

Физиологија и класификација бола



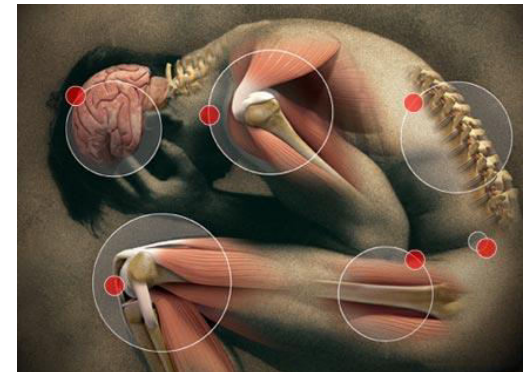
Проф. др Зорица Јовановић,
Катедра за Патолошку физиологију
Факултет медицинских наука Крагујевац

Дефиниције бола

БОЛ је непријатна сензација која у мозак директно доноси обавештења о стању организма и његовом односу са околином

БОЛ је индивидуалан и субјективан доживљај модулиран физиолошким, психолошким и другим факторима (претходно искуство, култура, страх).

У ширем смислу „бол је све оно што болесник каже да га боли“.



Подела бола

Према **трајању**: акутни и хронични бол

Према **локализацији**: соматски и висцерални бол

Према **патогенези**: ноцицептивни и неуропатски бол

Према **етиологији**: немалигни и малигни бол

Према **интезитету**: благ, умерен и јак бол

Акутни бол

- Траје до три месеца
- Симптом ткивног оштећења после обољења, трауме или операције.
- Акутни бол има позитивну улогу упозорења и заштите организма од претећег оштећење ткива.



Акутни бол

- Постоперативни бол
- Бол код пацијената са тешким органским болестима (панкреатитис)
- Акутни бол повезан са малигним обољењем или лечењем
- Порођајни болови

Хронични бол

Хронични бол траје најмање 3 месеца.

Хронични бол је посебна **болест** са специфичним карактеристикама, која наставља да постоји и након престанка узрока који је довео до бола.

Узрок је често непознат, развија се подмукло.



Хронични бол може бити:

- 1. Перзистентан (упоран) бол** омогућава прилагођавање (функције тела су нормалне, али је бол присутан)
- 2. Интермитентни бол** производи физиолошки одговор сличан оном код акутног бола.

Хронични бол



Европска Федерација
Интернационалног
удружења за
проучавање бола -1995.

- Европска Федерација Интернационалног удружења за истраживање бола (EFIC) је 2001. донела **Декларацију** да је хроничан бол издвојен ентитет, који се сматра и третира као болест:

"Хроничан бол је специфичан здравствени проблем, са свим својим правом да буде проглашен за болест“.

ICD-10-CM: Sindrom hroničnog bola G89.4

European Federation of IASP Chapters. EFIC's Declaration on Chronic Pain as a Major Healthcare Problem, a Disease in its Own Right. Presented at the European Parliament, Brussels, Belgium, Oct 9, 2001. Available at <http://www.painreliefhumanright.com/pdf/06declaration>.

Међународна класификација хроничног бола (*The International Classification of Diseases, ICD*) (11. ревизија) 2014. год.

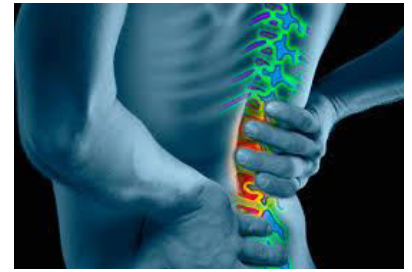
1. Примарни хронични бол
2. Хронични канцерски бол
3. Хронични посттрауматски и постоперативни бол
4. Хронични неуропатски бол
5. Хронична главобоља и орофацијални бол
6. Хронични висцерални бол
7. Хронични мишићноскелетни бол

Хронични бол-подела

1. Хроничан неканцерски:

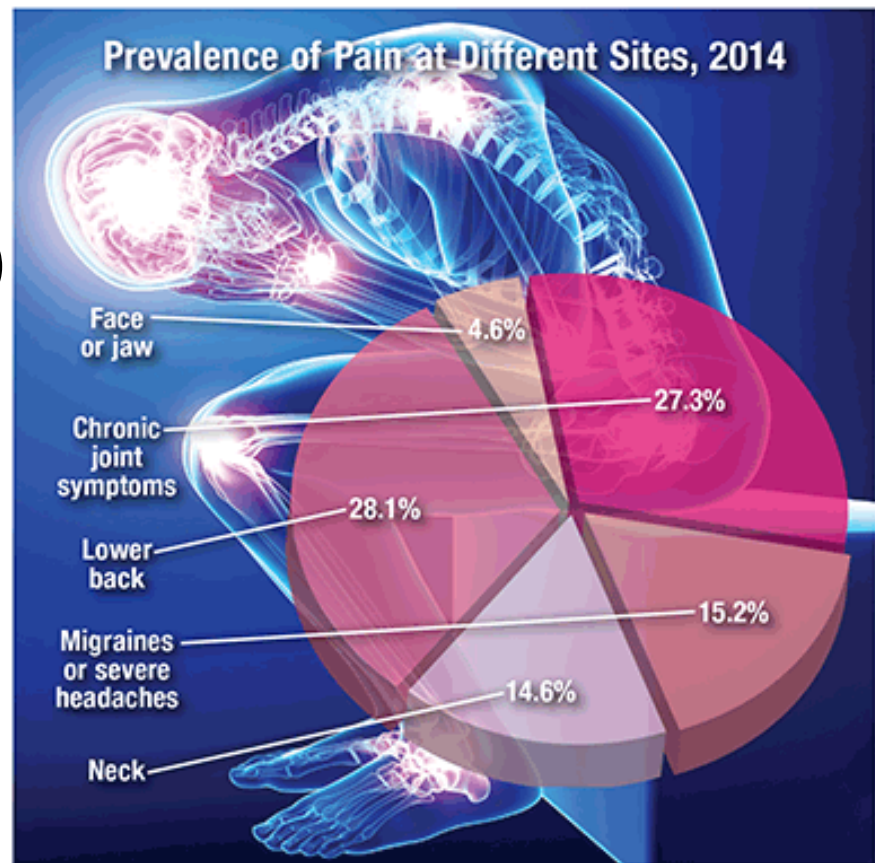
- бол у леђима (*back pain*)
- остеоартритиси (колено, кук, раме),
- главобоље (мигрена)
- неуропатски бол

2. Хроничан канцерски



Хронични бол-преваленца

- Бол у леђима (28%)
- Бол у зглобовима (27%)
- Тешка главобоља и мигрена (15%)
- Бол у врату (14%)
- Орофацијални бол (5%)



Соматски бол

Соматски бол: кожа, слузокожа, везивно ткиво, мишићи, тетиве, фасције, зглобови, кости.

Соматски бол: оштар, јасно локализован, константан, није праћен ирадијацијом

Клинички примери:

- Лацерације, посекотине, абразије, контузије коже, опекотине коже (хемијске, термичке)
- Кости, зглобови, мишићи (повреде, запаљење)

Висцерални бол

Висцерални бол (срце, плућа, гастроинтестинални тракт, панкреас, јетра, мокраћна бешика, итд.)

За разлику од соматских ткива, унутрашњи органи су обично слабо осетљиви на класичне болне стимулансе (механичке, термичке), али су осетљиви на исхемију (*angina pectoris*), запаљење (*appendicitis*), итд.

- туп, слабо локализован, дифузан, неугодан, често растућег интензитета
- праћен ирадијацијом у друга места
- праћен надражајем симпатикуса и парасимпатикуса

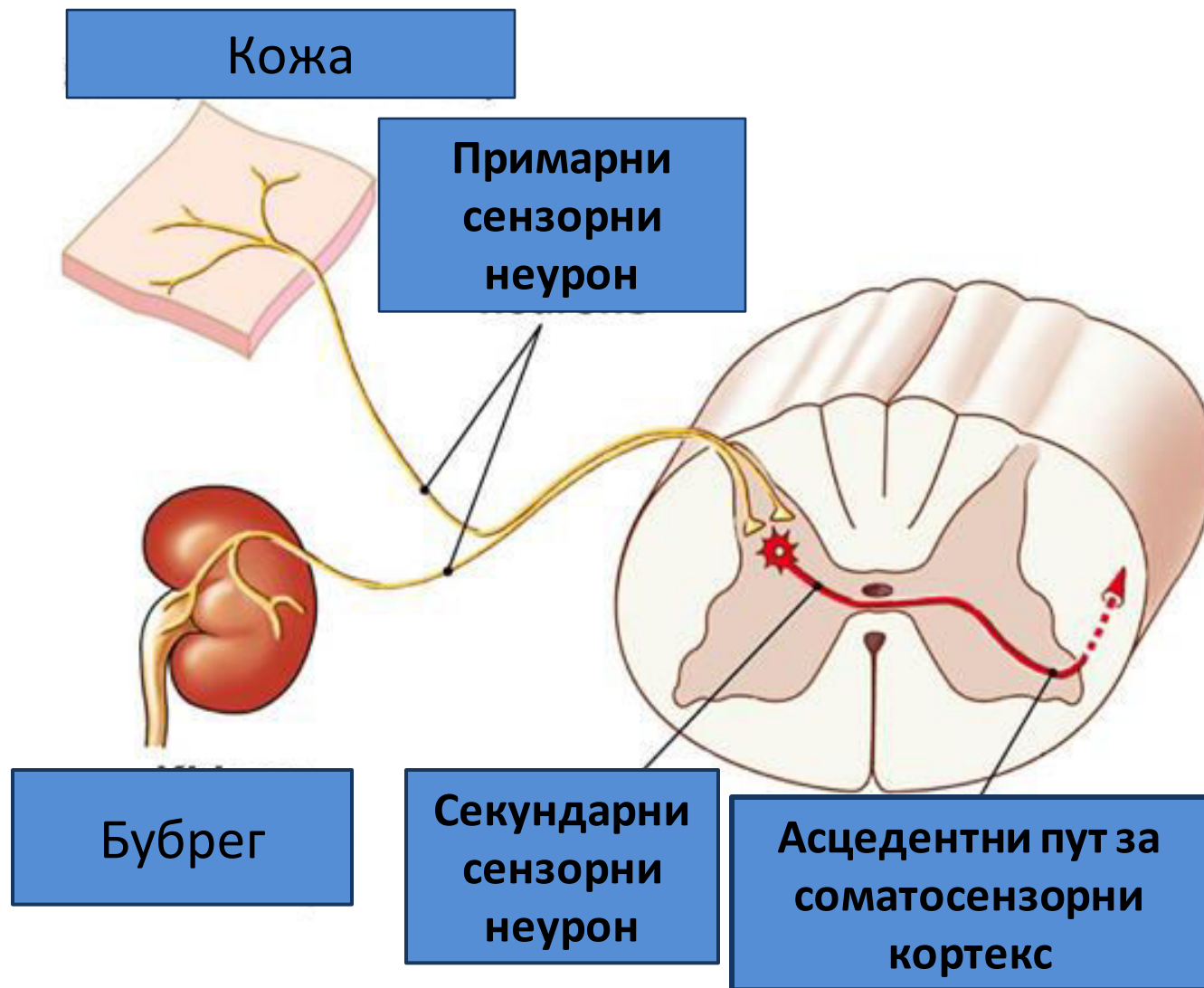
Клинички примери:

Бол у абдомену (апендицитис, панкреатитис)

Бол у грудима (акутни инфаркт миокарда)

Бубрежне колике

Рефлектован бол



Неуропатски бол

Периферни неуропатски бол

Дијабетесна неуропатија

Постхерпетична неуропатија

HIV неуропатије

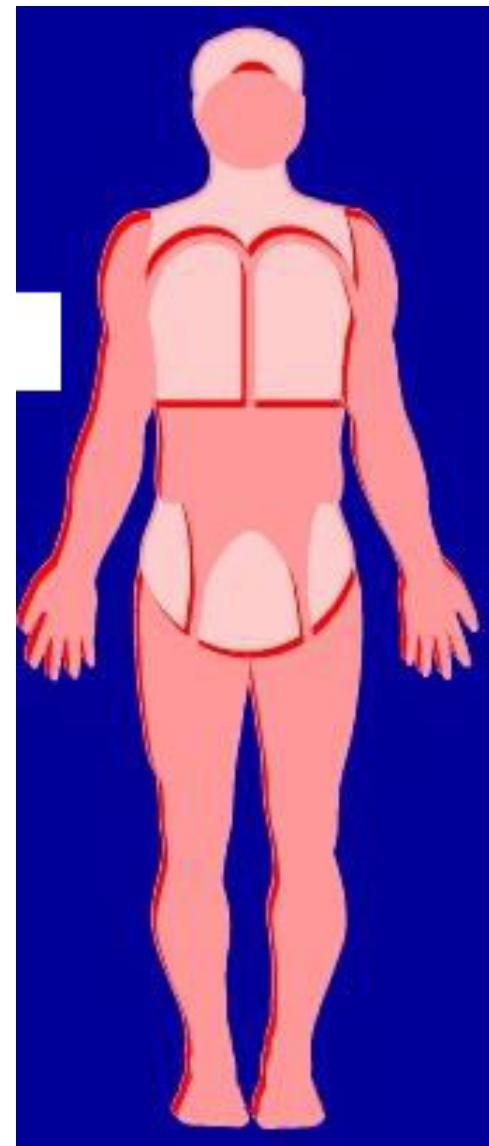
Комплексни регионални болни синдром

Механичке неуропатије

Фантомски бол

Посттауматске неуропатије

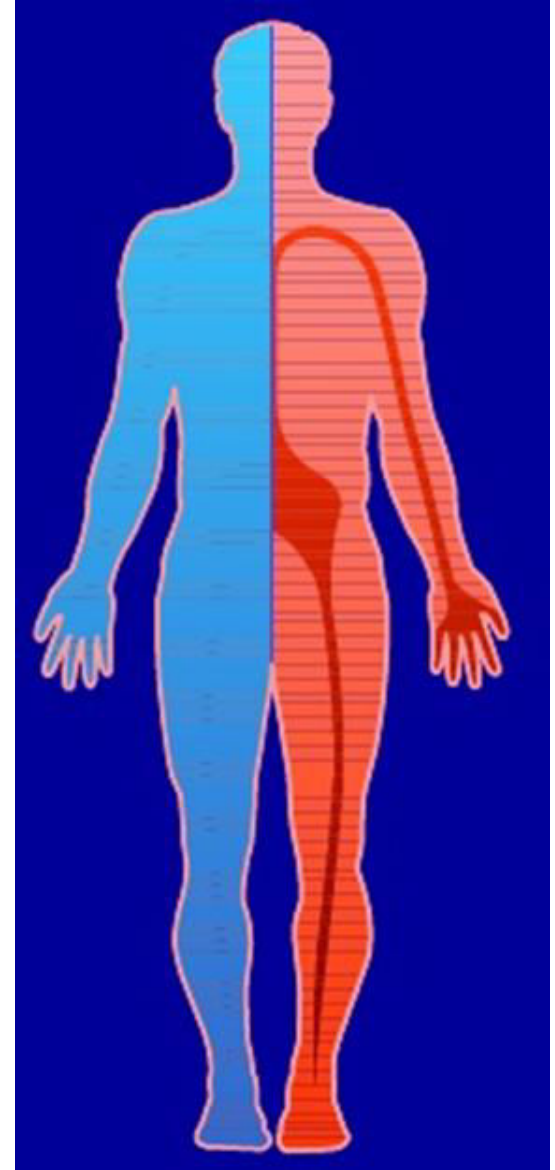
Неуропатије изазване малигним обољењем или хемиотерапијом



Неуропатски бол

Централни неуропатски бол

- Бол након цереброваскуларног инсульта
- Бол код мултипле склерозе и Паркинсонове болести
- Компресивна мијелопатија код спиналне стенозе
- Постисхемичне и пострадијационе мијелопатије



Подела бола према етиопатогенези

Ноцицептивни и неуропатски бол

Ноцицептивни бол

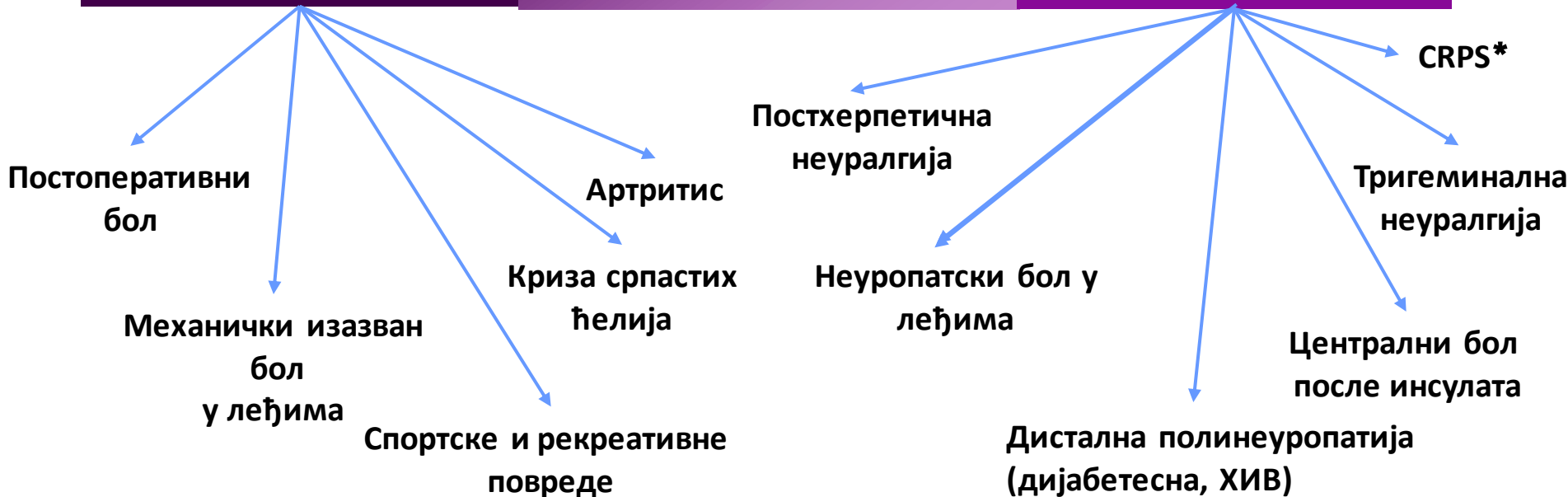
Узрокован
активацијом нервних
путева у одговору на
оштећење ткива

Мешовити бол

Узрокован комбинацијом
примарног оштећења и
секундарних ефеката

Неуропатски бол

Узрокован
примарним
оштећењем или
дисфункцијом
нервног система



Неурофизиологија бола

Између места деловања ноцицептивног стимулуса и перцепције бола, дешавају се комплексни неурофизиолошки процеси –

НОЦИЦЕПЦИЈА

НОЦИЦЕПЦИЈА обухвата четири физиолошка процеса:

- **Трансдукција** (рецептори)
- **Трансмисија** (преношење импулса кроз сензорни нервни систем)
- **Модулација** (модификовање трансмисије)
- **Перцепција** (спознаја бола) резултат интеграције претходних процеса

Нервна пластичност

- Систем нервних путева бола је ПЛАСТИЧАН.
- Стварају се нове везе, ћелије прерано улазе у апоптозу, мењају се фенотипи ћелија, покреће се производња нових нервних трансмитера. Ствара се потпуно нови систем.
- Нервна пластичност је посебно значајна код пацијената са хроничном малигном и немалигном променом.

Рецептори за бол (ноцицептори) и стимулација

- Рецептори су **слободни нервни завршеци**
- Нема специјализованих “рецептора” за бол
- Ноцицептори одговарају на различите стимулусе: **механичке, термичке и хемијске**
- Постоје: *механосензитивни, хемосензитивни и термосензитивни* рецептори за бол
- Неки рецептори одговарају на поједине облике стимулуса, док други (**полимодални** рецептори) одговарају на сва три облика стимулуса
- Рецептори се **не адаптирају** (хипералгезија)
- Ноцицептори претварају сензорне информације у електрохемијски сигнал.
- **Локализација:** у кожи, мишићима, зглобовима, унутрашњим органима

Стимулација рецептора за бол

Ткивно оштећење прати оштећење ћелија из којих се ослобађају:

- H^+ , K^+ јони
- инфламаторни медијатори: брадикинин, хистамин, серотонин, цитокини, метаболити арахидонске киселине (простагландини, простациклини, тромбоксан, леукотриени).

Ови инфламаторни медијатори стимулишу периферне ноцицепторе

Активација ноцицептора доводи до ослобађања:

- супстанце *P* (SP)
- пептида сличаног калцитонину (*CGRP*)
- фактора раста неурона (*NGF*) и
- азотног оксида (*NO*)

РЕЗУЛТАТ: смањен праг активације и повећан одговор ноцицептора на стимулусе

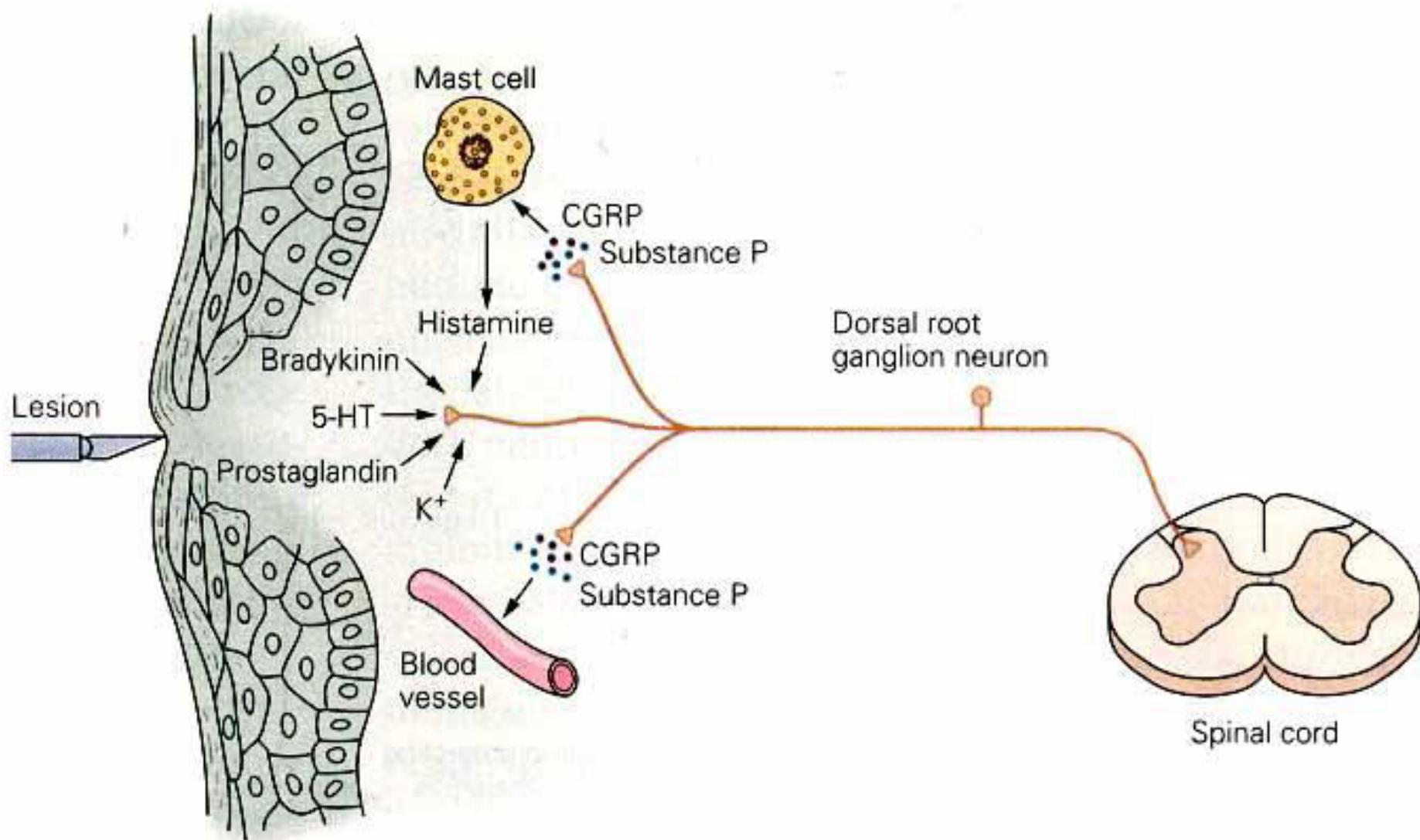
Супстанца Р

- Производња се повећава у већини болних стања у примарним аферентним неуронима
- Неуротрансмитер
- Вазодилатација, едем
- Ослобађање хистамина
- **Капсаицин** (неуротоксин), блокира ослобађање супстанце Р из слободних нервних завршетака, смањује број неурона који садрже супстанцу Р.

Пептид сличан калцитонину (*CGRP*)

- Слично дејство као супстанца Р
- Повећава одговор периферних нервних завршетака (сензитизација)
- Вазодилататор
- Подстиче ослобађање леукотријена из мастоцита
- Учествује у зарастању ране (пролиферација фибробласта и глатких мишићних ћелија)

Стимулација рецептора за бол

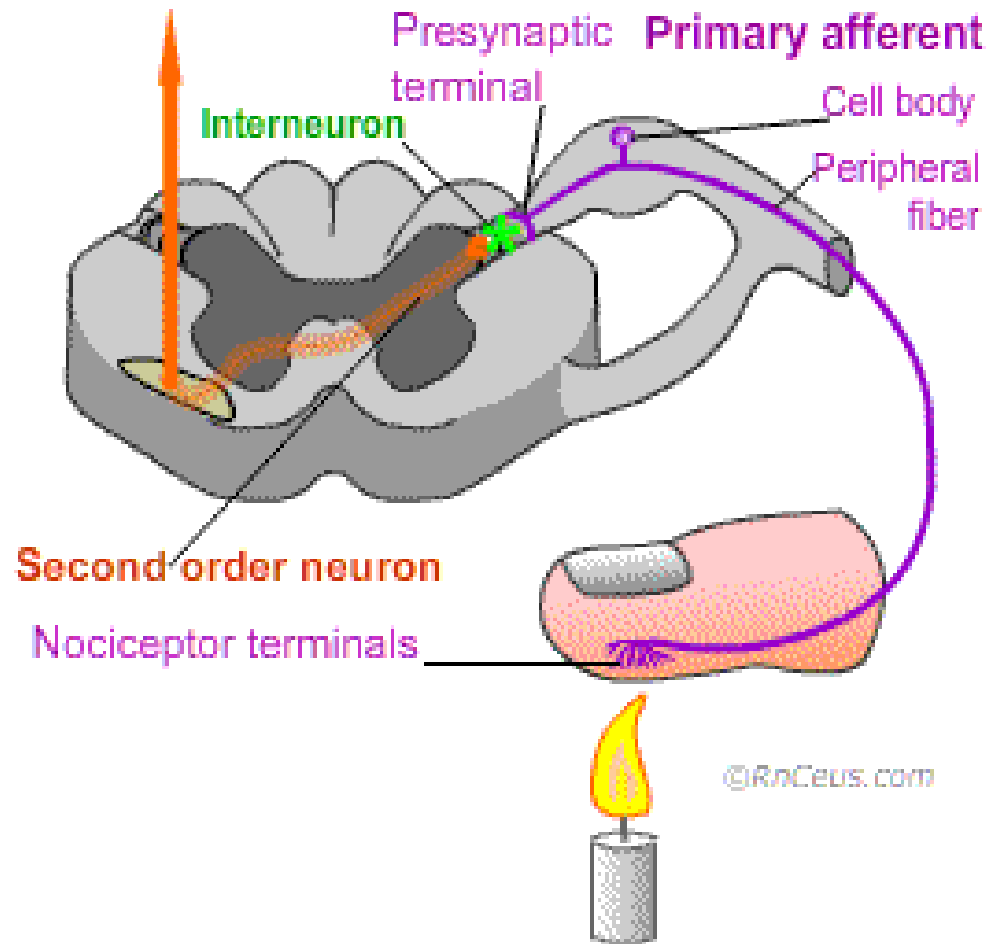


Влакна за бол

- **A- δ влакна** Мијелинизирана влакна, дебљина 2-5 μm , брзина спровођења 12-30 m/sec
Преносе оштар бол
- **C влакна** Немијелинизирана влакна, дебљина 0.4-1.2 μm , брзина спровођења 0.5-2 m/sec
Преносе туп бол
- **A- β влакна** Мијелинизирана влакна великог дијаметра (додир, вибрације, кретање).
Налазе се углавном у кожи

Ноцицепција

- **Неурони првог реда (примарни соматосензорни неурони):** од ноцициптора до задњих рогова кичмене мождине.
- Главни трансмитер у аферентним неуронима је **глутамат**.

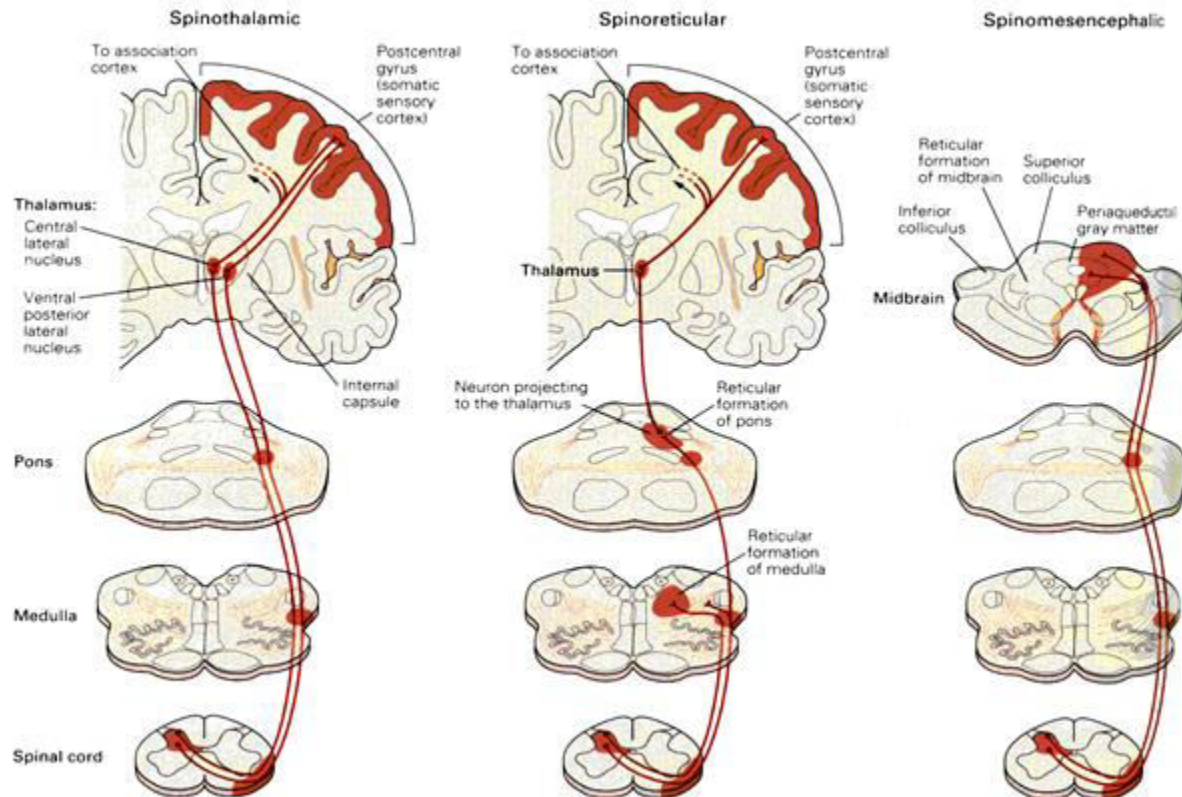


Неурони другог реда

Неурони другог реда преносе информације о болу од задњих рогова кичмене мождине.

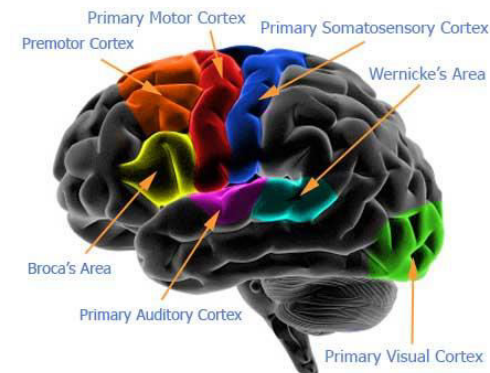
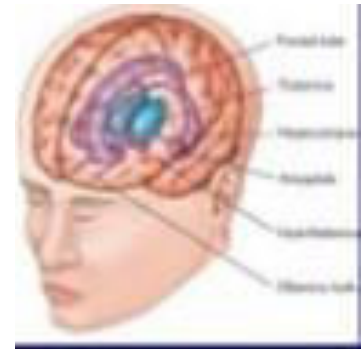
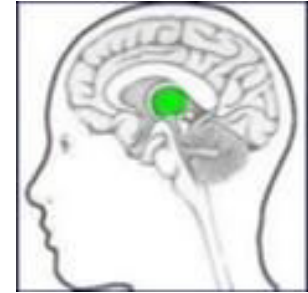
Неуроне другог реда (антеролатрални систем) чине три пута:

1. Спиноталамички
2. Спиноретикуларни
3. Спиномезенцефалички



Неурони трећег реда

Таламус



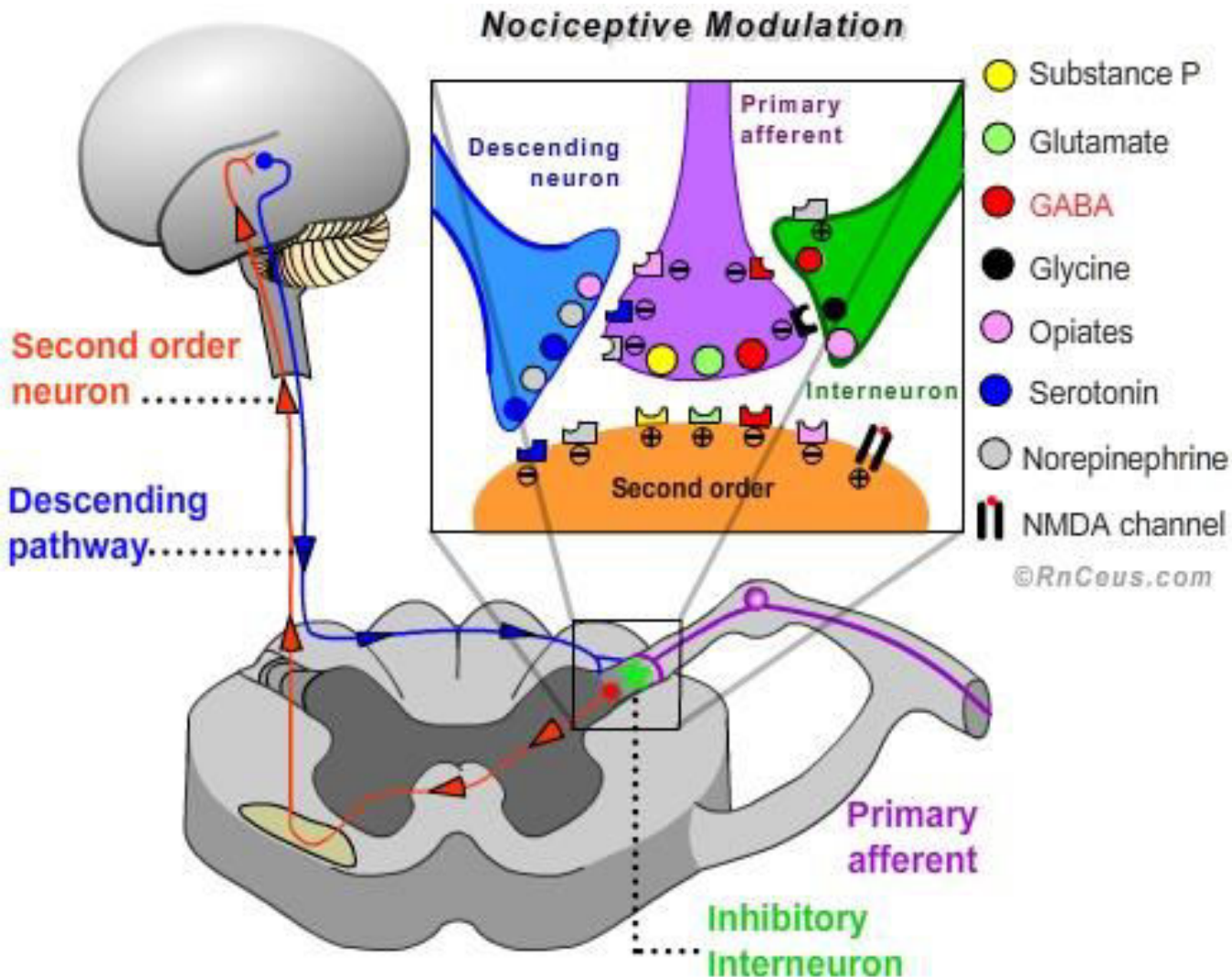
- **Неурони трећег реда**-преносе информације од једара таламуса до коре великог мозга и субкортикалних структура
- **Субкортикалне структуре** (пре свега лимбички систем) су одговорне за емоционалне реакције на бол.
- **Спиноталамични пут и соматосензорна кора** су одговорни за препознавање локализације, интензитета и квалитета бола

Модулација бола

Модулација ноцицептивне активности деловањем **неуротрансмитера и неуромодулатора** -дешава се дуж целог нервног пута (смањен, инхибисан или појачан одговор на болне стимулусе)

Модулација **улаза болних сигнала у кичмену мождину**

Модулација бола-задњи рогови кичмене мождине



Аферентни неурон:

- Супстанца Р
- Глутамат
- GABA

Десцедентни неурон:

- **Опиоиди**
- Серотонин
- Норадреналин

Инхибиторни интернеурони:

- **Опиоиди**
- GABA
- Глицин

Десцедентни пут бола

- Преноси импулсе од мозга до задњих рогова кичмене мождине
- *Periakveduktalna siva masa* (PAG): ослобађа енкефалине
- *Nucleus raphe magnus*: ослобађа серотонин
- Ослобађање ових неуротрансмитера инхибише асцедентне путеве

Модулација бола

- Неколико је различитих **опиоидних рецептора**, али су посебно важни **μ рецептори**. У дорзалним роговима кичмене мождине налазе се **NMDA рецептори** који (када су стимулирани глутаматом) смањују одговор **μ** рецептора и обрнуто, ако су инхибисани појачан је одговор **μ** рецептора.
- Поред ендорфина неки други неуротрансмитери (**серотонин, норадреналин, GABA**) инхибишу пренос болног импулса.

Рецептори за опиоидне пепиде

Endogeni opioidi	Облик рецептора
Endorfini	μ
Enkefalini	δ
Dinorfini	κ
Endomorfini (?)	

μ-mi (мозак, кичмена мождина)

δ-delta (мозак, кичмена мождина)

κ-kappa (мозак)

Опиоидни пептиди се везују за опиоидне рецепторе на аферентним неуронима.

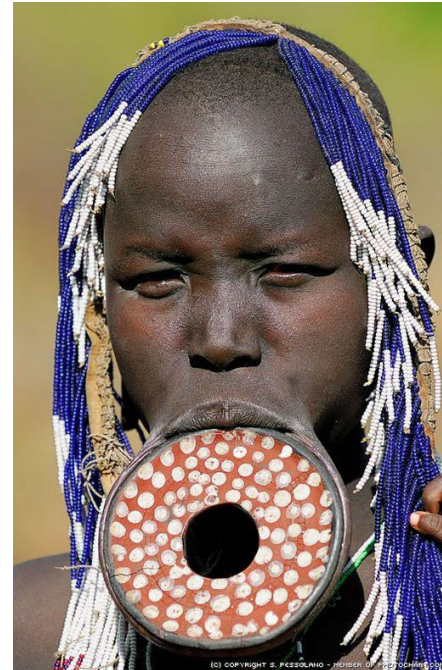
- Резултат: инхибиција ослобађања неуротрансмитера и блокада преноса болних стимулуса

Модулација бола-религија

Thaipusam фестивал



Модулација бола-култура



Сензитизација периферних ноцицептора и централна сензитизација

Дуготрајни, понављани и јаки болни наддражаји доводе до реверзибилних, а затим и иреверзибилних промена у периферном и централном нервном систему, који за последицу имају измењен одговор нервног система на болни наддражај (**сензитизација периферних ноцицептора и централна сензитизација**).

Периферна сензитизација

Периферна сензитизација: ноцицептори постају осетљивији, имају нижи праг надражаја, повећавају јачину одговора на болне дражи повећањем фреквенце пражњења и испољавају спонтану активност (повећана експресија **натријумских канала**).

Сензитизација ноцицептора клинички се испољава примарном **хипералгезијом**.

Централна сензитизација

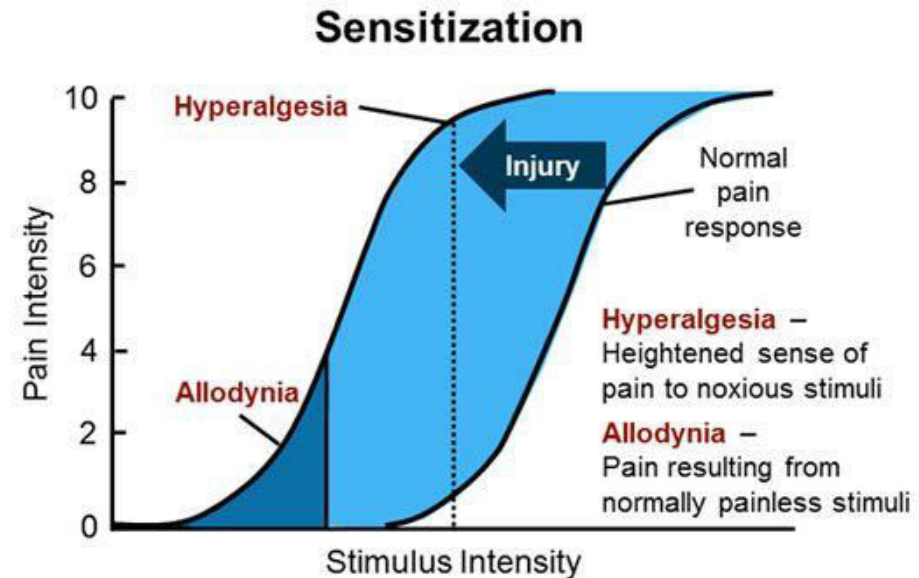
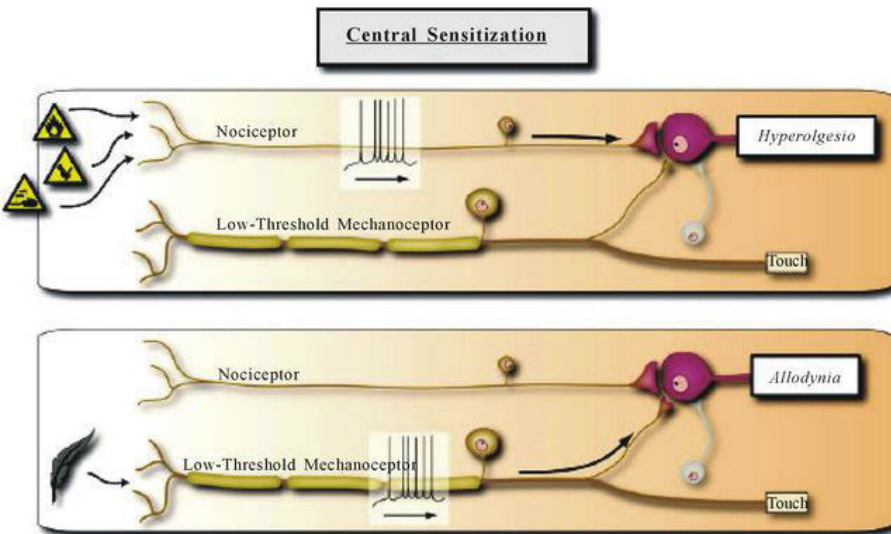
Понављана активација С влакана → повећана фреквенца **активације неурона задњих рогова кичмене мождине** → активација NMDA и AMPA рецептора → деполаризација → ексцитација

Код оштећења неурона услед великог ослобађања ексцитаторних аминокиселина долази до деструкције и пропадања инхибиторних неурона

Централни механизми могу имати улогу у развоју неуропатског бола.

Централна сензитизације се клинички испољава као:

1. **Хипералгезија** (повећан одговор на болни стимулус)
2. **Алодинија** (доживљај бола на дражи, које нормално не изазивају бол)



Ноцицептивни бол

Неуропатски бол

Периферни
нервни
систем

Периферни
нервни
систем

**Периферна
сензитизација**

**"Здрави"
ноцицептори**

**"Патолошки"
ноцицептори**

ЦНС

**Централна
сензитизација**

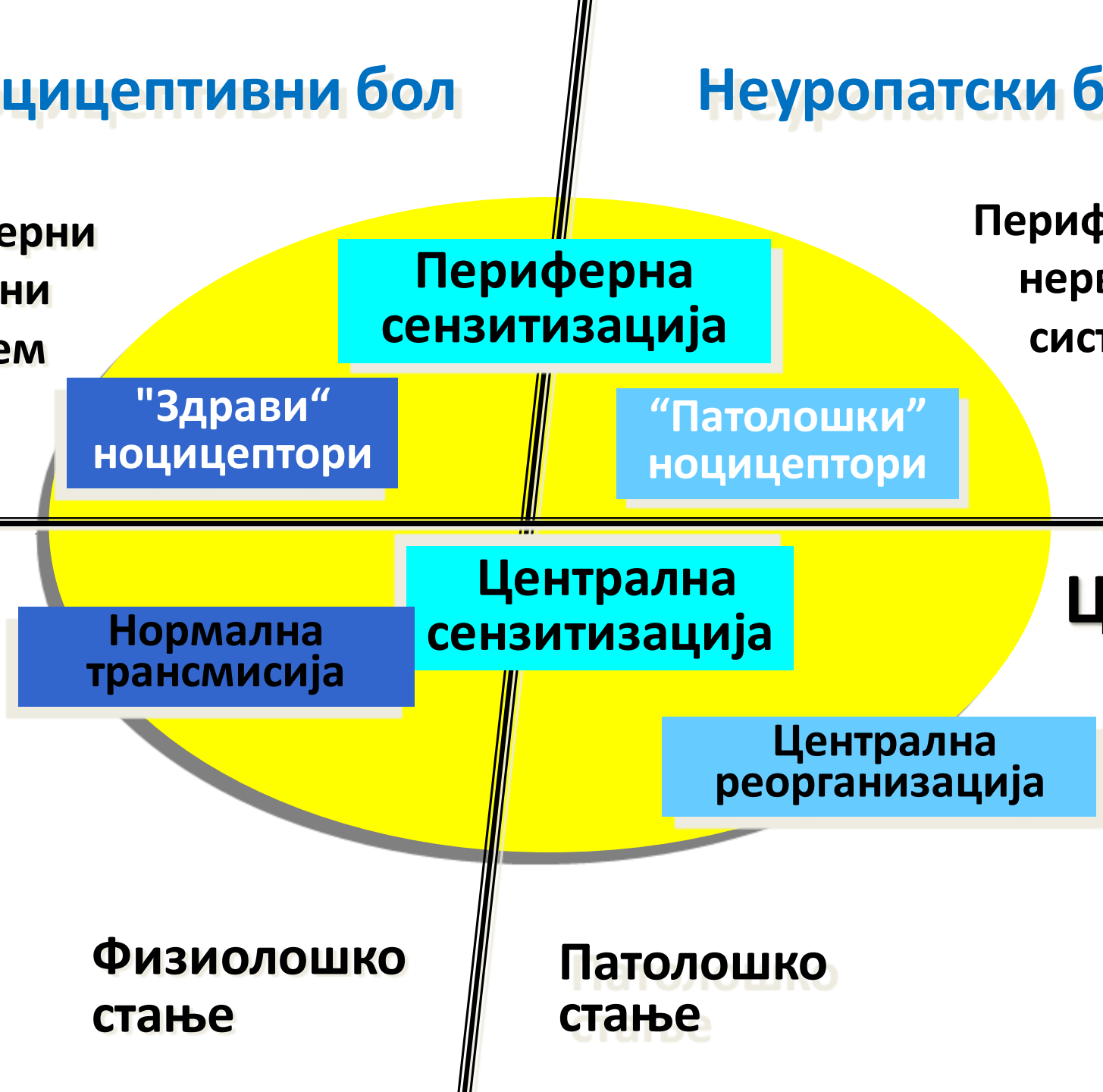
ЦНС

**Нормална
трансмисија**

**Централна
реорганизација**

**Физиолошко
стање**

**Патолошко
стање**



Оштећење нерва и неуропатски бол

- Нарушава се равнотежа између фацитације и инхибиције боли
- Одржавање хипералгезије током дужег времена указује на појачану десцедентну фацитацију
- Нервни систем је пластичан: оштећење нерва може активирати десцедентни ноцицептивни систем који је намењен заштити организма у раној фази запаљења, али уствари доводи до перзистентних болних стања.

Неуропатски бол

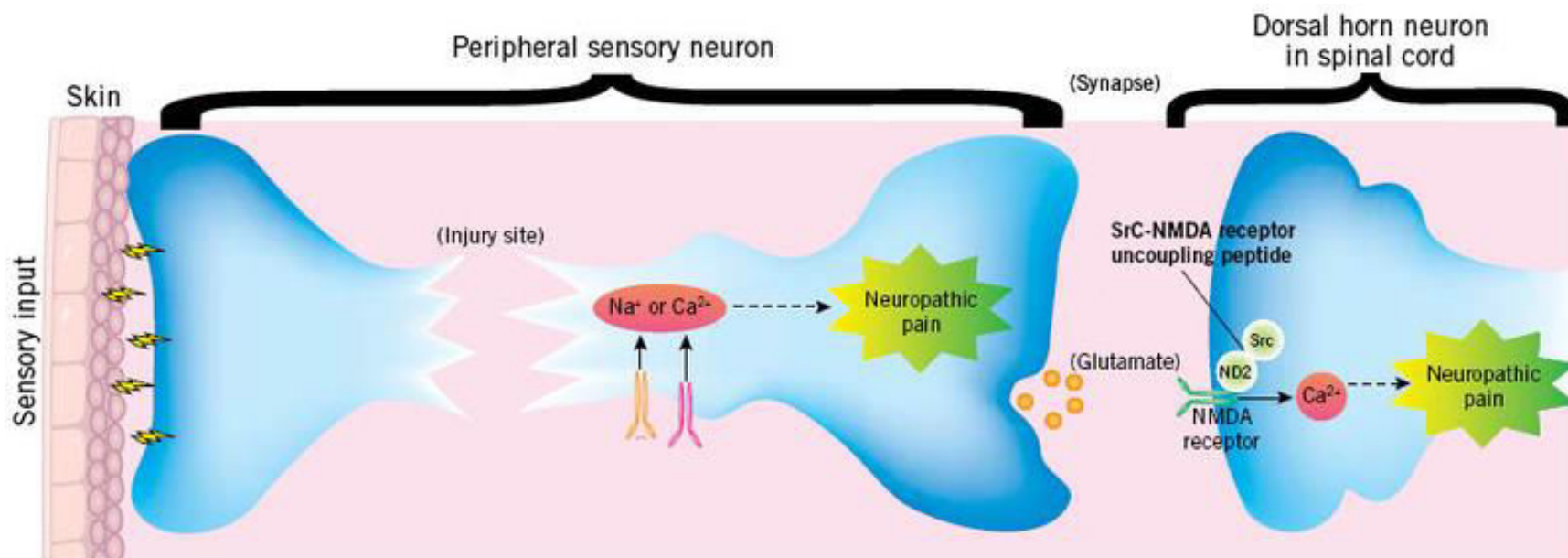
Дорзални рогови кичмене мождине- главно место у патогенези неуропатског бола (и централној сензитизацији)

Кључни фактори у сигнализацији бола су:

Неуротрансмитери (ексцитаторни)- **глутамат**

Рецептори: NMDA, AMPA,

Јонски канали: Na^+ и Ca^{2+}

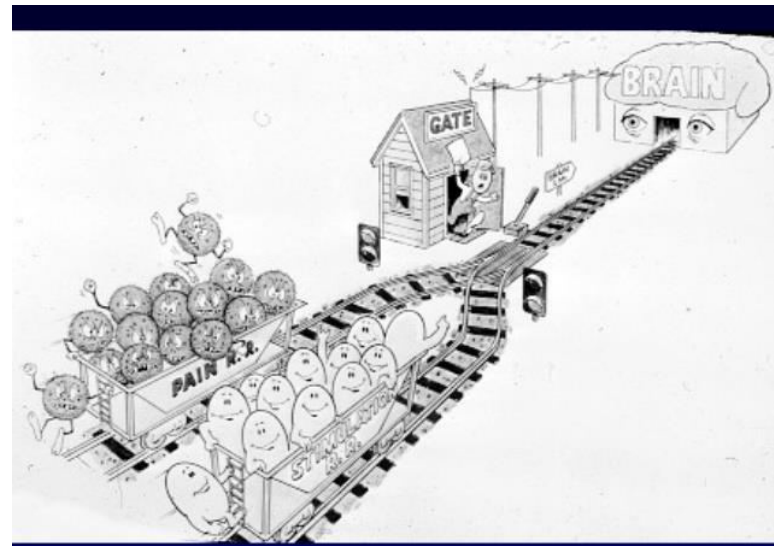
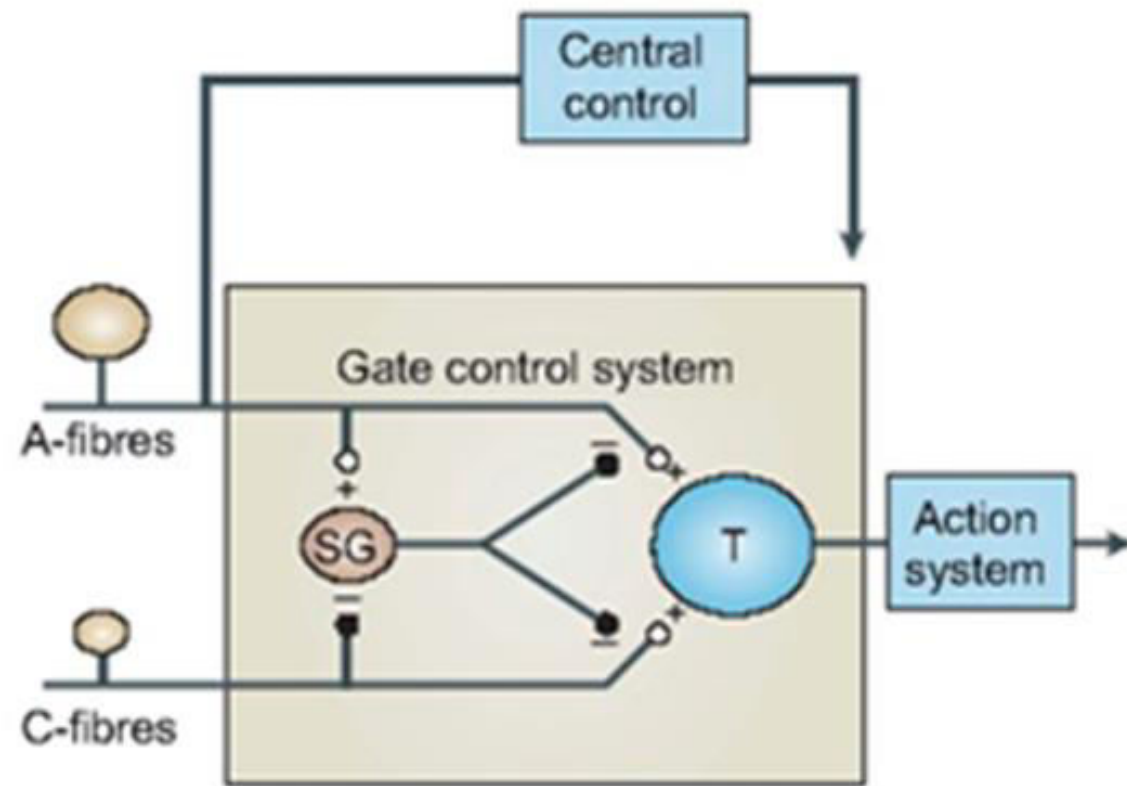


An overview of the neuronal transmission signal from the peripheral sensory neuron to the dorsal horn in the Central Nervous System. (Fulmer et al. 2008)

Теорије бола

1. ***"Gate-control"*** теорија
2. Специфична теорија
3. Теорија интезитета
4. Теорија узорка
5. Генска теорија

"Gate-control" теорија- теорија контроле улаза болних сигнала

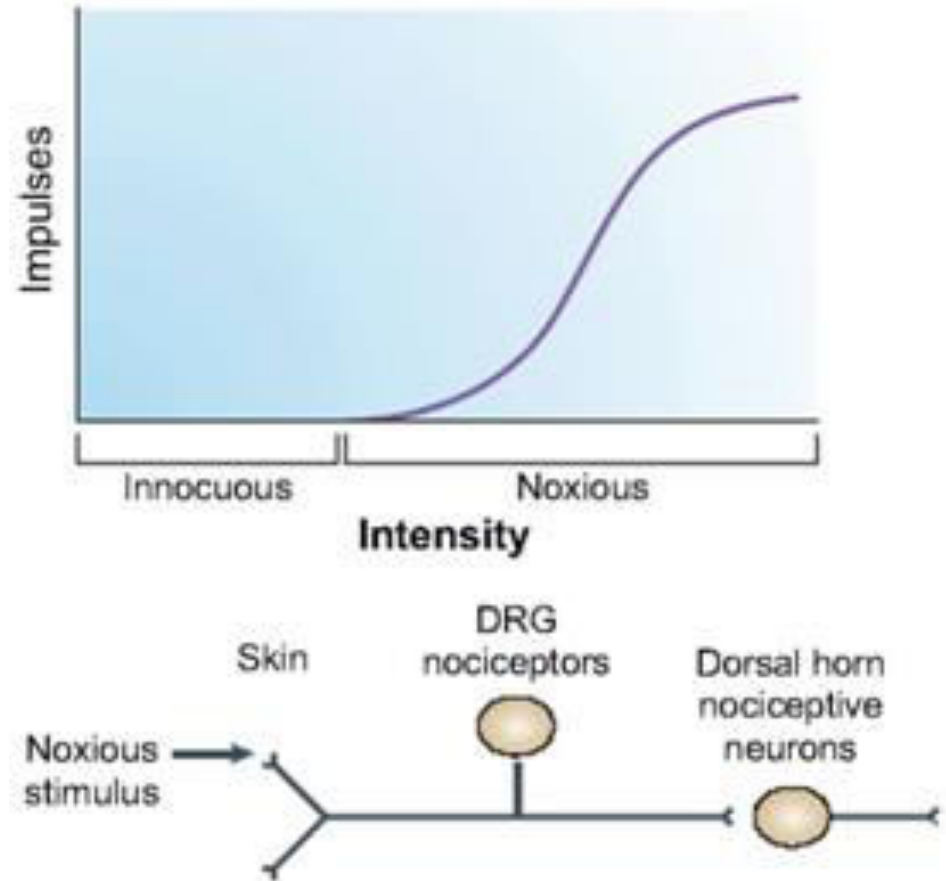


From "Pain Mechanisms: A New Theory" by R. Melzack and P. D. Wall, 1965, Science, 150, p. 975. Copyright 1965 by American Association for the Advancement of Science.

Специфична теорија бола

Специфична теорија
(постојање специфичног
система за бол)

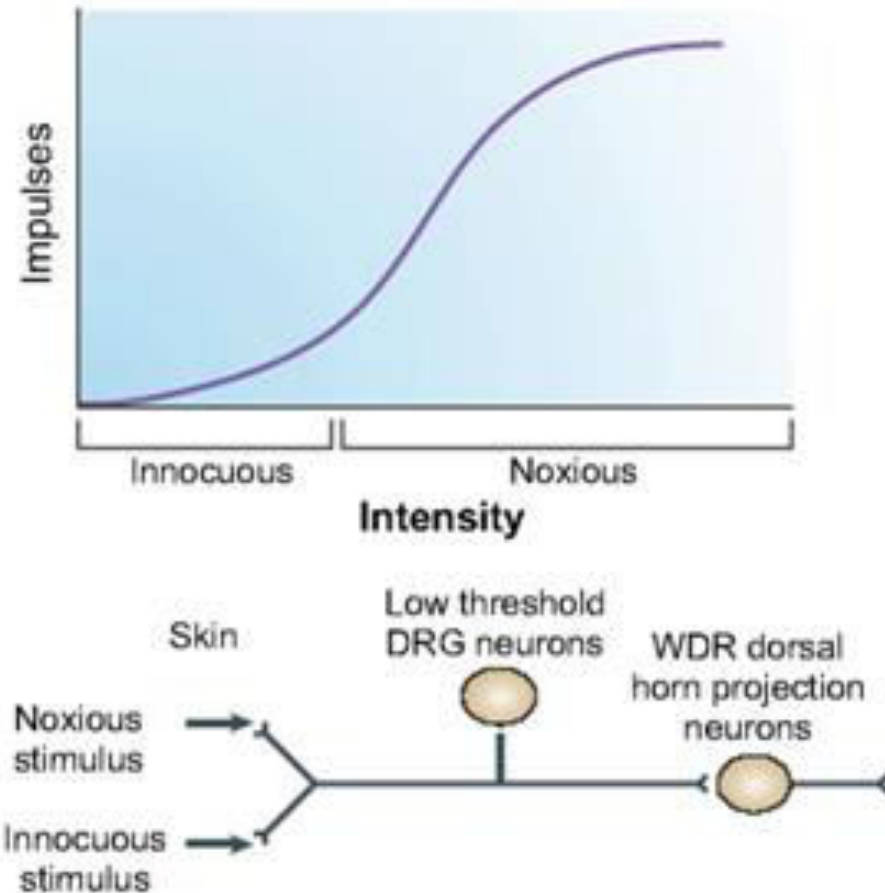
A Specificity theory



Теорија интезитета

Теорија интезитета (прекомерна стимулација – супрапраговни ниво било ког сензорног нерва – бол)

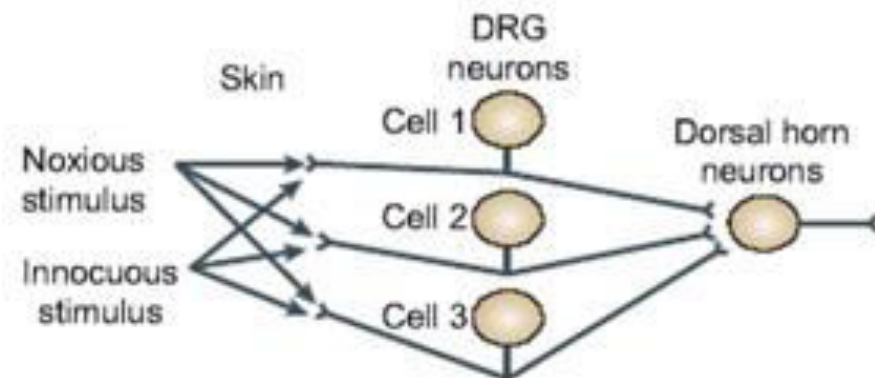
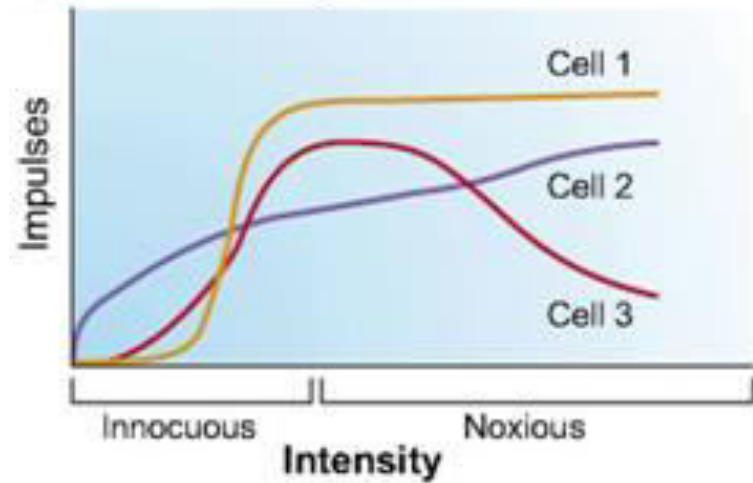
B Intensity theory



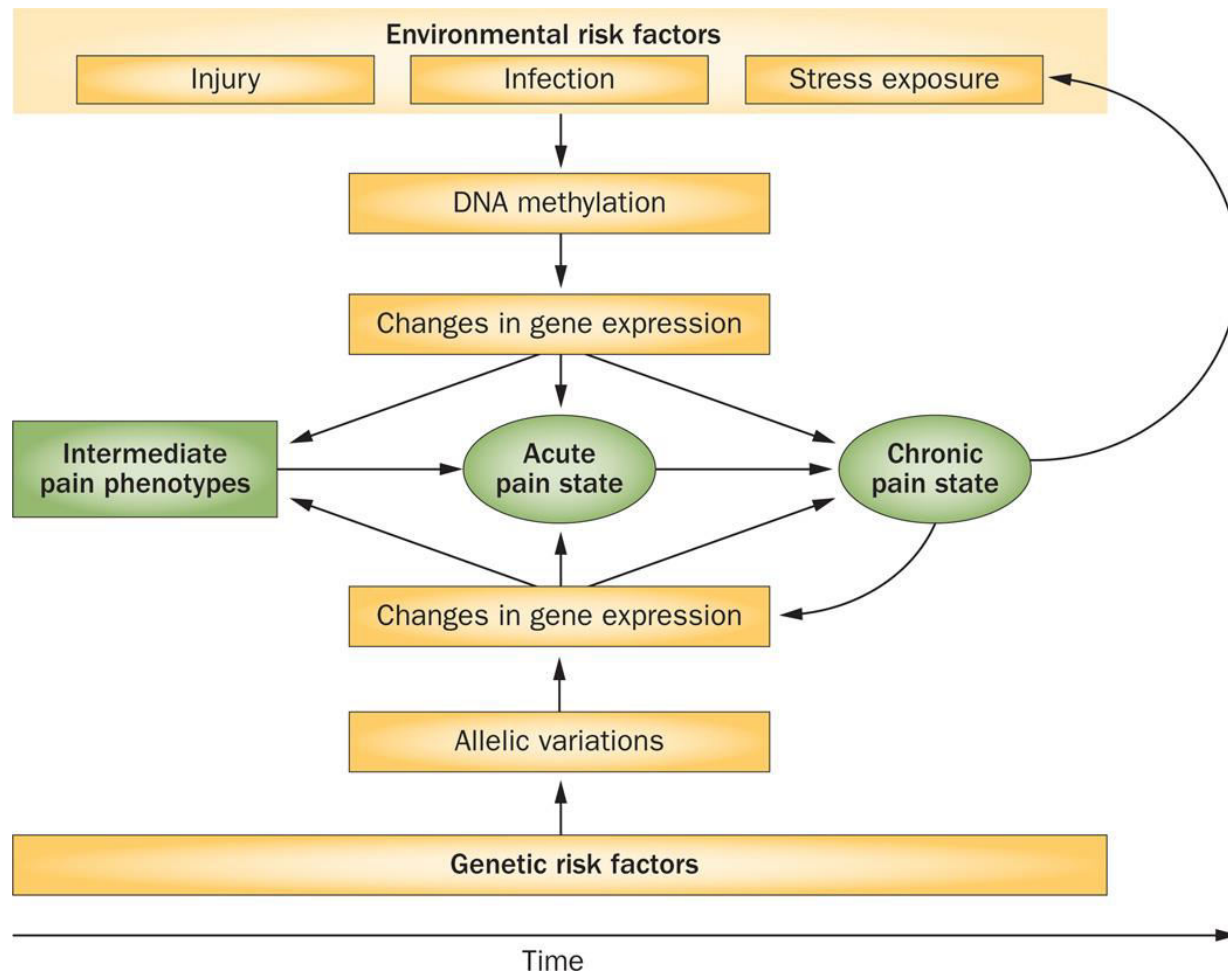
Теорија узорка

Теорија узорка – квалитет и квантитет болне сензације зависе од просторно-временског распореда појединих нервних импулса (узорака) који долазе до мозга

C Pattern theory



Интеракција генетских фактора и фактора спољашње средине (повреда, инфекција, стрес) учествује у настанку бола

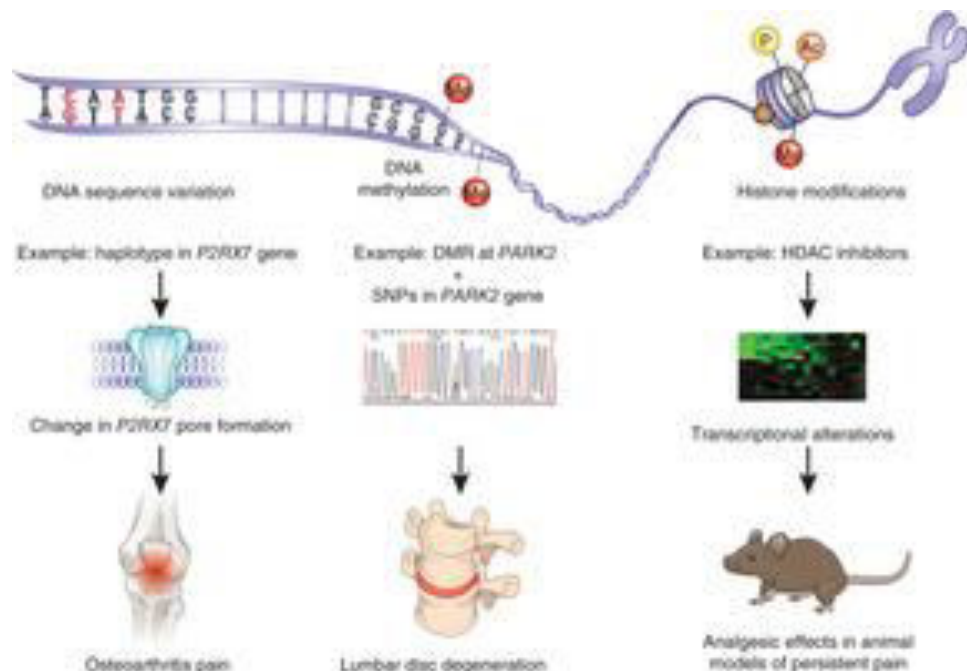


Епигенетска модулација бола

- Епигенетски механизми мењају активност али не и структуру гена

Промене у експресији гена које нису изазване променама у секвенци DNA:

- метилација DNA-додавање метил група цитозину супримира ефекат гена;
- модификација хистона мења активност DNA



Генска теорија хроничног бола



1. Гени за напонско зависне натријумске, калијумске, калцијумске канале

- Мутација гена за волтажно зависне натријумске канале ($\text{Na}_v1.7$) могу имати улогу у патогенези хроничног бола (терапијска мета)
- Мутација волтажно зависних калцијумских канала (Ca_v2 фамилија)- фамилијарна хемиплегична мигрена

2. Гени за неуротрансмитере (мутација гена за катехол-О-метилтрансферазу (COMT)

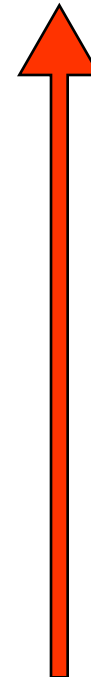
3. Гени за опиоидне рецепторе и ензиме укључене у метаболизам опиоида

- Патофизиологија неких облика бола

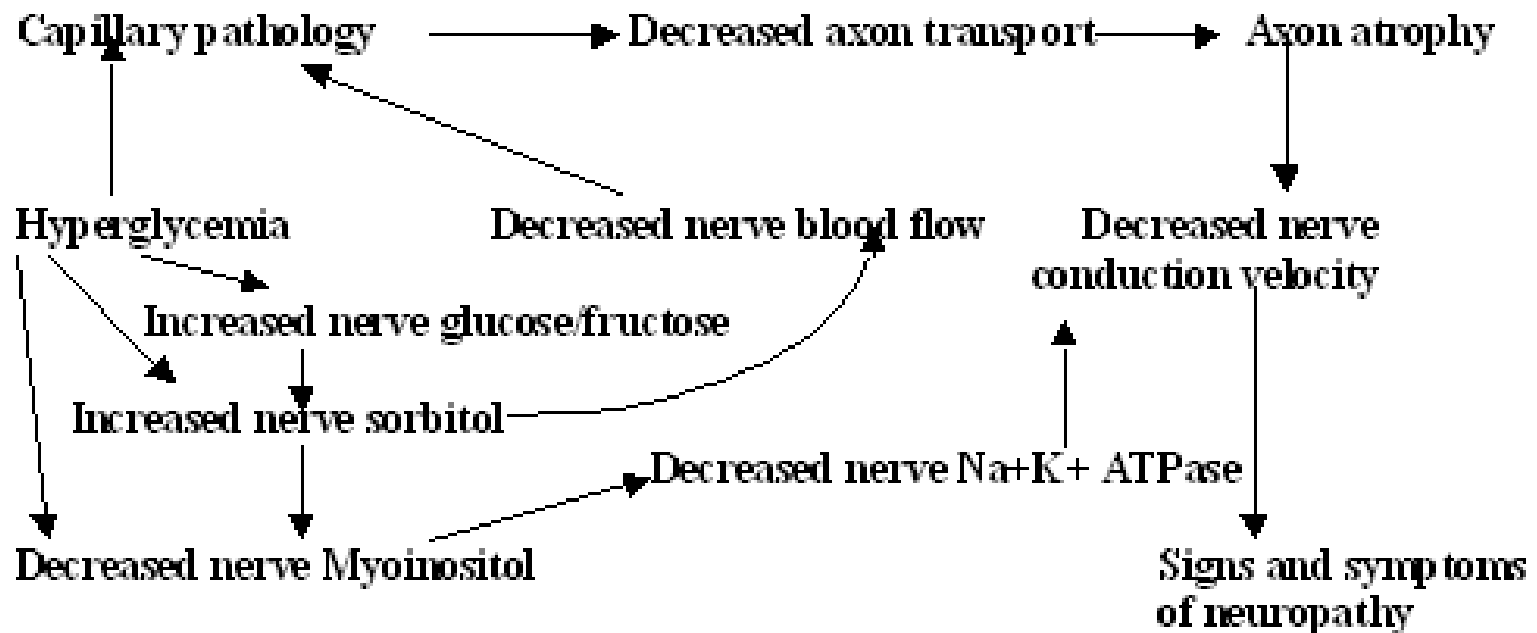
Периферна дијабетесна неуропатија

Периферну дијабетесну неуропатију карактерише дистрибуција по типу чарапа и рукавица:

- Билатерално-симетрична дистрибуција знакова и симптома
- Прво погађа доње екстремитете
- Напредује од дисталних делова (прсти) до проксималног (колени) током времена.



Патогенеза дијабетесне неуропатије



- 1) **Метабилички:** активација пута алдозо редуктазе са повећањем сорбитола у нервном ткиву
- 2) **Гликолизација протеина:** инаktivација и деструкција нервног ткива
- 3) **Васкуларна теорија:** депозиција глукозе у базалној мембрани → смањена пермеабилност
- 4) **Микроваскуларна/Исхемична теорија:** задебљање зида крвног суда, хипертрофија ендотела и исхемија

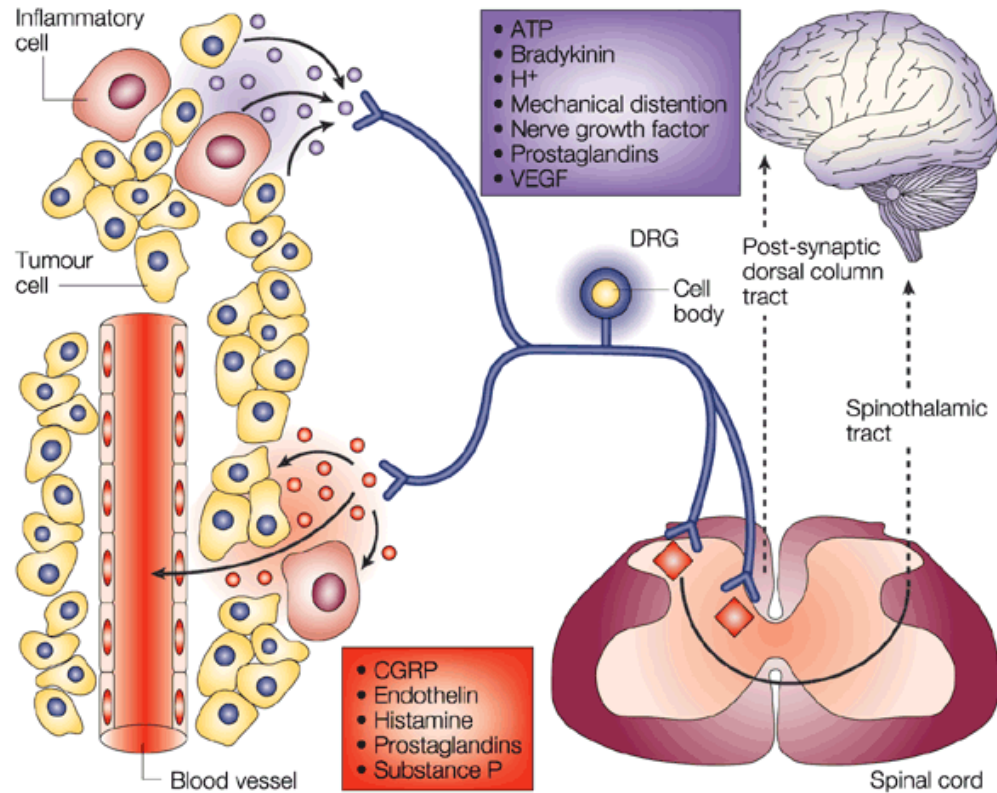
Канцерски бол

Ноцицептивни бол

(инвазија/улцерација околног ткива)

Неуропатски бол (туморска инфилтрација/компресија нерава, удаљени ефекти малигне болести на периферне нерве или нежељена дејства фармаколошког третмана)

Инфламаторни бол (класична каскада акутног запаљења)



Главобоља

Главобоља је акутан или хроничан бол у глави.

Сам мозак није осетљив на бол. Бол дају оне структуре (интра- и екстракранијалне) које имају сензитивне нервне завршетке.

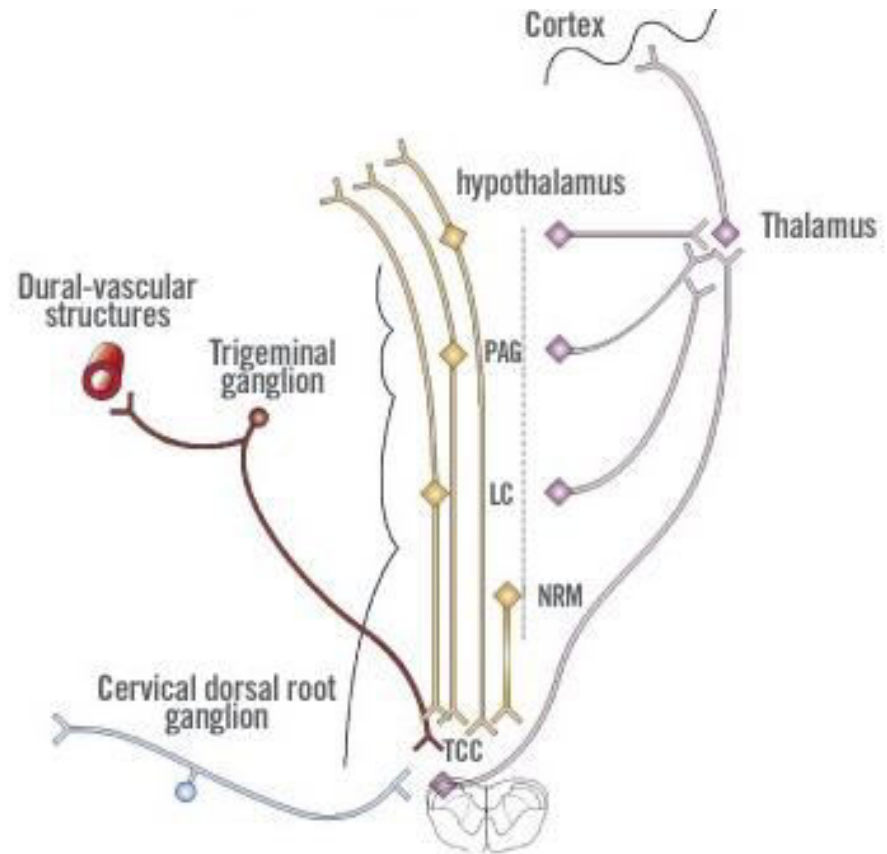
Интракранијалне структуре:

- Венски синуси мозга
- Базална дура
- Велике артерије мозга
- Нерви (глософарингеус, вагус, тригеминус, II и III цервикални нерв)

Главобоља

Рецептори за бол су **полимодални**

- Неурони првог реда преносе импулсе до:
 - Ганглиона тригеминуса и
 - Ганглиона дорзалних рогова горњег дела кичмене мождине (C1, C2) и завршавају се у **тригеминалном цервикалном комплексу (ТЦЦ)**
- Неурони другог реда преносе импулсе до таламуса
- Неурони трећег реда преносе импулсе до коре великог мозга



Мигрена

- Мигрена је **неоваскуларно** обољење мозга које се карактерише хроничном запаљенском реакцијом
- Етиологија недовољно позната
- **Генска диспозиција** (50-60% има родитеље који имају мигрену)
- Чешће код жена
- Обично се јавља у 30-тим годинама
- Унилатерално се јавља у 60%, а увек на истој страни код 20%
- Окидачи за почетак мигрене:
 - менструација
 - стрес
 - кофеин
 - неке намирнице
 - неки лекови (вазодилататори)
 - алкохол
 - недовољно сна, неправилан сан или превише сна
 - дехидратација

Патогенеза мигрене

Три процеса су од значаја:

1. Ширење кортикалне депресије:

Талас интензивне деполаризације (глутамат) који почиње из окципиталног режња, пропада се кроз мозак а након којег следи период смањене мождане активности

2. Активација тригемино-васкуларног система

Менингеални крвни судови су инервисани танким немијелинизованим нервним влакнима тригеминуса чија активација доводи до ослобађања вазоактивних неуропептида:

- супстанце Р (SP)

- неурокинина А

- пептида сличаног калцитонину (CGRP)-

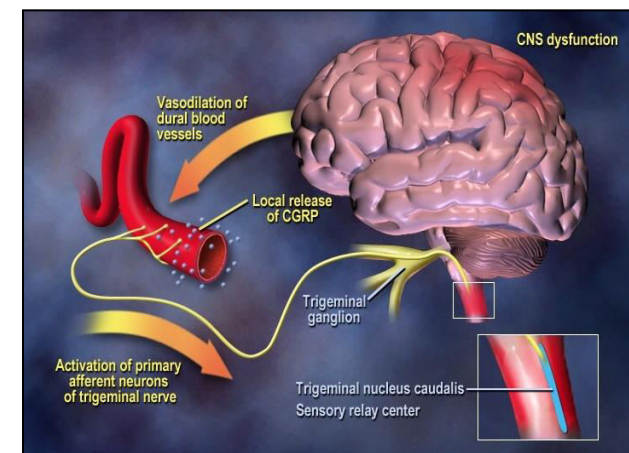
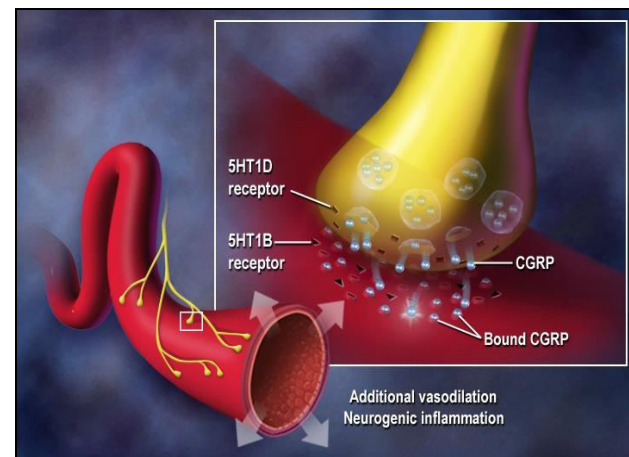
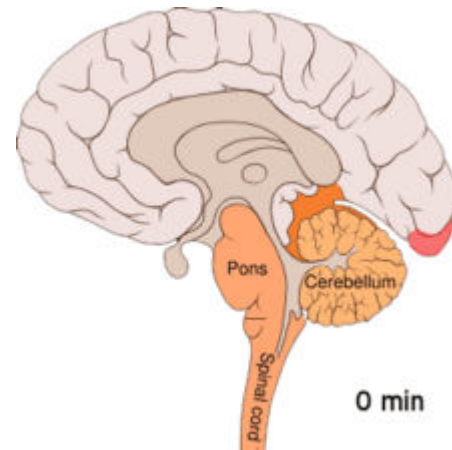
вазодилататор

- Вазодилатација и неурогена инфламација

3. Периферна и централна сензитизација.

Сматра се да је пулсирајућа природа главобоље резултат периферне сензитизације.

Кожна алодинија је маркер централне сензитизације



Механизм мигрени

