

Patofizjologia bólu

The pathophysiology of pain

MAREK KOWALCZYK, BOŻENA ANTKOWIAK

Z Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii w Warszawie

STRESZCZENIE. Po przedstawieniu definicji bólu autorzy omawiają drogi impulsacji nocycyptywnej i ich etapy: neurony obwodowe, neurony rdzenia kręgowego i szlaki wstępujące, komórki wzgórze. Informacja nocycyptywna podlega modulacji na różnych etapach dróg bólu. Mechanizmy modulujące odczucia bólowe lub działające antynocycyptywnie, są różne. Obecnie wiadomo, że dużą rolę odgrywają tu, poza czynnikami miejscowymi w rdzeniu, również układy zstępujące w ośrodkowym układzie nerwowym (red.).

SUMMARY. After presentation of the definition of pain, the authors discuss the pathways of nociceptive impulses and their stages: peripheral neurons, spinal neurons, and ascending pathways to thalamic nuclei. The nociceptive information undergoes modulation at various levels of pain pathways. The mechanisms modifying the sensation of pain or exerting antinociceptive action are various, and it is known presently, that a major role is played in it, apart from spinal factors, also descending pathways in the central nervous system. (Ed.).

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

Co to jest ból? Jak reagujemy na ból?
Czy istnieją różne rodzaje bólu?

Te i podobne pytania zadajemy sobie od początku naszego istnienia. W 1979 r. Komitet Taksonomii Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu opublikował [17] definicję, która jest próbą określenia tego zjawiska. Według niej ból jest to „nieprzyjemne, zmysłowe i emocjonalne odczucie towarzyszące istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanki, bądź jedynie odnoszone do takiego uszkodzenia”.

Definicja ta prócz stwierdzenia, że ból jako odczucie jest zjawiskiem psychicznym, angażującym emocje, podkreśla również jego ściśle ale niejednoznaczny związek z bodźcem uszkadzającym lub grożącym uszkodzeniem tkanki. Biologiczna, ostrzegawcza funkcja bólu powoduje, że ból kojarzony jest z uszkodzeniem zewnętrznym lub wewnętrznym (chorobą) niezależnie od tego, czy okoliczności jego wystąpienia su-

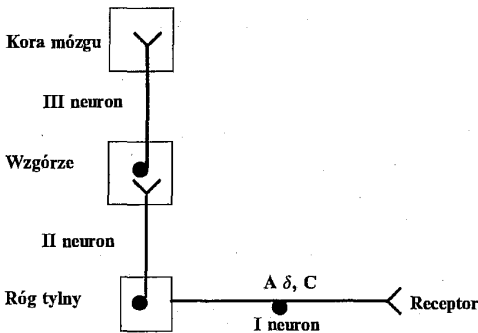
gerują takie powiązanie czy nie. Ból nie jest tylko prostym odzwierciedleniem bodźca, ale spostrzeżeniem powstałym w oparciu o pamięć wcześniejszych doświadczeń oraz w sposób istotny zależnym od innych podstawowych procesów i stanu psychicznego. Kwalifikacja sumy wrażeń zmysłowych jako bólu zależy nie tyle od ich jakości lub intensywności, ale od okoliczności, w których te wrażenia powstają.

Bodziec szkodliwy wywołuje zawsze pewną reakcję na ból. W przypadku bólu fizjologicznego bodziec zewnętrzny, mogący spowodować uszkodzenie tkanek, jest zazwyczaj znany i wywołuje szybką reakcję obronną. Ból fizjologiczny uczy nas omijania bodźców szkodliwych i czas jego trwania zazwyczaj pokrywa się z czasem działania bodźca. Inaczej jest, gdy przyczyna wywołująca ból nie jest uchwytana. W tym przypadku ból związany jest z uszkodzeniem tkanek lub chorobą. Jest to ból patologiczny, będący

wyrazem zmian organicznych i trwa dłużej niż działanie czynnika, który go spowodował. Taki przewlekły, uporczywy ból łączy się zawsze z reakcją psychiczną, której wykładnikiem jest cierpienie. Przedłużające się cierpienie pociąga za sobą charakterystyczne zachowania bólowe, wywołuje lęk, a w konsekwencji może prowadzić do depresji. To właśnie przeciw bólowi przewlekłemu skierowane są wszystkie narzędzia współczesnej medycyny, ponieważ, jak trafnie stwierdził kiedyś badacz mechanizmów bólu prof. Melzack: „nie ma uzasadnienia dla tych cierpień, niczego nie mogą nas one nauczyć” [1973].

Teoretyczną podstawą odczucia bólu jest nocycepcja. Mianem tym określamy zbiór fizjologicznych procesów składających się na rozpoznawanie, przewodzenie oraz przetwarzanie informacji o bodźcu szkodliwym w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Wszystkie te procesy odbywają się w strukturach tworzących układ nocyceptywny.

Proces nocycepcji jest uruchamiany w wyniku działania bodźców zdolnych do pobudzenia specyficznych receptorów tkankowych – nocyceptorów. Powstająca impulsacja informująca o uszkodzeniu przekazywana jest w sposób wielotorowy z tkanek obwodowych do kory mózgowej. W klasycznym ujęciu proces ten przebiega drogą trzech kolejnych neuronów tworzących drogi bólowe (rys. 1).



Rysunek 1. Schemat trzech kolejnych neuronów wstępującego układu nocyceptywnego

Pierwszy neuron tworzą komórki zwojów korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych. Ich pozornie pojedynczy akson dzieli się na gałąź obwodową i dośrodkową, łącząc receptor bólowy w tkankach obwodowych z komórkami substancji szarej rogu tylnego rdzenia kręgowego – następnym neuronem drogi bólowej. Aksony drugiego neuronu krzyżują się w spoidle przednim i biegną po przeciwnej stronie rdzenia drogą rdzeniowo-wzgórzową do wzgórza. Tutaj biorą początek aksony trzeciego neuronu, które przez torebkę wewnętrzną i wieniec promienisty docierają do zakrętu zaśrodkowego kory mózgowej, zgodnie z jej organizacją somatotopową [19].

Obecnie klasyczna droga bólowa złożona z łańcucha trzech neuronów rozumiana jest jako układ dwoisty. Odczucie bólu jest wypadkową informacji nocyceptywnej docierającej do ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) dwiema odrębnymi drogami.

- tzw. „ból pierwszy” – pierwsza z nich, filogenetycznie młodsza, odpowiada za czuciowo-dyskryminacyjny komponent bólu (rodzaj, lokalizacja, nasilenie i czas trwania bodźca nocyceptywnego),
- „ból drugi” – druga jest podłożem komponentu afektywno-motywacyjnego wiążącego się z nieprzyjemnym charakterem doznania bólowego (odczuwany dłużej niż działający bodziec, rozlany, piekący) [6].

Działający bodziec bólowy w różnym stopniu aktywizuje cały o.u.n. Powoduje to, że informacja nocyceptywna podlega modulacji związanej z podstawowymi właściwościami tego układu, takimi jak adaptacja, wzmacnianie czy hamowanie.

Przetwarzanie impulsacji nocyceptywnej przebiega na wszystkich etapach przewodzenia (receptor, róg tylny istoty szarej rdzenia kręgowego, pień mózgu, wzgórze, kora mózgowa).

Dopływ bodźców z aferentnych włókien bólowych do wyższych piętér o.u.n. znajduje się pod kontrolą układów zstępujących, co

pozwała na selekcję docierającej informacji. Szereg procesów fizjologicznych zachodzących w tych układach, a związanych z hamowaniem przewodzenia impulsacji nocyceptywnej, określamy mianem antynocycepcji. W procesy te, jak dotychczas stwierdzono, zaangażowane są głównie struktury pnia mózgu (substancja szara okołowodociągowa – PAG – *periaqueductal gray matter*), jądra szwu, miejsce sinawe i inne [10, 31].

Na każdym poziomie układu nerwowego istnieje ścisły związek pomiędzy drogami przewodzenia bólu somatycznego i trzewnego, co wpływa zarówno na reakcje autonomiczne na ból somatyczny, jak i odpowiedź somatyczną na ból trzewny.

NOCYCEPTYWNE NEURONY OBWODOWE

Dualizm dróg bólowych ma swoje podłoże już w obwodowym układzie nerwowym, gdzie neurony nocyceptywne, których ciała znajdują się w zwojach korzeni grzbietowych nerwów rdzeniowych, wysyłają włókna należące do dwóch klas: A δ i C. Zmielinizowane włókna A δ , o średnicy 2–4 μm , są mniej liczne i przewodzą z prędkością 5–30 m/sek (średnio 15 m/sek). Bezmielinowe włókna typu C, które występują trzy razy częściej niż włókna A δ , mają średnicę do 2 μm , a ich szybkość przewodzenia nie przekracza 2,5 m/sek. Różna szybkość przewodzenia we włóknach bólowych wpływa na kolejność i charakter odbieranych wrażeń bólowych. Pobudzenie zakończeń włókien A δ wywołuje ból o charakterze kłującym, dający się dobrze zlokalizować, trwający tak długo jak sam bodziec. Natomiast ból odczuwany z pewnym opóźnieniem w stosunku do początku działania bodźca, a związany z pobudzeniem zakończeń włókien C, jest bardziej rozlany, ma charakter piekący i trwa dłużej niż bodziec. Tolerancja na ten rodzaj bólu różni się u poszczególnych osób [31].

Receptory obu typów włókien nocyceptywnych, rozmieszczone niemal we wszyst-

kich tkankach, to tzw. wolne zakończenia nerwowe o wysokim progu pobudliwości. Nocyceptory A δ to głównie mechanoreceptory (wśród nich wyróżniamy receptory o wyższym i niższym progu pobudzenia), natomiast nocyceptory C reagują na bodźce mechaniczne, termiczne i chemiczne.

W nocyceptorze zachodzi przekształcenie bodźca w sygnał bioelektryczny – potencjał generujący lub receptorowy, który jest źródłem potencjału czynnościowego, kodującego informację nocyceptywną przewodzoną dalej do o.u.n. Możliwe, że podłożem tego procesu są zmiany w biernej przepuszczalności błony nocyceptora dla jonów sodowych i potasowych prowadzące do depolaryzacji i wytworzenia potencjału generującego. Mechanizm przekształcania potencjału generującego w potencjał czynnościowy nie jest jeszcze dokładnie poznany, wiadomo jednak, że odbywa się w odrębnym i odmiennym elektrofizjologicznie od dalszych części błony przewodzącej odcinku zakończenia nerwego. Obszar ten musi mieć zdolność przetwarzania potencjału generującego w odpowiedni impuls oraz nie może w nim, jak w zwykłej błonie przewodzącej, występować zjawisko adaptacji potencjału generującego, aby powtórne wytworzenie impulsu było możliwe [24].

Krótkotrwałe pobudzenie nocyceptorów intensywnymi bodźcami przy niezmięionej wrażliwości dróg bólowych wyzwała tzw. ból fizjologiczny. Długotrwała, powtarzająca się stymulacja bodźcami szkodliwymi prowadzi do zmian w reaktywności układu nerwowego i związanego z nimi zjawiska bólu patologicznego występującego np. po urazie tkanek czy w czasie infekcji.

W tzw. bólu zapalnym (receptorowym) dochodzi do pobudzenia zakończeń włókien C za pośrednictwem różnych substancji chemicznych uwalnianych w zmienionej zapalnie tkance. Zalicza się do nich: jony potasowe, wodorowe, histaminę, serotoninę, bradykininę, prostaglandyny, leukotrieny, adenozynotrifosforan i substancję P. Substancja P, jak też CGRP (*calcitonin gene*

related peptide), uwalniane z zakończeń cienkich włókien aferentnych w mechanizmie odruchu aksonalnego, zwiększają przepuszczalność ścian kapilarów (prawdopodobnie przy udziale tlenu azotu) oraz nasilają działanie czynników krwiopochodnych. Oprócz pobudzenia, mediatory stanu zapalnego uwrażliwiają nocycceptory, co określa się mianem uwrażliwienia obwodowego (sensytyzacji obwodowej). W zjawisku tym dochodzi do obniżenia progu pobudliwości nocycceptorów, w wyniku czego słabe, poprzednio nieszkodliwe bodźce pobudzają nocycceptory (allodynia) oraz do nasilenia reakcji na bodziec (hiperalgezi) [7, 8].

Włókna dośrodkowe obwodowych neuronów nocycceptywnych wnikają do rdzenia kręgowego przez korzenie grzbietowe nerwów rdzeniowych lub korzeni czuciowy nerwu trójdzielnego.

Cienkie i grube włókna są równomiernie rozproszone na niemal całej długości nerwu, dopiero niedaleko wejścia do rdzenia rozdzielają się. Bocznie znajdują się cienkie włókna mielinowe i niezmielinizowane, natomiast przyśrodkowo grube włókna mielinowe. Po wejściu do rdzenia w obszarze tzw. pęczka Lissauera włókna nocycceptywne oddają kolaterale biegnące ku górze i ku dołowi na przestrzeni 2–3 segmentów rdzeniowych, po czym wnikają do substancji szarej rogu tylnego. Część włókien C wnika do rogu tylnych bezpośrednio.

Czuciowe włókna aferentne kończą się w istocie szarej rogu tylnych rdzenia kręgowego. Zakończenia tych włókien posegregowane są w blaszki (wg Rexeda) w sposób, który charakteryzuje ich czynność a nie rozmiary. Zgodnie z takim układem nocycceptywne włókna A δ kończą się w blaszkach I, V i X, natomiast włókna C w blaszkach od I do V [32].

Za główne neuroprzebieżniki obwodowych neuronów nocycceptywnych uważa się substancję P oraz aminokwasu pobudzającego, takie jak glutaminian i asparaginian. Obecność aminokwasów pobudzających stwierdzono w dużych komórkach zwojów rdzeniowych [9, 15]. W małych komórkach zwo-

jowych, oprócz substancji P, wykryto wiele innych peptydów, jak np. somatostatynę, cholecystokininę, naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP), neurokininę A [7]. Wiele z tych substancji stwierdzono w istocie szarej rdzenia kręgowego. Niektóre z nich działają w sposób bezpośredni, inne zaś spełniają rolę neuromodulatorów [15, 29].

W obwodowym układzie nerwowym, oprócz uwrażliwienia nocycceptorów, czynnikiem inicjującym ból patologiczny może być także nieprawidłowa czynność nadpobudliwych neuronów czuciowych, będąca wynikiem ich uszkodzenia. Nawet niewielkie bodźce prowadzą wówczas do wyładowań o nietypowej lokalizacji (ektopia) wzdłuż przebiegu neuronów, głównie w miejscach ich uszkodzenia oraz w związanych z nimi zwojach korzeni grzbietowych. Według istniejącej hipotezy, dotyczącej sposobu powstawania wyładowań ektopowych, ciało komórki w zwoju korzenia grzbietowego dowiadyuje się o uszkodzeniu aksonu poprzez zmianę w składzie substancji troficznych transportowanych aksoplazmatycznie oraz być może przez zaburzoną impulsację z obwodu. W rezultacie dochodzi do zmian w metabolizmie neuronu czuciowego, a szczególnie w wytwarzaniu i dystrybucji kanałów jonowych i receptorów błonowych odpowiedzialnych za generowanie impulsów czuciowych. W ten sposób tłumaczy się powstawanie bólu neuropatycznego, który sprawia najwięcej trudności terapeutycznych [7].

NOCYCEPTYWNE SZLAKI WSTĘPUJĄCE

W rogach tylnych istoty szarej rdzenia kręgowego nocycceptywne włókna aferentne tworzą synapsy z neuronami, których docierają do wzgórza. Ze względu na spełniane funkcje wyróżniamy różne klasy tych neuronów. Te, które reagują na delikatne bodźce (np. dotyk) oraz charakteryzują się wzrostem odpowiedzi wraz z nasileniem intensywności bodźca należą do klasy określanej mianem WDR (*wide dynamic range*). Neurony WDR znajdują się głównie w blaszce V, ale także

w IV i VI. Reagują na stymulację zarówno z włókien typu A δ , jak i C. Zaobserwowano, że pobudzanie włókien C z częstotliwością 1 Hz wywołuje wzrastającą z każdym następnym bodźcem odpowiedź neuronów WDR. Ten samonapędzający się mechanizm (*wind up*) może tłumaczyć obserwowane u ludzi zjawisko uwrażliwienia na powtarzane z tą częstotliwością bodźce bólowe [33]. Stąd też konieczne wydaje się rozpoczęcie wczesnego i zdecydowanego leczenia przeciwbólowego, zanim dojdzie do niekontrolowanych, niezależnych od impulsacji obwodowej, wyładowań neuronów rdzenia.

Neurony WDR pobudzane są także przez bodźce trzewne. Zbieżność impulsacji trzewno-somatycznej na poziomie tych neuronów może wyjaśniać mechanizm bólu rzutowanego, czy też odruchowej dystrofii współczulnej (zmiany troficzne z towarzyszącym piekąco-palącym bólem inicjowane urazem lub patologicznym podrażnieniem nerwu).

Inną klasę neuronów rogu tylnego rdzenia kręgowego stanowią komórki reagujące wyłącznie na bodźce szkodliwe (NS – *nociceptive-specific*), które znajdują się w blaszce I. Także w przypadku tych neuronów powtarzana stymulacja prowadzi do ich uwrażliwienia oraz reagują na bodźce trzewne [6].

Najsłabiej poznaną grupę tworzą neurony zlokalizowane głównie w blaszce VII i VIII, do których również docierają bodźce trzewne.

Uważa się, że neurony NS związane są z czuciowo-dyskryminacyjnym, natomiast WDR – z afektywno-motywacyjnym aspektem bólu [6].

Aksony wymienionych klas neuronów przechodzą przez spoidło przednie i tworzą wstępujące szlaki bólowe w przednio-bocznych sznurach rdzenia kręgowego. W obrębie tych szlaków 50% aksonów pochodzi z neuronów WDR, a 30% – z komórek NS. Wyróżnia się dwie główne drogi: rdzeniowo-wzgórzową boczną i rdzeniowo-siatkowatą [31].

Aksony drogi rdzeniowo-wzgórzowej bocznej biorą początek w I, IV–VI, a także VII i VIII blaszce rogu tylnego i kończą się

w dwóch grupach jąder wzgórza: bocznych (jądro brzuszne tylnoboczne i grupa jąder tylnych) i przyśrodkowych (jądra śródblaszkowe, środkowe). Włókna przebiegające bocznie, pochodzące z blaszki I oraz IV–VI, przewodzą sygnały z mniejszych pól receptorynych oraz prawdopodobnie są odpowiedzialne za dyskryminacyjny komponent bólu. Nie wszystkie włókna drogi rdzeniowo-wzgórzowej bocznej docierają bezpośrednio do wzgórza, kolaterale prowadzą do tworów siatkowatego pnia mózgu [12]. Ponadto istnieją włókna, które nie ulegają skrzyżowaniu w spoidle przednim rdzenia.

Większość aksonów drogi rdzeniowo-siatkowej pochodzi z komórek blaszek VII, VIII i X istoty szarej rdzenia kręgowego i dociera do jąder tworów siatkowatego: grupy opuszkowo-mostowej (jądro olbrzymiokomórkowe, przyolbrzymiokomórkowe, jądro wielkie szwu, jądra siatkowate mostu: ogonowe i głowowe) i śródmózgowiowej (substancja szara okołowodociągowa, wzgórze górne, jądro przyramieniowe, jądra przedpokrywowe, jądro klinokształtne). Z wymienionych jąder biegają projekcje do przyśrodkowej grupy jąder wzgórza. Droga ta oprócz przekazywania informacji nocycyptywnej bierze udział w reakcjach autonomicznych, motorycznych, jak również uważa się, że jest dodatkowym komponentem odpowiedzialnym za afektywno-motywacyjny aspekt bólu [6].

Badania anatomiczne i elektrofizjologiczne wykazały istnienie dodatkowych dróg wstępujących, które mogą przewodzić informację nocycyptywną do ośrodków nadrdzeniowych. Tak więc układ nocycyptywny, podobnie jak inne układy o.u.n., składa się prawdopodobnie z kilku równoległych, chociaż ściśle związanych ze sobą szlaków przetwarzania informacji nocycyptywnej. Szlaki te mogą być w różnym stopniu modulowane zależnie od jakości i czasu trwania szkodliwej impulsacji i zachodzących reakcji behawioralnych.

Droga rdzeniowo/trójdzielno-/mostowo-migdałowata ma swój początek głównie

w neuronach blaszki I istoty szarej rdzenia kręgowego (także V i X). Przebiega w grzbietowo-bocznej części rdzenia i dociera do grzbietowo-bocznej części mostu, gdzie większość jej aksonów kończy się w polu przyramieniowym. Stąd główna projekcja prowadzi do jądra migdałowatego. Stymulacja tej drogi może być związana z silnymi reakcjami emocjonalnymi i autonomicznymi, które obserwowano u ludzi przy drażnieniu bocznej krawędzi PAG [2, 4].

Wyróżnia się także drogę rdzeniowo-szyjną, która ma znaczny udział w procesach nocycepcji szczególnie u zwierząt. Zlokalizowana jest w sznurach tylnych, a tworzą ją włókna pochodzące z neuronów jądra własnego rdzenia (komórki WDR). Jej aksony kończą się w jądrze szyjnym bocznym, mającym połączenia ze śródmózgowiem oraz jądrami wzgórza (brzusznym tylnobocznym i tylnymi) [5].

Oprócz wyżej wymienionych dróg badania wskazują na istotną rolę we wstępującym układzie nocyceptywnym niektórych struktur, np. jąder uzdeczki – niewielkiej struktury międzymózgowej znajdującej się powyżej wzgórza. Ma ona liczne aferentne i eferentne połączenia ze strukturami o dużym znaczeniu w modulacji procesów nocyceptywnych (m.in. z układem limbicznym, substancją szarą okołowodociągową, brzuszno-polem nakrywkowym, jądrami szwu) [18].

Inną strukturą odgrywającą prawdopodobnie ważną rolę modulującą w obwodach sprężenia zwrotnego między wstępującymi szlakami nocyceptywnymi i antynocyceptywnymi szlakami zstępującymi jest jądro przedpokrywowe przednie – jedno z jąder kompleksu przedpokrywowego górnego śródmózgowia [21].

Sposób przekazywania informacji nocyceptywnej z neuronu pierwszego na drugi nie jest jeszcze całkowicie wyjaśniony. Na jej przewodzenie wpływa szereg neuronów w tej części rdzenia poprzez liczne substancje neuroprzekąznikowe działające na odpowiednie receptory. Pobudzająco na neurony rogów tylnych działa substancja P i glutami-

nian. Wydaje się, że transmisja glutaminergiczna poprzez aktywację receptorów dla aminokwasów pobudzających (zarówno NMDA jak i nie-NMDA) ma pierwszorzędne znaczenie w przekazywaniu informacji bólowej o różnej modalności. Hamująco na neurony nocyceptywne wpływają aminokwasy hamujące (GABA, glicyna), enkefaliny, galanina, jako neuroprzekazniki interneuronów działających poprzez zakończenia pre- i postsynaptyczne. Interneurony hamujące są bogato rozmieszczone w powierzchnych warstwach istoty szarej rdzenia kręgowego [15, 23]. Neuroprzekazniki obecne w zakończeniach aksonów zstępujących z wyższych ośrodków o.u.n., takie jak serotonina, noradrenalina, dopamina mają także działanie hamujące podobnie jak acetylocholina i prawdopodobnie neuropeptyd Y [11, 13, 14]. Dane dotyczące działania innych substancji obecnych w istocie szarej rdzenia, które mogą być związane z nocycepcją są jeszcze niesprecyzowane.

Podobnie jak na obwodzie, powstanie bólu patologicznego w ośrodkowym układzie nerwowym tłumaczy się uwrażliwieniem neuronów dróg bólowych (sensytyzacja ośrodkowa). Zjawisko to może wystąpić w wyniku nawet stosunkowo krótkotrwałej stymulacji bodźcami szkodliwymi pochodzącymi z prawidłowego lub ektopowego źródła na obwodzie, a także po bezpośrednim uszkodzeniu o.u.n. (np. ból poudarowy, ból „wzgórzowy”). Czasowe i przestrzenne sumowanie impulsacji nocyceptywnej prowadzi do depolaryzacji większej niż w warunkach fizjologicznych liczby neuronów w rogach tylnych rdzenia (poszerzenie neuronalnych pól odbiorczych), co klinicznie manifestuje się allodynią i/lub hiperalgecją. Sumowanie postsynaptyczne inicjuje zmiany w układzie wtórnych przekazników wewnątrzkomórkowych i fosforylacji receptorów. Wydaje się, że najważniejszą rolę w zjawisku uwrażliwienia ośrodkowego spełniają receptory NMDA (N-metylo-D-asparaginowe) i neurokininowe NK1 (pobudzane przez substancję P). Pobudzenie tych

receptorów wywołuje zwiększony napływ jonów wapnia do wnętrza komórki, uruchamiając kaskadę procesów prowadzących następnie do ekspresji protoonkogenów (c-fos i c-jun) i ostatecznie do dłuższej trwających zmian w czynności neuronów [9, 33, 34].

W warunkach podwyższonego stężenia jonów wapnia w komórce dochodzi do zwiększenia aktywności wielu enzymów. Stwierdzono m.in. wzrost syntezy nietypowego przekaźnika jakim jest tlenek azotu (NO). Wykazano obecność syntezy NO w regionach ważnych dla transmisji nocycceptywnej, np. w rogu tylnym rdzenia kręgowego i komórkach zwojów rdzeniowych. Chociaż nadal sposób działania NO w procesach związanych z bólem nie został do końca poznany, potwierdzono jego udział w mechanizmach powstawania zjawiska *wind-up* i ośrodkowej sensytyzacji, bólu zapalnego i neuropatycznego w zwierzęcych modelach bólu. Prawdopodobnie NO zwiększa uwalnianie neurotransmiterów z włókien C, a co za tym idzie nasila przekaznictwo bólowe [34].

NEURONY WZGÓRZOWO-KOROWE

Na podstawie doświadczeń klinicznych Head i Holmes, a także Penfield twierdzili, że kora mózgowa nie jest związana z odczuciem bólu. Wierzyli, że wrażenia bólowe powstają raczej we wzgórzu. Stymulacja pewnych obszarów kory mózgowej u ludzi może jednak powodować ból, a uszkodzenia w obrębie kory zakrętu zaśrodkowego mogą redukować odczucie bólu. Chorzy na padaczkę podczas aury poprzedzającej napad niekiedy czują ból, a uszkodzenia kory mózgowej mogą być przyczyną zespołu przypominającego ból wzgórzowy [16].

Ostatnim neuronem klasycznej drogi przekaznictwa bólowego są komórki wzgórza, których aksony docierają do kory mózgowej. Neurony grupy bocznej jąder wzgórza kończą się w korze somato-sensorycznej (pola SI i SII), co pozwala na określenie lokalizacji i charakteru bodźca bólowego. Kora

prawdopodobnie nie jest jedynym miejscem odpowiedzialnym za odczucie bólu, ponieważ nawet jej usunięcie nie znosi bólu patologicznego. Szlaki wiodące do kory czuciowej są filogenetycznie młodsze od tych, które prowadzą włókna z neuronów jąder grupy przyśrodkowej do kory przedczołowej i przedniej części zakrętu obręczy, a związane z emocjonalną reakcją na ból i cierpieniem. Dane kliniczne wskazują, że lobotomia płatów czołowych moduluje odczucie bólu zwiększając tolerancję na ból i eliminuje związane z nim cierpienie. Za afektywno-motywacyjny wymiar bólu odpowiedzialne są ośrodki układu limbicznego. Zarówno kora przedczołowa, jak i kora zakrętu obręczy ma z nimi ścisłe połączenia [19, 24].

MODULACJA INFORMACJI NOCYCEPTYWNEJ

Informacja nocycceptywna docierająca do wyższych piętér o.u.n. znajduje się zarówno pod kontrolą segmentarną neuronów rdzenia, jak i układów zstępujących, co pozwala na selekcję i „opracowanie” impulsacji bólowej już na poziomie istoty szarej rogów tylnych rdzenia.

W rdzeniu kręgowym ta kontrola ma głównie charakter hamujący. Odbywa się m.in. przy udziale grubych włókien odpowiedzialnych za czucie ułożenia i wibracji, które wnikają do sznurów tylnych. Praktycznie zastosowanie znalazła tu przezskórna stymulacja elektryczna tych neuronów, a także próby bezpośredniego drażnienia sznurów tylnych. Efekt analgetyczny może utrzymywać się jeszcze długo po tych zabiegach, co tłumaczy się zaistnieniem dłuższej trwających zmian plastycznych w ośrodkowym układzie nerwowym [6].

Istota galaretowata, która jest jednym z obszarów o największej gęstości neuronów czuciowych w o.u.n., ma kluczowe znaczenie dla odbioru i modulacji informacji nocycceptywnej. Zawiera ona układ interneuronów o krótkich projekcjach oraz liczne neuroprekaźniki ważne dla mechanizmów

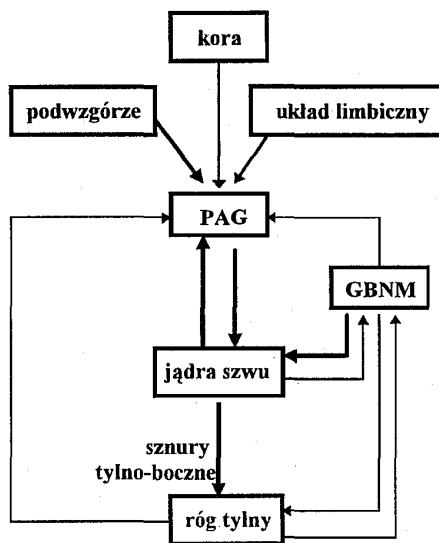
bólu. Oprócz układu opioidowego w procesy te zaangażowane są aminokwasy pobudzające, substancja P, GABA, somatostatyna, neurotensyna, galanina, cholecystokina i neuropeptyd Y [8].

Istnienie specyficznego układu modulującego przewodzenie informacji bólowej na poziomie rdzenia kręgowego zaproponowali Melzack i Wall, przedstawiając w 1965 roku tzw. „bramkową teorię kontroli bólu” [17]. Według tej teorii „bramkę” stanowią neurony istoty galaretowatej, które modulują dopływ impulsów do komórki projekcyjnej rdzenia przesyłającej informację nocycyptywną dośrodkowo. Z kolei komórki istoty galaretowatej podlegają antagonistycznemu wpływom włókien czuciowych grubych i cienkich nocycyptywnych. Bodźce nieszkodliwe (bezbolesne) pobudzają włókna grube, które następnie poprzez kolaterale pobudzają komórki istoty galaretowatej, wywierające hamujący wpływ na przekazanie informacji do komórki projekcyjnej. Drażnienie bolesne wywołuje aktywację włókien nocycyptywnych, które hamują neurony istoty galaretowatej i w ten sposób pobudzają komórki projekcyjne, co pozwala na dalsze przewodzenie impulsacji bólowej.

Uwzględniając jednak prędkość przewodzenia włókien grubych i cienkich, informacja przekazywana tymi ostatnimi dociera do rogu tylnego w czasie gdy komórki istoty galaretowatej są już pobudzone i działają hamująco na przekazywanie informacji do komórki projekcyjnej.

Teoria ta, chociaż od początku wzbudzała entuzjazm wśród klinicystów, nie została do końca potwierdzona doświadczalnie. Obecnie wiadomo, że „bramkowanie” realizowane jest nie tylko na poziomie istoty szarej rdzenia, ale także przez układy zstępujące.

Modulacja przekazywania bólowego jest związana prawdopodobnie z istnieniem kilku ściśle współdziałających ze sobą układów zstępujących o różnych substancjach przekazywanych, które tworzą pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego z wstępującym układem nocycyptywnym (rys. 2).



Rysunek 2. Schemat nadodrzeniowej modulacji nocycyptywności (objaśnienia w tekście)

Hagbarth i Kerr w 1954 r. po raz pierwszy udowodnili, że nadodrzeniowe ośrodki mózgu mogą kontrolować wstępujące drogi czuciowe, a Carpenter w 1965 r. doświadczalnie zademonstrował zstępującą kontrolę bodźca czuciowego [31]. Hipoteza udziału zstępujących układów w modulacji bólu została potwierdzona wraz z odkryciem zjawiska analgezji wywołanej drażnieniem elektrycznym (*stimulation produced analgesia* – SPA). Reynolds [1969] stwierdził, że drażnienie różnych okolic mózgu (szczególnie PAG) zwierząt prowadzi do głębokiej analgezji [16]. Późniejsze badania wykazały obecność w tych obszarach endogennych substancji opioidowych [31].

Obecnie poznane szlaki zstępujące pochodzą z kory czuciowo-ruchowej, wzgórza i pnia mózgu. Do głównych neuroprzekazników w tych drogach zalicza się serotoninę, noradrenalinę, adrenalinę i opioidy. Ważną rolę odgrywają również GABA, acetylocholina, aminokwasy pobudzające i prawdopodobnie neurotensyna [10, 11, 13, 22].

Stymulacja kory czuciowej i ruchowej może wywierać wpływ pobudzający lub ha-

mujący na neurony WDR i NS rdzenia kręgowego. Odbywa się to bezpośrednio poprzez włókna zstępujące lub pośrednio przez struktury pnia mózgu.

Twór siatkowaty pnia mózgu ma ściśle połączenia z jądrami siatkowatymi wzgórza uczestniczącymi w procesach przekaźnictwa bólu oraz z jądrami podwzgórza związanymi z autonomicznym układem nerwowym. Trzewna reakcja na bodźce bólowe przynajmniej po części jest wynikiem interakcji pomiędzy tymi regionami [6].

Włókna zstępujące z pnia mózgu rozpoczynają się w jądrach tworu siatkowatego: w śródmózgowiu w brzusznej części PAG (jądro grzbietowe szwu), w grzbietowo-bocznej części nakrywki mostu (GBNM – do tego obszaru zalicza się jądro klinokształtne, jądra: podsinawe i przyramieniowe, region A7 zawierający neurony noradrenergiczne), a w rdzeniu przedłużonym – w jądrze wielkim i środkowym górnym szwu. Do tych jąder docierają włókna drogi rdzeniowo-siatkowatej. Pobudzanie wymienionych jąder zmniejsza aktywność komórek WDR i NS rogu tylnego i osłabia ich odpowiedź na bodźce bólowe [10].

PAG otrzymuje liczne włókna z podwzgórz. Poza tym obszar ten ma projekcje z kory, ciała migdałowatego, jąder mostowo-opuszkowej części tworu siatkowatego, miejsca sinawego i innych regionów katecholaminergicznych pnia mózgu. PAG otrzymuje również włókna neuronów blaszki I rogu tylnego. Tylko nieliczne włókna zstępują z PAG bezpośrednio do rdzenia. Większość z nich dociera do jądra wielkiego szwu, które ma bogate połączenia z rogami tylnymi [1, 10, 25].

Jądro wielkie szwu należy do przednio-brzuszo-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (znanej jako RVM – *rostral ventromedial medulla*), gdzie znajdują się także: jądro olbrzymiokomórkowe (część α) oraz jądro przyolbrzymiokomórkowe. Region ten bogaty w serotoninę, spełnia prawdopodobnie kluczową rolę w kontroli nocyciepcji w rdzeniu kręgowym wywierając bezpośrednio toniczne działanie hamujące na neurony rogu tylnego.

Możliwe jest także pośrednie działanie hamujące włókien z RVM poprzez stymulację inter-neuronów hamujących (np. GABA-ergicznych, opioidowych) i/lub hamowanie inter-neuronów pobudzających, które znajdują się w rogach tylnych [3, 25].

PAG jest głównym źródłem projekcji do RVM. Region ten ma także połączenia z sąsiadującą grzbietową częścią tworu siatkowatego, GBNM [10, 28]. Aksony neuronów RVM przez sznury grzbietowo-boczne docierają do rogów tylnych istoty szarej (I, II, V blaszka) [25]. Stymulacja jądra wielkiego szwu powoduje uwalnianie, obok serotoniny, również noradrenaliny, która włączona jest w procesy modulacji bólu. Źródłem tej monoaminy w RVM jest miejsce sinawe oraz opuszkowe i mostowe obszary określane jako A1, A5 i A7. Wykazano, że noradrenalina poprzez receptory α wywiera istotny wpływ hamujący na neurony rogu tylnego [13].

Region GBNM również odgrywa ważną rolę w modulacji bólu. Podobnie jak PAG otrzymuje włókna aferentne z blaszki I rogu tylnego i wysyła (oraz otrzymuje) projekcje do RVM [10]. Wykazano, że stymulacja tego obszaru, bogatego w neurony noradrenergiczne, może osłabiać ból przewlekły [35].

Odkrycie ważnej roli monoamin w mechanizmach zstępującej kontroli bólu skierowało uwagę badaczy na możliwość zastosowania trójcyklicznych leków przeciwpresyjnych oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w terapii przewlekłych zespołów bólowych.

Modulacja informacji nocycytywnej w drogach zstępujących jest ściśle uzależniona od endogennych opioidów (enkefalina, β -endorfina, dynorfina). Uszkodzenia w pniu mózgu mogą zmniejszyć efekty zastosowanej ogólnie morfiny, a nalokson może osłabiać efekt analgetyczny wywołany stymulacją PAG i jądra wielkiego szwu [34].

Anatomiczne i czynnościowe związki pomiędzy neuronami serotonergicznymi, noradrenergicznymi i opioidowymi nadal są przedmiotem wielokierunkowych badań.

Duże znaczenie dla lepszego zrozumienia procesów modulacji nocyceptywnej z PAG i RVM miało zidentyfikowanie w tych obszarach dwóch klas neuronów modulatorowych o przeciwstawnym działaniu.

Komórki *off* wpływają hamująco na transmisję nocyceptywną, natomiast neuroony *on* – torująco (bezpośrednio poprzez drogi zstępujące lub przez hamowanie komórek *off*). Koordynacja aktywności tych neuronów głównie zależy od międzykomórkowych projekcji komórek *off*, które pobudzają inne komórki *off* i hamują komórki *on*. Te ostatnie mogą hamować sąsiadujące komórki *off*, jak też pobudzać inne komórki *on*. Aksony obu klas neuronów mają projekcje zarówno do rogów tylnych rdzenia, jak też do czuciowego kompleksu nerwu trójdzielnego. W interakcje pomiędzy neuronami obszaru RVM zaangażowane są liczne neuroprzekazniki [10, 11]. Opioidy pobudzają komórki *off* i hamują komórki *on*. Ponadrdzeniowe mikroiniekcje opioidów wyzwalają uwalnianie serotoniny w rdzeniu kręgowym. Biorąc pod uwagę fakt, że jedynie komórki *off* pobudzane są przez opioidy, musi istnieć pewna grupa komórek *off* zawierających serotoninę [14]. Zewnętrznym źródłem serotoniny w RVM jest głównie PAG [3]. Noradrenalina ma także wpływ modulujący na neurony RVM. Wykazano, że działa ona przede wszystkim na komórki *on*, przy czym jest to efekt głównie hamujący [13, 34].

W regionie RVM obecne są także liczne zakończenia nerwowe (głównie z PAG) i komórki (prawdopodobnie *on*) GABA-ergiczne, które wpływają hamująco na komórki *off* [22].

Do neuroprzekazników o działaniu przeciwstawnym na komórki *off*, czyli pobudzającym, należą aminokwasy pobudzające i neurotensyna [34].

Przekaznictwo bólowe nie jest obecnie postrzegane jako proste zjawisko, ale jako informacja będąca wynikiem modulacji i interakcji licznych układów przekazywanych na wszystkich poziomach układu nerwowego.

Cały układ jest plastyczny, odpowiadająca na różnorodne bodźce środowiska oraz potrzeby, zarówno psychiczne jak i fizyczne, naszego organizmu. W konsekwencji, nie ma zwykle prostej i jasnej relacji między bodźcem i reakcją na ból. Zrozumienie tych procesów pozwoli na racjonalne i skuteczne leczenie oraz zabezpieczenie przed bólem.

PIŚMIENNICTWO

1. Basbaum A.I., Ralston H.J.III: Bulbospinal projections in the primate: a light and electron microscopic study of a pain modulating system. *J. Comp. Neurol.* 1986, 250, 311.
2. Bechara A., Martin G.M., Pridgar A. i wsp.: The parabrachial nucleus: a brain stem substrate critical for mediating the aversive motivational effects of morphine. *Behav. Neurosci.* 1993, 107, 1, 147.
3. Beitz A.J., Shepard R.D., Wells W.E.: The periaqueductal grey – raphe magnus projection contains somatostatin, neurotensin and serotonin but not cholecystokinin. *Brain Res.* 1983, 261, 132.
4. Bernard J.F., Besson J.M.: The spino (trigemino) pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol.* 1990, 63, 3, 473.
5. Boivie J.: Thalamic projections from lateral cervical nucleus in monkey. A degeneration study. *Brain Res.* 1980, 198, 13.
6. Cross S.: Pathophysiology of pain. *Mayo Clin. Proc.* 1994, 69, 3753.
7. Devor M.: Pain mechanisms and pain syndromes. W: Campbell J. (red.): *Pain 1996 – an updated review.* IASP Press, Seattle 1996, 103–112.
8. Dickenson A.H.: Pharmacology of pain transmission and control. W: Campbell J. (red.): *Pain 1996 – an updated review.* IASP Press, Seattle 1996, 113–121.
9. Dougherty P.M., Palecek J., Paleckova V. i wsp.: The role of NMDA and non-NMDA excitatory amino acid receptors in the excitation of primate spinothalamic tract neurons by mechanical, chemical, thermal, and electrical stimuli. *J. Neurosci.* 1992, 12, 8, 3025.
10. Fields H.L., Basbaum A.I.: Central nervous system mechanisms of pain modulation. W: Wall P.D., Melzack R. (red.): *Textbook*

- of pain. Churchill Livingstone, Edinburgh, London 1994, 243–257.
11. Fields H.L., Heinricher M.M., Mason P.: Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *An. Rev. Neurosci.* 1991, 14, 219.
 12. Kevetter G.A., Willis W.D.: Spinothalamic cells in the rat lumbar cord with collaterals to the medullary reticular formation. *Brain Res.* 1982, 238, 181.
 13. Kuraishi Y., Satoh M., Takagi H.: The descending noradrenergic system and analgesia. *Pain and Headache* 1987, 9, 1–63.
 14. Kwiat G.C., Basbaum A.I.: The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosens. Motor. Res.* 1992, 9, 157.
 15. Lima D., Avelino A., Coimbra A.: Morphological Characterization of marginal (lamina I) neurons immunoreactive for substance P, enkephalin, dynorphin and gamma-aminobutyric acid in the rat spinal cord. *J. Chem. Neuroanat.* 1993, 6, 43.
 16. Mayer D.J., Libeskind J.C.: Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res.* 1974, 68, 73.
 17. Melzack R., Wall P.D.: Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965, 150, 971.
 18. Nagao M., Kamo H., Akiguchi I. i wsp.: Induction of c-Fos-like protein in the lateral habenular nucleus by persistent noxious peripheral stimulation. *Neurosci. Lett.* 1993, 151, 37.
 19. Narkiewicz O., Nitecka L.: Ośrodki i drogi nerwowe modulujące czucie bólu. W: *Przewłocka B. (red.): Ból. Mogilany 1985*, 13.
 20. Pain terms: A list with definitions and notes of usage. *Pain* 1979, 6, 249.
 21. Rees H., Roberts M.H.T.: The anterior pretectal nucleus: a proposed role in sensory processing. *Pain* 1993, 53, 121.
 22. Reichling D.B., Basbaum A.I.: Contribution of brainstem GABA-ergic circuitry to descending antinociceptive controls: I. GABA-immunoreactive projection neurons in the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus. *J. Comp. Neurol.* 1990, 302, 370.
 23. Rowan S., Todd A.J., Spike R.C.: Evidence that neuropeptide Y is present in GABA-ergic neurons in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord. *Neurosci.* 1993, 53, 2, 537.
 24. Schmidt R.F.: Aspekty fizjologiczne i patofizjologiczne bólu. W: *Worz R. (red.): Farmakoterapia bólu. PZWL, Warszawa 1992*, 17–49.
 25. Sim L.J., Joseph S.A.: Efferent projections of the nucleus raphe magnus. *Brain Res. Bull.* 1992, 28, 679.
 26. Sorkin L.S., McAdoo D.J., Willis W.D.: Raphe magnus stimulation-induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn. *Brain Res.* 1993, 618, 95.
 27. Szczudlik A.: Patomechanizmy bólu. W: *Domżał T. (red.): Ból podstawowy objaw w medycynie. PZWL, Warszawa 1996*, 39–50.
 28. Van Bockstaele E.J., Aston-Jones G., Pieribone V.A. i wsp.: Subregions of the periaqueductal gray topographically innervate the rostral ventral medulla in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1991, 309, 305.
 29. Wallis D.I., Wu J., Wang X.: Descending inhibition in the neonate rat spinal cord is mediated by 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacol.* 1993, 32, 1, 73.
 30. Wiesenfeld-Halin Z., Xu X.-J.: The differential roles of substance P and neurokinin A in spinal cord hyperexcitability and neurogenic inflammation. *Regulatory Peptides* 1993, 46, 165.
 31. Willis W.D.: The pain system. The neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system. Karger, Basel. New York 1985.
 32. Willis W.D.: The origin and destination of pathways involved in pain transmission. W: *Wall P.D., Melzack R. (red.): Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh 1989*, 112–127.
 33. Woolf C.: The dorsal horn: state-dependent sensory processing and the generation of pain. W: *Wall P.D., Melzack R. (red.): Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994*, 101–112.
 34. Yaksh T.Y., Malmberg A.: Central pharmacology of nociceptive transmission. W: *Wall P.D., Melzack R. (red.): Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994*, 165–200.
 35. Young R.F. i wsp.: Chronic stimulation of the Klliker-Fuse nucleus region for relief of intractable pain in humans. *J. Neurosurg.* 1992, 76, 979–985. 70.

*Adres: Dr Marek Kowalczyk, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii w Warszawie
ul. Kozielska 4, 01-163 Warszawa*