych zespołów jest do tej pory źródłem wielu kontrowersji. Wiele klinicznych zespołów bólowych reaguje bardzo dobrze na blokadę włókien współczulnych [18], np. guanetydyną. Do tej grupy można zaliczyć np. neuralgię poopryszczkową czy zespół Raynauda – lecz nie można ich zaliczyć do odruchowych dystrofii współczulnych. Z kolei, wielu pacjentów z klasycznymi objawami odruchowej dystrofii współczulnej nie reaguje na blokadę współczulną. Z uwagi na powyższe kontrowersje, IASP wprowadził [8, 15] w 1993 r. nowy termin: złożony zespół bólu regionalnego (*complex regional pain syndrome* – CRPS), na który składają się dwa typy zaburzeń.

-
- CRPS, typ I – obejmuje wszystkie kliniczne przypadki odruchowej dystrofii współczulnej, w których nie można zidentyfikować urazu nerwu.
 - CRPS, typ II – obejmuje przypadki nazywane wcześniej kaulgalią, w których uraz nerwu jest wyraźnie udokumentowany.
-

Obraz kliniczny bólu neuropatycznego wiąże się z istotnymi problemami diagnostycznymi. Uszkodzenie niezmielinizowanych, bądź cienkich zmielinizowanych włókien powoduje u pacjentów z reguły upośledzenie czuciowe w zakresie bodźców mechanicznych oraz/lub termicznych, co niewątpliwie komplikuje diagnozę, która jest często wypadkową hiperalgezji (przeczulicy) oraz hipoałgezji (upośledzenia czuciowego). Najbardziej charakterystyczne zaburzenia czucia u pacjentów z bólem neuropatycznym – to, obok nieustającego bólu oraz dyzestezji (nieprzyjemne uczucie) występujących niezależnie od działania bodźców zewnętrznych, allodynia czyli ból wywołany dotykiem (rys. 1A) oraz hiperalgezja, czyli wzmożone reakcje na bodźce niektórych lub wszystkich modalności (rys. 1B).

U podstaw zaburzonego odczuwania bólu mogą leżeć liczne, bardzo zróżnicowane mechanizmy neuronalne. Do nich zaliczyć mo-



Rysunek 1. Zaburzenia czucia u pacjentów neuropatycznych. (a) Allodynia – obniżony próg reakcji. (b) Hiperalghezja – wzmożona reakcja na te same bodźce.

żemy: zapalenie neurogenne, ból podtrzymywany współczulnie, pobudzenie nerwów unerwiających zewnętrznie włókna nerwowe (*nervi nervorum*), powstawanie spontanicznych wyładowań w uszkodzonych włóknach nerwowych, zniesienie hamowania wskutek utraty włókien zmielinizowanych, wzrost aktywności komórek rdzeniowych wskutek defferentacji oraz pobudzenie ośrodkowe wywołane aktywacją nocycceptorów. Nasza ciągle niekompletna znajomość tych mechanizmów opiera się przede wszystkim na wynikach badań doświadczalnych uzyskanych na modelach zwierzęcych. Nie wszystkie z tych patomechanizmów bólu neuropatycznego przyciągnęły w równym stopniu uwagę badaczy. Praca niniejsza opisuje te z nich, które stanowią udokumentowaną podstawę naszej aktualnej wiedzy na temat patofizjologii bólu neuropatycznego.

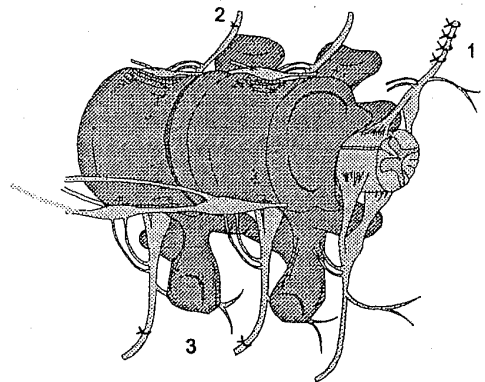
Ostatnio, porównano skuteczność indukcji objawów neuropatycznych w trzech różnych modelach zwierzęcych stosowanych od wielu lat w pracach doświadczalnych [7]. We wszystkich trzech modelach:

1. *model Bennetta i Xie* [1988], w którym zakłada się na nerw kulszowy cztery (oddzielone od siebie o 1 mm), luźne, chroniczne podwiązania (chromowanymi niciami jelitowymi)

2. *model Seltzera* [1990] – ściśle, częściowe (1/3 do 1/2 wiązki włókien) podwiązanie nerwu kulszowego przy użyciu jedwabnych nici chirurgicznych
3. *model Kim and Chunga* [1992] – ściśle (prowadzące zasadniczo do przecięcia nerwów) podwiązanie nerwów rdzeniowych L5-6 przy użyciu jedwabnych nici chirurgicznych (rys. 2).

rozwój czasowy reakcji neuropatycznych przebiegał podobnie. Sympatektomia obniżyła znacznie mechaniczną allodynię u szczurów jedynie w modelu podwiązania nerwów rdzeniowych (model Kim i Chunga), co sugeruje, że ten model posiada największy komponent ze strony układu współczulnego.

Podwiązanie szczurom nerwu kulszowego powoduje wzrost aktywności neuronalnej (badanej techniką autoradiograficzną znakowanej deoksyglukozy) w wielu strukturach o.u.n. już 10 dni po operacji [10]. Ta podwyższona aktywność nerwowa zdaje się odzwierciedlać zmiany towarzyszące bólowi samoistnemu, bowiem szczury w tych doświadczeniach nie były poddane działaniu dodatkowych bodźców bólowych. Wyniki tych badań potwierdziły dotychczasową wiedzę anatomiczną dotyczącą dróg wstępujących, którymi



Rysunek 2. Schematyczne przedstawienie powszechnie używanych modeli szczurów neuropatycznych: (1) model Bennetta i Xie, (2) model Seltzera, (3) model Kim i Chunga.

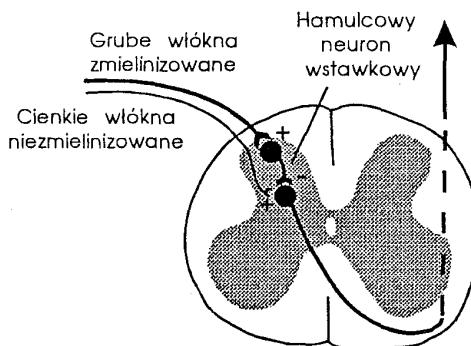
informacja o bólu jest przekazywana na różne piętra o.u.n. Zaobserwowano obustronność zmian z przewagą aktywności po stronie przeciwnej do uszkodzenia (czuciowe drogi wstępujące skrzyżowane). Struktury o.u.n., w których aktywność neuronalna była znacznie podwyższona, należały do wstępujących dróg czuciowych (rdzeniowo-siatkowata, rdzeniowo-śródmózgowiowa, rdzeniowo-wzgórzowa). Obserwowano również aktywację struktur układu limbicznego: podwzgórza, ciała migdałowatego oraz kory obręczy odpowiedzialnych za komponent uczuciowy bólu.

Spontaniczne generowanie impulsów nerwowych we włóknach uszkodzonego nerwu, występujące niezależnie od działających bodźców, zdaje się powstawać w cienkich, niezmielinizowanych włóknach. Sugerują to doświadczenia, w których neonatalne trwałe zniszczenie włókien C kapsaicyną zapobiegło wytworzeniu się hiperalgezji po podwiązaniu szczyrom nerwu kulszowego. Sposób, w jaki powstają te wyładowania, nie jest jednak jasny. Sugeruje się, że wzrost (*up-regulation*) lub ekspresja nowych kanałów np. sodowego, bądź przeciwnie, redukcja przewodzenia potasowego mogą powodować generację spontanicznych wyładowań.

Narastające pobudzenie komórek rdzeniowych w wyniku powtarzającej się stymulacji cienkich włókien aferentnych C, tzw. *wind up* jest spowodowane wejściem substancji P oraz wapnia poprzez kanał jonowy receptora NMDA [9, 20]. W tych procesach bierze udział również tlenek azotu [13]. Ból z deafferentacji jest również tłumaczony nieprawidłowym pobudzeniem komórek rdzeniowych, chociaż mechanizm zdaje się być tu akurat przeciwny; polega na zaprzestaniu dośrodkowego przekazu informacji w wyniku uszkodzenia nerwu.

Istotnym stało się zatem zbadanie mechanizmów neuronalnych, które mogą zapoczątkowywać oraz podtrzymywać nieprawidłową aktywność komórek rdzeniowych.

Podwiązanie nerwów w szczurzym modelu bólu neuropatycznego dało możliwość zaobserwowania zmian degeneracyjnych,



Rysunek 3. Teoria „wrót bólu”

z których wysuwającą się na pierwszy plan była utrata grubych zmielinizowanych włókien [1]. Opisane zmiany strukturalne potwierdzały niejako znaną teorię „wrót bólu” Melzacka i Walla [14], zgodnie z którą grube zmielinizowane włókna pobudzają hamulcowy neuron wstawkowy w substancji galaretowatej rdzenia („wrota”), który moduluje, tzn. może zablokować przekaz informacji nocyceptywnej na wyższe piętra o.u.n. (rys. 3). Dzieje się to wskutek zahamowania komórek grzbietowych rdzenia otrzymujących informację nocyceptywną drogą cienkich, niezmielinizowanych włókien.

Liczne badania nad zmianami w zawartości neuropeptydów związanych szczególnie z procesami sensorycznymi oraz bólem, takich jak substancja P (SP) oraz peptyd pochodny genu kalcitoniny – CGRP, wykazały, że u szczurów neuropatycznych w 28 dni po podwiązaniu nerwu kulszowego ich zawartość w rogach tylnych rdzenia obniża się. Badania histologiczne przy użyciu barwnika isolektyny IB4 [16] wykazują, że tym zmianom towarzyszy utrata cienkich niezmielinizowanych włókien C, których brak w przyśrodkowej, powierzchniowej części rogów tylnych, gdzie włókna te wnikają do rdzenia. Ciekawe jednak, że ilościowa redukcja SP oraz CGRP nie była skorelowana ze stopniem hiperalgezji, mierzonej odruchem wycofania łapy pod wpływem ciężaru. Ból neuropatyczny może więc występować przy znacznej re-

dukcji zarówno włókien specyficznie nocycetywnych, jak i obniżenia zawartości SP i CGRP w rogach grzbietowych rdzenia.

Układ współczulny oraz jego rola w powstawaniu bólu neuropatycznego jest do tej pory przedmiotem badań i kontrowersji. Dotychczas ustalono, iż pobudzenie układu współczulnego jest obojętne dla percepcji bólu u zdrowych ludzi oraz nie aktywuje nocycceptorów, ani nie uwrażliwia aferentnych włókien u normalnych zwierząt. Ucho królika stwarza nadzwyczajne warunki do wypreparowania pozazwojowych włókien współczulnych, tętnicy usznej oraz nerwu czuciowego. Sato i Perl [17] badali wpływ noradrenaliny lub stymulacji włókien współczulnych na aktywność polimodalnych włókien C znalezionych w drodze antydromowej stymulacji. Rejestracji dokonywali u królików normalnych oraz królików poddanych kilka lub kilkadziesiąt dni wcześniej uszkodzeniu nerwu czuciowego. Wyniki tych badań były jednoznaczne: drażnienie współczulne lub podawanie noradrenaliny uwrażliwiały (tzn. wywoływały zwiększoną aktywność) włókna czuciowe jedynie u królików z uszkodzonymi nerwami. Dalsze badania prowadzono na szczurach poddanych uszkodzeniom nerwu kulszowego. Wykazały one, że nadwrażliwość adrenergiczna (na podaną klonidynę) spowodowana uszkodzeniem nerwu jest wynikiem up-regulation (czyli wzrostu ilości receptorów alfa-2-adrenergicznych) w zwojach kręgowych po tej samej stronie co uszkodzenie.

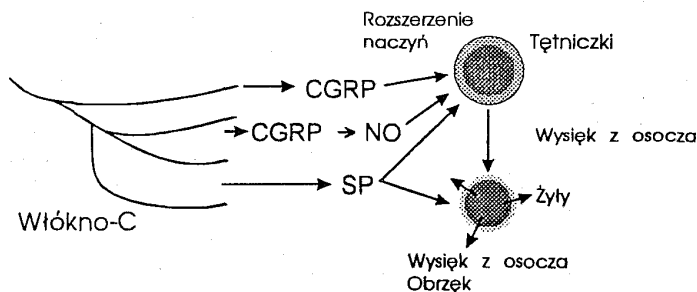
Wpływ układu współczulnego na aktywność włókien przewodzących ból stanowi do tej pory przedmiot badań Janiga [6, 12], który udokumentował, że u normalnych szczurów katecholaminergiczne aksony w zwojach rdzeniowych (L5) występują tylko wokół naczyń. Jednakże, 50 dni po podwiązaniu nerwu kulszowego pojawia się wiele nowych katecholaminergicznych wypustek nerwowych biegnących pomiędzy komórkami nerwowymi, a czasami wypustki te „oplatają” ciała komórek nerwowych w postaci koszyczków.

W doświadczeniu fizjologicznym Janig wypreparował nerw kulszowy (który 11 dni wcześniej został przecięty i podwiązany) wraz ze zwojami rdzeniowymi L4-5, a wszystkie korzenie tylne i przednie na poziomie T13-L5 zostały odcięte. Aktywność pojedynczych zmielinizowanych włókien identyfikowano antydromowo przez drażnienie korzonków tylnych, a następnie włókna te rejestrowano zewnątrzkomórkowo. Nie wykazywały one zazwyczaj żadnej samoczynnej aktywności. Stymulacja współczulnych włókien przedzwojowych w komórkach przednich wywoływała wyładowania w rejestrowanych włóknach sensorycznych. Odcięcie od nerwiaka ich nie wyeliminowało, nie były więc generowane w nerwiaku. Natomiast ustąpiły w wyniku blokady adrenergicznej [12].

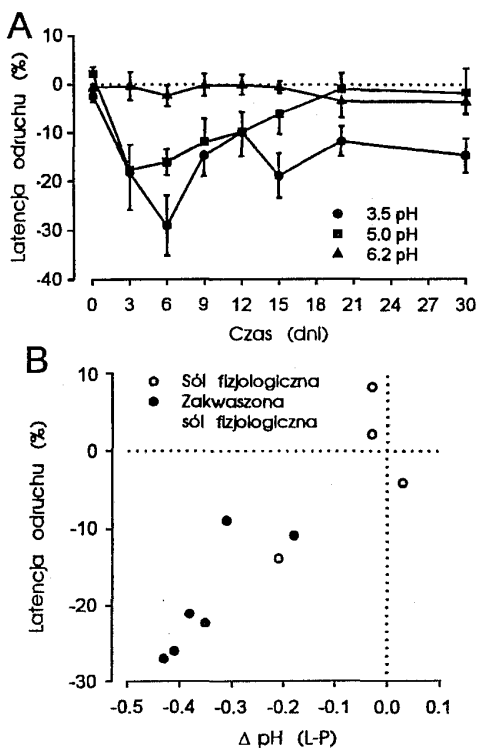
Najnowsze publikacje przynoszą coraz więcej szczegółów na temat wzrostu ilości receptorów alfa-adrenergicznych w wyniku uszkodzenia nerwu. Według Levine [5] podwiązanie nerwu powoduje pojawienie się receptorów alfa-2A-adrenergicznych po obydwu stronach, lecz szczególnie po stronie proksymalnej do uszkodzenia. Świadczy to o tym, że receptory alfa-2A-adrenergiczne są po uszkodzeniu nerwu transportowane w obydwu kierunkach.

Istotność niedokrwienia oraz okołoneuronalnych zmian zapalnych dla wywołania procesów prowadzących do neuropatii podkreśla wielu autorów. Samo pobudzenie nerwu wywołuje tzw. zapalenie neurogenne (rys. 4), w którym pobudzenie rozchodzące się rozgałęzieniami antydromowo powoduje uwolnienie się substancji P lub CGRP powodujących zmiany naczyniowe (rozszerzenie naczyń, obrzęk).

Chociaż zmiany te są przejściowe, to mogą stanowić podstawę do rozwinięcia się tkankowego odczynu zapalnego, w którym szczególną rolę odgrywają histamina, serotonina, bradykinina, prostaglandyny, cytokiny, protony oraz czynniki wzrostowe nerwów. Czynniki te podane miejscowo są bólorodne i powodują uwrażliwienie włókien aferentnych.



Rysunek 4. Schemat powstawania zapalenia neurogenego



Rysunek 5. Lewostronne (L) zakwaszenie okołoneuralne powoduje: (a) wzrost wrażliwości na bodźce termiczne mierzone różnicą pomiędzy latencją odruchu wycyfowania lewej (L) i prawej (P), (b) różnicą pomiędzy kwasowością (pH) lewego i prawego nerwu koreluje ze stopniem zmian termicznej wrażliwości

Okołoneuralna infuzja zakwaszonego roztworu soli fizjologicznej (przez 7 dni), powoduje skrócenie latencji odruchu wycyfowania łapy u szczurów pod wpływem bodźca cieplnego, co oznacza wzrost wrażliwości na bodźce termiczne (rys. 5). Szybkość latencji odruchów wycyfowania łapy była skorelowana ze zmianami w kwasowości (pH) mierzonej na powierzchni wypręparowanego nerwu [11]. Z uwagi na przejściowość tych zmian behawioralnych – ten model uważany jest raczej za model *neuritis*, czyli zapalenia nerwu.

Ostatnio wiele badań wskazuje na potencjalną wartość kliniczną czynnika wzrostowego nerwu (*nerve growth factor* – NGF) w leczeniu obwodowej neuropatii z uwagi na jego niezbędną do rozwoju, wzrostu oraz różnicowania (specjalizacji) neuronów sensorycznych. Aksotomia powoduje przerwanie wstecznego transportu aksonalnego NGF, a zmiany te skorelowane są ze zmianami strukturalnymi w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Źródłem NGF mogą też być zmiany strukturalne zaistniałe w wyniku procesów degeneracyjnych i regeneracyjnych w uszkodzonym nerwie. Obraz uszkodzonego w większym stopniu nerwu kulszowego (w wyniku podwiązania), uzyskany w mikroskopie elektronowym, wykazuje obok utraty włókien zarówno zmielinizowanych, jak i niezmielinizowanych, pojawienie się fagocytarnych komórek Schwanna wypełnionych

mieliną oraz dużą ilość fibroblastów z długimi wypustkami [1], które stanowią potencjalne źródło NGF. Chroniczne, 7-dniowe okołoneuralne (lecz nie podskórne!) infuzje NGF zapobiegały rozwojowi mechanicznej hiperalgezji mierzonej progiem odruchu podniesienia łapy na nacisk włókien von Freya [19]. Podobne wyniki uzyskali autorzy w odniesieniu do latencji odruchu podniesienia łapy na bodziec cieplny (gorąca płytką) u szczurów neuropatycznych w modelu Bennetta i Xie. Ostatnie badania anatomiczne [2] sugerują również, że NGF, gwarantując prawidłowość połączeń synaptycznych w rogach tylnych rdzenia kręgowego, może odgrywać istotną rolę w procesach nocycepcji. U zwierząt normalnych cienko zmielinizowane włókna grupy A-delta nie

kończą się nigdy w II warstwie rogów tylnych. Warstwa II jest tradycyjnie uważana za obszar, w którym kończą się cienkie, niezmielinizowane włókna C. Natomiast u zwierząt poddanych aksotomii obserwuje się nieprawidłową organizację zakończeń aksonalnych, widoczną już po dwóch tygodniach. Włókna grupy A-delta pojawiają się nagle w warstwie II rogów tylnych rdzenia. Tej organizacji zakończeń nerwowych w obrębie rogów tylnych w wyniku aksotomii można zapobiec podając zwierzętom podoponowo NGF przez 2 tygodnie.

Gwałtowny rozwój neuroimmunologii dał asumpt do badań nad rolą cytokin w procesach zapalnych czy regeneracyjnych po uszkodzeniu nerwów. Ich rola w tych procesach jest

USZKODZENIE NERWU OBWODOWEGO				
Zapalenie miejscowe/neurogenne			Układ współczulny	Układ sensoryczny
ostre	m	gorączka	rozszerzenie	ból
	i	bradykinina	naczyń	
	n	protony		prolifracja
	u	serotonina		makrofagów
	t	prostaglandyny	noradrenalina	
	y	cytokiny		
		peptydy		
		tlenek azotu		
	g			czynnik wzrostowy
	d			nerwu
przewlekłe	z			komórki Schwanna
	i			prolifracja
	n		zmiany zawartości	peptydów
	y		peptydów	
	d		rozwój wypustek	aksonalnych
	n		aksonalnych	
	i		makrofagi w zwojach	
			rdzeniowych	
Allodynia lub/i hiperalgezja				

Rysunek 6. Czasowy przebieg zmian w podstawowych systemach anatomicznych, procesach fizjologicznych oraz udział mediatorów chemicznych leżących u podstaw bólu neuropatycznego

złożona. Wiadomo, że lokalny wzrost cytokin wskutek uszkodzenia organizuje procesy degeneracji i regeneracji włókien nerwowych, lecz jednocześnie cytokiny wraz z czynnikami wzrostowymi nerwów generują ból i powodują wzrost temperatury. Jednym z ostatnich przykładów podobnych badań są doświadczenia DeLeo, który wykazał, że kriolityczne uszkodzenie nerwu kulszowego powoduje stopniowy wzrost immunoreaktywności na cytokinę IL-6 w rogach tylnych rdzenia u szczurów w porównaniu ze szczurami normalnymi [4]. Wzrost immunoreaktywności na cytokinę IL-6 koreluje z mechaniczną alłodynią mierzona włóknami von Freya. Pojawienie się IL-6 w rdzeniu po uszkodzeniu nerwu pozostaje niewyjaśnione. Być może, cytokina zostaje uwolniona z migrujących w miejsce uszkodzenia astrocytów oraz komórek glejowych. Aktualnie mówi się o tym, że nadmiar cytokin może prowadzić do nadwrażliwości komórek rdzeniowych oraz patologicznej regeneracji – czyli leżeć u podstaw bólu neuropatycznego.

Podsumowując rozważania na temat patofizjologii bólu neuropatycznego trzeba podkreślić ogromną złożoność systemów anatomicznych (układ współczulny, sensoryczny, tkanki miejscowe), procesów fizjologicznych (zapalnych, degeneracyjnych, regeneracyjnych) oraz chemicznych (peptydy, czynniki zapalne lub wzrostowe, neuroprzekazniki, jony), które w różnym czasie (minuty, godziny, dni czy tygodnie) po uszkodzeniu nerwu obwodowego mogą odegrać istotną rolę w generacji bólu (rys. 6). Prawdopodobnie każdy przypadek bólu neuropatycznego jest wypadkową co najmniej kilku z tych procesów i czynników zależnie od czasu, jaki upłynął od uszkodzenia nerwu.

PIŚMIENNICTWO

1. Basbaum A.I., Gautron M., Jazat F., Mayes M., Guilbaud G.: The spectrum of fiber loss in a model of neuropathic pain in the rat: an electron microscopic study. *Pain* 1991, 47, 359–367.
2. Bennett D.L.H., French J., Priestley J.V., McMahon S.B.: NGF but not NT-3 or BDNF prevents the A fiber sprouting into lamina II of the spinal cord that occurs following akstomy. *Molecular and Cellular Neuroscience* 1996, 8, 211–220.
3. Bonica J.J.: Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. W: Bonica J.J. (red.): *Advances in Pain Research and Therapy* T. 3. Raven Press, New York 1979, 141–166.
4. DeLeo J., Colburn R.W., Nichols M., Malhotra A.: Interleukin-6-mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J. Interferon and Cytokine Research* 1996, 16, 695–700.
5. Gold M.S., Dastmalchi S., Levine J.D.: Alpha2-adrenergic receptor subtypes in rat dorsal root and superior cervical ganglion neurons. *Pain* 1997, 69, 179–190.
6. Janig W., McLachlan E.M.: The role of modifications in noradrenergic peripheral pathways after nerve lesions in the generation of pain. W: Fields H.L., Liebeskind J.C. (red.): *Progress in Pain Research and Management*. T. 1. IASP Press, Seattle 1994, 101–128.
7. Kim K.J., Yoon Y.W., Chung J.M.: Comparison of three rodent neuropathic pain models. *Exp. Brain Res.* 1997, 113, 200–206.
8. Kingery W.S.: A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional syndromes. *Pain* 1997, 73, 123–139.
9. Luczak J., Dickenson A.H., Kotlinska-Lemieszek A.: The role of Ketamine, an NMDA receptor antagonist, in the management of pain. Review. *Progress in Palliative Care* 1995, 3, 127–134.
10. Mao J., Mayer D.J., Price D.D.: Patterns of increased brain activity indicative of pain in a rat model of peripheral mononeuropathy. *J. Neurosci.* 1993, 13, 2689–2702.
11. Maves T.J., Gebhart G.F., Meller S.T.: Continuous infusion of acidified saline around the rat sciatic nerve produces thermal hyperalgesia. *Neurosci. Letters* 1995, 194, 45–48.
12. McLachlan E.M., Janig W., Devor M., Michaelis M.: Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993, 363, 543–546.
13. Meller S.T., Dykstra C., Gebhart G.F.: Acute thermal hyperalgesia in the rat is produced by activation of N-methyl-D-aspartate recep-

- tors and protein kinase C and production of nitric oxide. *Neuroscience* 1996, 71 327–335.
14. Melzack R., Wall P.D.: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965, 150, 971–979.
 15. Merskey H., Bogduk N.: *Classification of Chronic Pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*. IASP Press, Seattle 1994.
 16. Munglani R., Bond A., Smith G.D., Harrison S.M., Elliot P.J. Birch, Hunt S.P.: Changes in neuronal markers in a mononeuropathic rat model: relationship between neuropeptide Y, pre-emptive drug treatment and long-term mechanical hyperalgesia. *Pain* 1995, 68, 31–31.
 17. Perl E.R.: A reevaluation of mechanisms leading to sympathetically related pain. W: Fields H.L., Liebeskind J.C. (red.): *Progress in Pain Research and Management*. T. 1. IASP Press, Seattle 1994, 129–150.
 18. Raja A.N., Treed R.D., Davis K.D., Campbell J.N.: Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991, 74, 691–698.
 19. Ren K., Thomas D.A., Dubner R.: Nerve growth factor alleviates a painful peripheral neuropathy in rats. *Brain Res.* 1995, 699, 286–292.
 20. Sluka K.A.: Blockade of calcium channels can prevent the onset of secondary hyperalgesia and allodynia induced by intradermal injection of capsaicin in rats. *Pain* 1997, 71, 157–164. 40.

*Adres: Dr Ewa M. Kostarczyk, Department of Pharmacology, College of Medicine,
University of Iowa, 2-372 Bowen Science Bldg., Iowa City, IA 52242, USA*