

Bol

Luka Turkalj¹¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Sažetak:

Bol je definirana kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo. Specijalizirani slobodni živčani završeci koji reagiraju na oštećenje tkiva nazivaju se nociceptori. Nociceptivne informacije prenose se putem pet glavnih uzlaznih puteva u više centre CNS-a. Hiperalgija zbog senzitivacije nociceptora nastaje kod ozljede perifernog tkiva. U procesiranju nociceptivnih informacija uključene su somatosenzorne, cingularne i insularne regije korteksa. Stimulacijom nekih moždanih regija postiže se selektivan analgetski učinak. Sustav endogenih opioida dio je sustava endogene analgezije.

Ključne riječi:

bol, nociceptori, CNS, hiperalgija, endogena analgezija

Bol se može definirati kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo nastalo oštećenjem ili prijetećim oštećenjem tkiva.¹ Percepcija boli vrlo je individualna i ovisi o kontekstu u kojem nastaje. Primjerice, ranjeni vojnici obično ne osjećaju bol sve dok ne budu premješteni s bojišta. Za razliku od ostalih vrsta osjeta, osim senzorne komponente bol ima i afektivnu i kognitivnu komponentu.² Osjet boli ima zaštitnu funkciju, odnosno očuvanje integriteta tijela. Refleksno potiče izbjegavanje bolnih podražaja i njihovo izbjegavanje u budućnosti, te zaštitu oštećenog dijela tijela.^{3,4} Djeca neosjetljiva na bolne podražaje obično se neprimjetno ozljeđuju. Takve osobe imaju skraćen životni vijek.⁵

Nociceptori registriraju bolne podražaje

Bolne podražaje registriraju slobodni živčani završeci rasprostranjeni u koži, potkožnom tkivu, uključujući mišiće i zglobove, te visceralnim organima. Te slobodne živčane završetke nazivamo nociceptorima, a postoje barem tri podvrste: mehanički, termalni i polimodalni nociceptori. Mehanički se nociceptori podražuju snažnim pritiskom kože, dok termalni nociceptori reagiraju na izrazito niske (manje od 5° C) ili izrazito visoke (više od 45° C) temperature. I jedni i drugi su slobodni živčani završeci tankih mijeliniziranih AD vlakana (brzina provođenja 5-30 m/s). Polimodalni nociceptori su slobodni živčani završeci tankih nemijeliniziranih C-vlakana (brzina provođenja oko 1m/s) koji reagiraju na različite bolne podražaje: kemijske, ter-

mičke i mehaničke.

Kad se udarimo, primjerice čekićem u palac, prvo osjetimo oštru, dobro lokaliziranu bol koju nazivamo i prva bol. Neposredno nakon nastaje tupu i trajniju, slabije lokaliziranu bol, takozvana druga bol. Prvu bol prenose „brža“ AD vlakna iz mehaničkih i termalnih receptora. Drugu bol prenose „sporija“ C vlakna koja prenose signale iz polimodalnih nociceptora.

Sljedeće pitanje je, kako nociceptori zamjećuju bolne podražaje?

Bolni podražaj depolarizira nociceptivni završetak i generira akcijski potencijal koji se prenosi s periferije u CNS. Membrane nociceptivnih završetaka imaju različite receptore i ionske kanale koji omogućuju transdukciju bolnih podražaja u električne signale koji kodiraju nociceptivne informacije. Između ostalih, važna je skupina TRP (transient receptor potentials) ionskih kanala koji odgovaraju na cijeli spektar temperaturnih podražaja. Različiti receptori registriraju različite stimuluse. Primjerice, TRPV2 se specifično aktivira podražajem visoke temperature, dok se TRPV8 aktivira podražajem niske temperature. Osim TRP kanalića, u prijenosu nociceptivnih informacija uključeni su i specifični tetrodotoksin-rezistentni natrijski kanalići. Mutacije u genu za navedeni protein mogu dovesti do disfunkcije kanalića. Nositelj takve mutacije nije u mogućnosti osjećati bol, ali budući da su ti kanalići specifično eksprimirani na nociceptorima, sve ostale vrste osjeta ostaju očuvane.

Prijenos nociceptivnih informacija u CNS

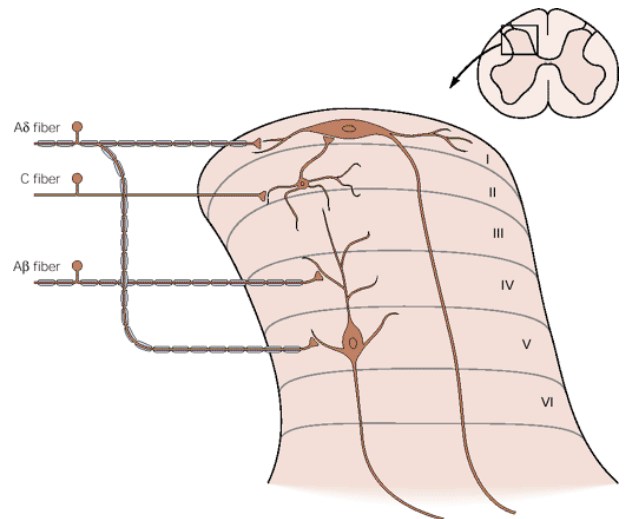
Nociceptivni signali se od nociceptora na periferiji prenose perifernim živčanim vlaknima do primarnog osjetnog neurona u spinalnim ili trigeminalnom gangliju. Centralnim vlaknima primarnih osjetnih neurona signali se dalje prenose prema neuronima dorzalnog roga kralježničke moždine. U osjetnim ganglijima je prvi neuron, a u dorzalnom rogu kralježničke moždine drugi neuron osjetnog puta boli. Neuroni dorzalnog roga koji primaju isključivo nocicepcijska vlakna su specifični nocicepcijski neuroni. Postoji i druga vrsta neurona u dorzalnom rogu, koji primaju i nociceptivne i nenociceptivne informacije, a nazivaju se WDR (engl. wide dynamic range) neuroni. Aksoni neurona dorzalnog roga čine uzlazne trakte kojima se prenose nocicepcijske informacije u više centre CNS-a. (SLIKA 1) Prijenos nociceptivnih informacija prema višim centrima i percepcija boli ovisi o ravnoteži aktivnosti nociceptivnih i nenociceptivnih vlakana koji konvergiraju na WDR neurone. Podraživanjem mehanoreceptora zatvaraju se „vrata“ za prijenos bolnih signala te umanjuje percepcija boli. Ovo načelo naziva se teorija nadziranog ulaza. Zbog toga trljanjem bolnog mjesta nakon udarača obično možemo ublažiti bol.

U dorzalnom rogu smješteni su i lokalni encefalinski interneuroni koji stvaraju inhibicijske sinapse s aksonskim terminalama osjetnog neurona te projekcijskim neuronima dorzalnog roga. Oni su značajni u regulaciji prijenosa nociceptivnih informacija u više centre CNS-a.

Neurotransmiteri kod prijenosa boli

Dvije vrste neurotransmitera posreduju u prijenosu bolnih signala između aksonskih terminala prvog neurona i neurona dorzalnog roga. Glutamat je glavni neurotransmiter koji posreduje brzu ekscitaciju, a s njim se izlučuju neuropeptidi. Jedan od najbolje proučenih neuropeptida je neurokinin, tvar P. Tvar P se otpušta kod oštećenja tkiva ili snažnog podraživanja živčanih završetaka. Aktiviranjem neurokininskih receptora na neuronima uzrokuje spori ekscitirajući potencijal kojim produljuje učinak glutamata. Budući da ne postoji efikasan sustav razgradnje peptida u sinaptičkom prostoru, nakon egzocitoze neuropeptidi difundiraju prema okolnim sinapsama podražujući veći broj neurona, čime pridonose slabijoj lokalizaciji boli u različitim patološkim stanjima. Također, u brojnim stanjima povezanim s kroničnom boli nastaje senzitivizacija neurona dorzalnog roga povezana s prekomjernim lučenje neuropeptida.

Neuropeptidi omogućuju razvoj novih terapija u liječenju kronične boli. Primjerice, kemijska ablacija

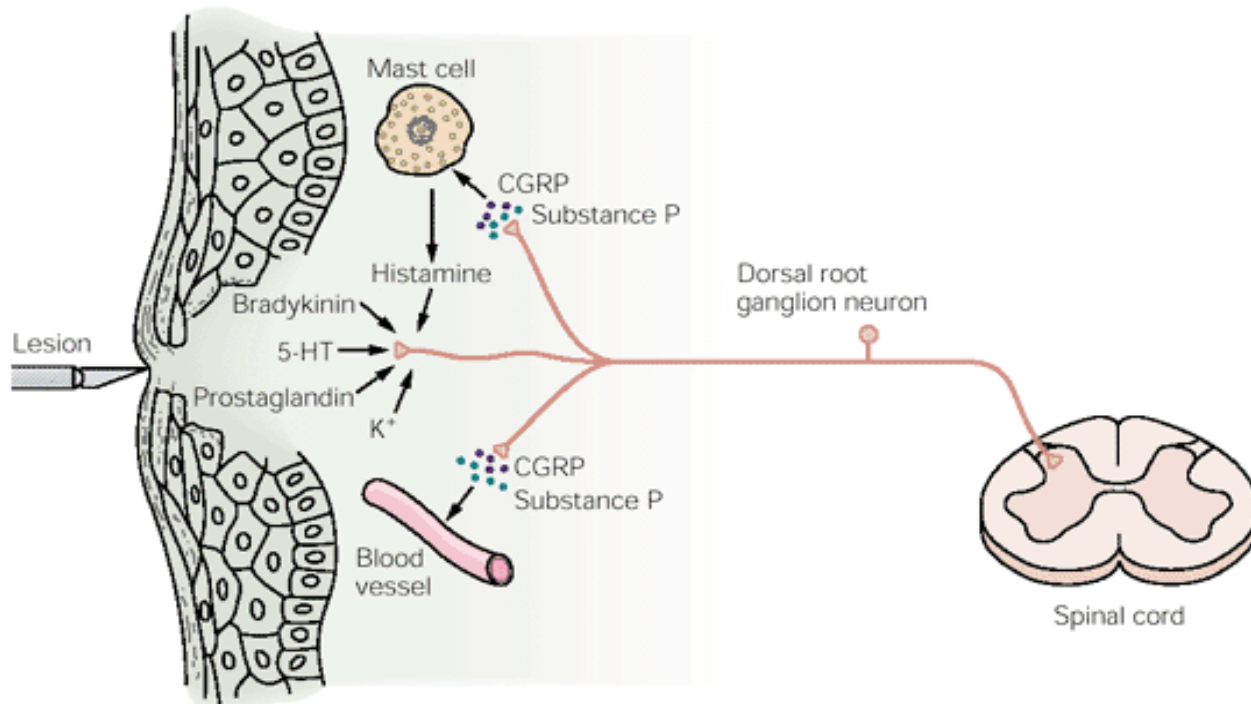


Slika 1: Projekcijski nocicepcijski neuroni su smješteni u dorzalnom rogu (lamina I i V), interneuron je u lamini II (http://fisica.cab.cnea.gov.ar/escuelaib2014-neurociencias/restricted/BOOKS/Principles%20of%20Neural%20Science%20-%20Kandel/gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgisid-njhkoalgmeho00dbbookimagebookdb_7c_2fc~30.htm)

neurona dorzalnog roga injekcijom neurotoksina vezanog za neuropeptid selektivno uništava neurone koji eksprimiraju neuropeptidne receptore, za razliku od kirurških tehnika transekcije kralježničke moždine (primjerice anterolateralne kordotomije) koje su znatno manje selektivne.

Hiperalgizija – preosjetljivost na bolne podražaje

Nakon oštećenja tkiva javlja se fenomen hiperalgizije, odnosno preosjetljivosti na bolne podražaje u području oštećenog tkiva. Hiperalgizija nastaje perifernim i centralnim mehanizmima. Na periferiji se, iz stanica oštećenog tkiva, izlučuju različite tvari (uključujući bradikinin, histamin, prostaglandine, ATP i druge) koje zajedno senzitiviziraju nociceptore i uzrokuju pojačanu osjetljivost na bolne stimuluse. (SLIKA 2) Bradikinin je jedna od najpotentnijih tvari koja izravno aktivira nociceptore. Aspirin i ostali nesteroidni analgetici ublažuju bol inhibiranjem sinteze prostaglandina, medijatore upale koji također smanjuju prag okidanja nociceptora. U medijatore boli pripadaju i neurotrofini poput NGF-a (nerve growth factor). NGF se oslobađa iz stanica u području upale te se nakon vezanja za receptore, endocitozom unosi u nociceptorne završetke. Retrogradnim transportom se prenosi do tijela neurona u osjetnom gangliju gdje potiče sintezu BDGF (brain-derived growth factor). BDGF se potom oslobađa te vezanjem za receptore na neuronima dorzalnog roga facilitira njihovu aktivaciju. Blokiranje djelovanja NGF i BDGF potencijalne su mete djelovanja novih analgetika.



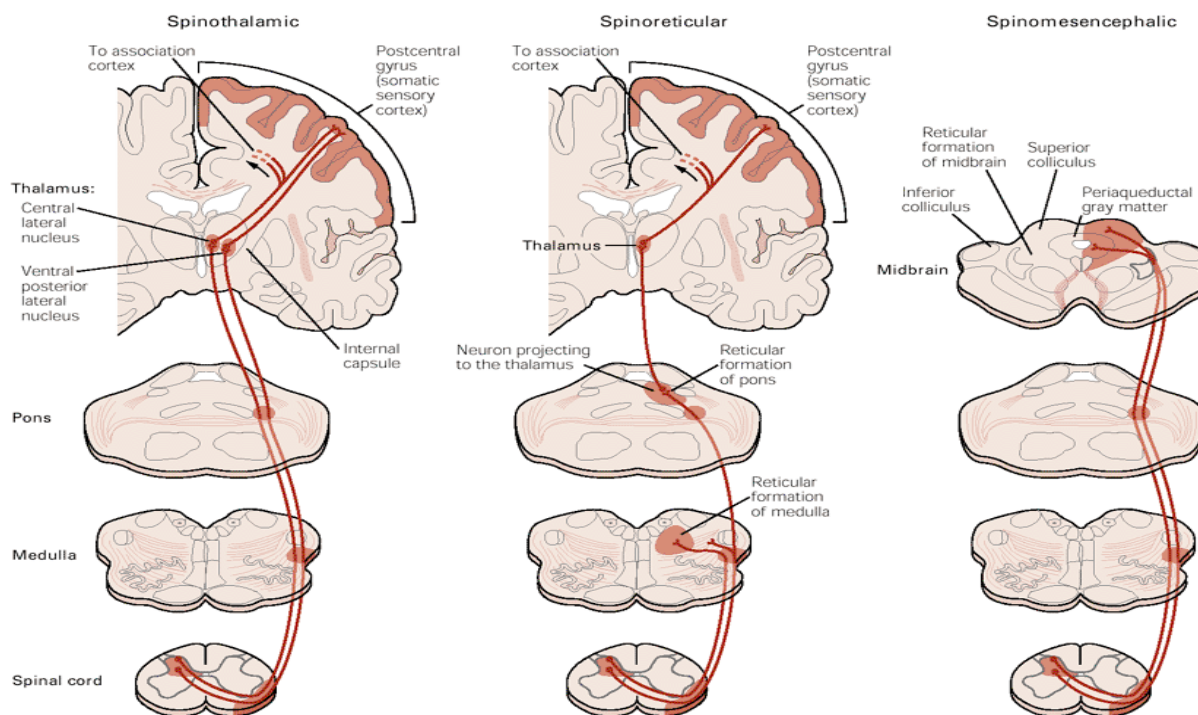
Slika 2: Različite tvari u području upale sudjeluju u senzibilizaciji nociceptora (http://fisica.cab.cnea.gov.ar/escuelaib2014-neurociencias/restricted/BOOKS/Principles%20of%20Neural%20Science%20-%20Kandel/gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgisidnjhkoalgmeho00dbookimagebookdb_7c_2fc~30.htm)

Za razliku od senzitivizacije nociceptora molekulama na periferiji, centralna senzitivizacija neurona dorzalnog roga nastaje ponavljanim okidanjem C-vlakana u stanju trajne ozljede. Nastaje dugotrajna potencijacija (engl. long term potentiation- LTP) transmisije između prvog i drugog neurona puta boli, takozvano „jačanje“ sinapsi.

Ascendentni putevi za prijenos nociceptivnih informacija

Pet je ascendentnih puteva koji prenose nociceptivne informacije iz kralježničke moždine u više centre CNS-a. (SLIKA 3)

Spinotalamički put je ključan, a sastoji se od aksona neurona dorzalnog roga koji križaju stranu na razini



Slika 3: Tri od pet aferentnih nocicepcijskih traktova, (http://fisica.cab.cnea.gov.ar/escuelaib2014-neurociencias/restricted/BOOKS/Principles%20of%20Neural%20Science%20-%20Kandel/gateway.ut.ovid.com/gw2/ovidweb.cgisidnjhkoalgmeho00dbookimagebookdb_7c_2fc~30.htm)

segmenta iz kojeg potječu, te završavaju u talamusu. Podraživanjem ovog puta nastaje osjet boli. Spinoretikularni put povezuje neurone dorzalnog roga s retikularnom formacijom moždanog debla i talamusom.

Spinomezencefalički (spinoparabrahijalni) put povezuje kralježničku moždinu s retikularnom formacijom mezencefalona i periakveduktalnom tvari (PAG). Vlakna završavaju i u parabrahijalnoj jezgri, koja je povezana s amigdalom, dijelom limbičkog sustava bitnog u emocionalnim stanjima. Taj put je stoga bitan u nastanku emocionalne komponente boli.

Spinohipotalamički trakt omogućuje kardiovaskularni i neuroendokrini odgovor u bolnim stanjima jer povezuje kralježničku moždinu s hipotalamusom.

Spinocervikalni trakt povezuje neurone kralježničke moždine s lateralnom cervikalnom jezgrom, koja se također projicira u talamus.

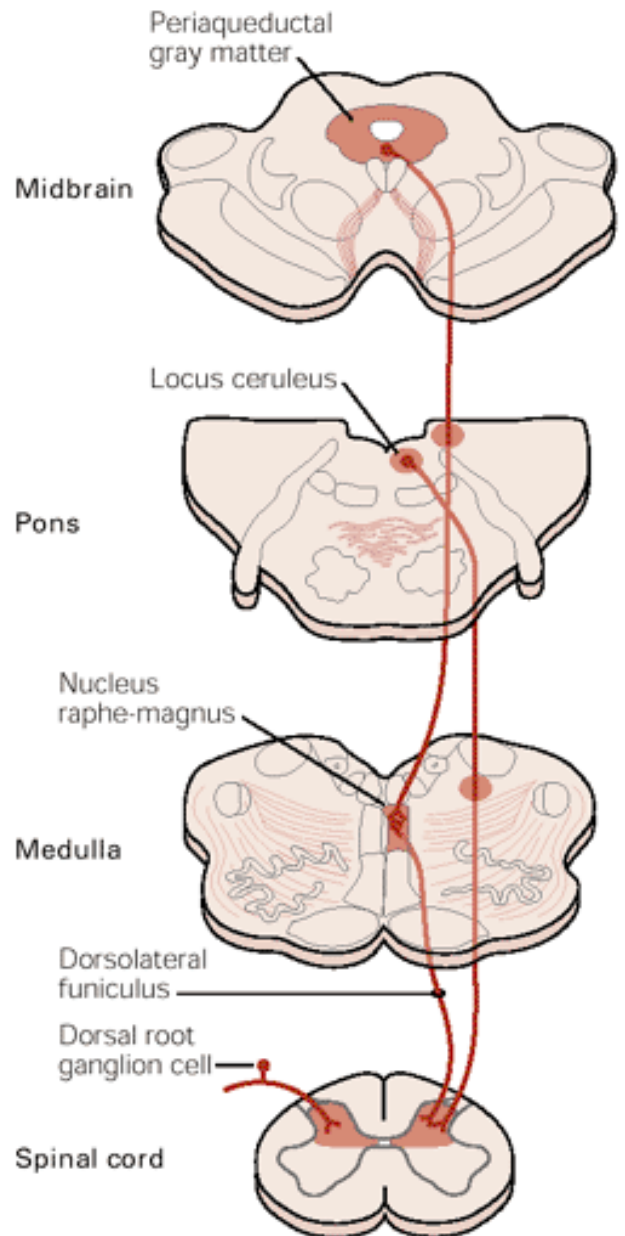
Talamus i kortikalne regije obrađuju nociptivne informacije

Aksoni koji prenose nociptivne informacije završavaju na specifičnim talamičkim jezgrama, gdje je treći neuron osjetnog puta boli. Neuroni talamičkih jezgara projiciraju se u somatosenzorni korteks postcentralne vijuge. Osim somatosenzornog korteksa, u procesiranju nociptivnih stimulusa sudjeluju cingularni te inzularni korteks. Cingularni korteks kao dio limbičkog sustava procesira emocionalna stanja povezana s boli, dok u području inzule dolazi do integracija senzorne, afektivne i kognitivne komponente boli. Cingulotomirani bolesnici ili oni s lezijom inzule percipiraju bol, ali ju emocionalno ne doživljavaju, odnosno ne pate od nje. Takvo stanje naziva se bolna asimbolija (engl. pain asymbolia).

Sustav endogene analgezije

Stimulacijom određenih moždanih centara moguće je ostvariti selektivni analgetski učinak, odnosno ublažiti bol uz istovremeno očuvane ostale vrste osjeta. Navedeni učinak može se ostvariti stimulacijom periakveduktalne sive tvari (PAG), smještene oko akvedukta mezencefalona. PAG se projicira u jezgre moždanog debla nucleus raphe magnus i locus coeruleus. Iz te dvije jezgre polaze silazni antinociptivski rafespinalni i ceruleospinalni putevi. (SLIKA 4)

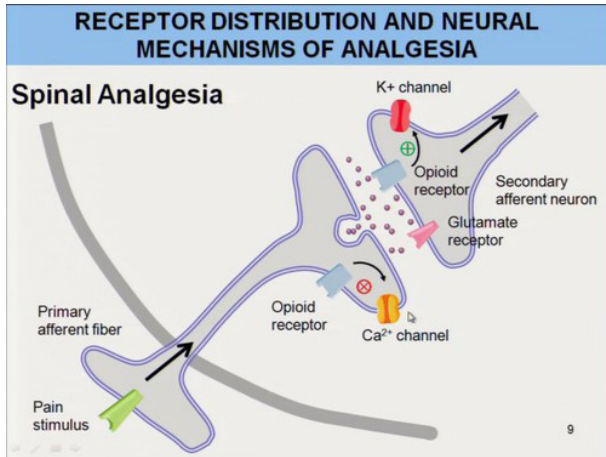
Antinociptivski učinak ostvaruje se na dvojak način: stvaranjem izravnih inhibicijskih sinapsi s projekcijskim nociptivskim neuronima, te ekscitacijskim sinapsama na encefalinskim interneuronima. Oba mehanizma dovode do hiperpolarizacije i po-



Slika 4: Silazni antinociptivski traktovi (<http://www.cram.com/flashcards/neuro-203-somatosensory-system-3-2420051>)

višenja praga okidanja projekcijskih nociptivskih neurona i ublažavanja percepcije boli.

U sustav endogene analgezije uključeni su i endogeni opiodi (endorfini, encefalini, dinorfini i drugi). Opioidni receptori smješteni su na ključnim točkama za regulaciju prijenosa aferentnih nociptivnih signala: završecima vlakana primarnog senzornog neurona te na dendritima projekcijskih nociptivskih neurona. Aktivacijom opioidnih receptora postiže se dvojak učinak: smanjuje se utok kalcija u presinaptički završetak čime se smanjuje egzocitoza neurotransmitera i prienos bolnih signala, i otvaraju se kalijski kanali čime se hiperpolarizira projekcijski neuron i smanjuje njegovo okidanje. (SLIKA 5) Opioidni receptori smješteni su i na jezgrama sustava endogene analgezije pa analgetski učinak ostvaruju i poticanjem aktivnosti silaznih antinociptivskih puteva. Egzogeni primjena morfi-



Slika 5: Modulacija aferentnih nocicepcijskih signala aktivacijom opidioidnih receptora Izvor: <http://quizlet.com/27507181/opioid-analgesics-flash-cards/>

na ublažava bol oponašanjem učinaka endogenih opioida.

Zaključak

Unatoč godinama znanstvenih istraživanja, anatomija i fiziologija boli nisu sasvim poznate. Nova otkrića o pojedinostima mehanizama boli pomažu u razvijanju novih terapijskih mogućnosti. Primjerice, otkriće natrijskih kanalića specifičnih za nociceptore omogućio je razvoj blokatora koji bi selektivno ublažili bol, uz očuvane ostale osjete. Nove terapijske mogućnosti pomoći će u liječenju kroničnih bolnih stanja.

Literatura:

1. International Association for the Study of Pain: Pain Definitions [Retrieved 10 Sep 2011]. "Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage" Derived from Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):247–8. doi:10.1016/0304-3959(79)90046-0. PMID 460931
2. Melzack R & Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of chronic pain: A new conceptual model. In: Kenshalo DR. *The skin senses: Proceedings of the first International Symposium on the Skin Senses, held at the Florida State University in Tallahassee, Florida*. p. 432.
3. Lynn B. Cutaneous nociceptors In: Winlow W, Holden AV. *The neurobiology of pain: Symposium of the Northern Neurobiology Group, held at Leeds on 18 April 1983*. Manchester: Manchester University Press; 1984. ISBN 0-7190-0996-0. p. 106.
4. Bernston GG, Cacioppo JT. The neuroevolution of motivation. In: Gardner WL, Shah JY. *Handbook of Motivation Science*. New York: The Guilford Press; 2007. ISBN 1-59385-568-0. p. 191
5. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain*. 2003;101(3):213–9. doi:10.1016/S0304-3959(02)00482-7. PMID 12583863.
6. Kandel et al (2013) *Principles of neural science*, 5th ed. McGraw-Hill, New York.