



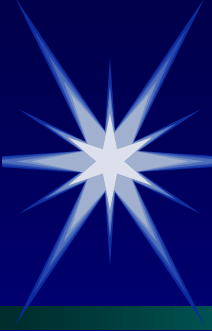
PATOFYZIOLÓGIA BOLESTI



**Algeziologická klinika SZU
FNsP F.D.Roosevelta, Banská Bystrica**

Igor Martuliak

↗CEEA Košice, 2019



WDR (Wide Dynamic Range)
 (lamina II vietkých segmentov):
 - konvergencia 5 neurónov
 - mechanické podráženie prstov & ruky
 - látka podobných senzitívnych a súrov
 - interneurón
 - veľké bunky (WDR, IT)
 - kontrola neurónov descendných
 dráh (top-down control)
 - A → taktilná vrstva





BOLEST' - NAJČASTEJŠÍ SYMPTÓM

- ◆ **Bolest'** : 80 % všech návštěv
u praktického lékaře (Latham a Davis)
- ◆ **Chronická bolest'** : 8 - 30 % (Zagari)
25 - 30 % (Bonica)



DEFINÍCIA BOLESTI

IASP 1986 :

“ Bolest’ je nepríjemný emocionálny a zmyslový zážitok, ktorý je spojený s potenciálnym, alebo skutočným poškodením tkaniva, alebo sa ako taký opisuje. Bolest’ je vždy subjektívna.”



BOLEŠŤ AKÚTNA A CHRONICKÁ

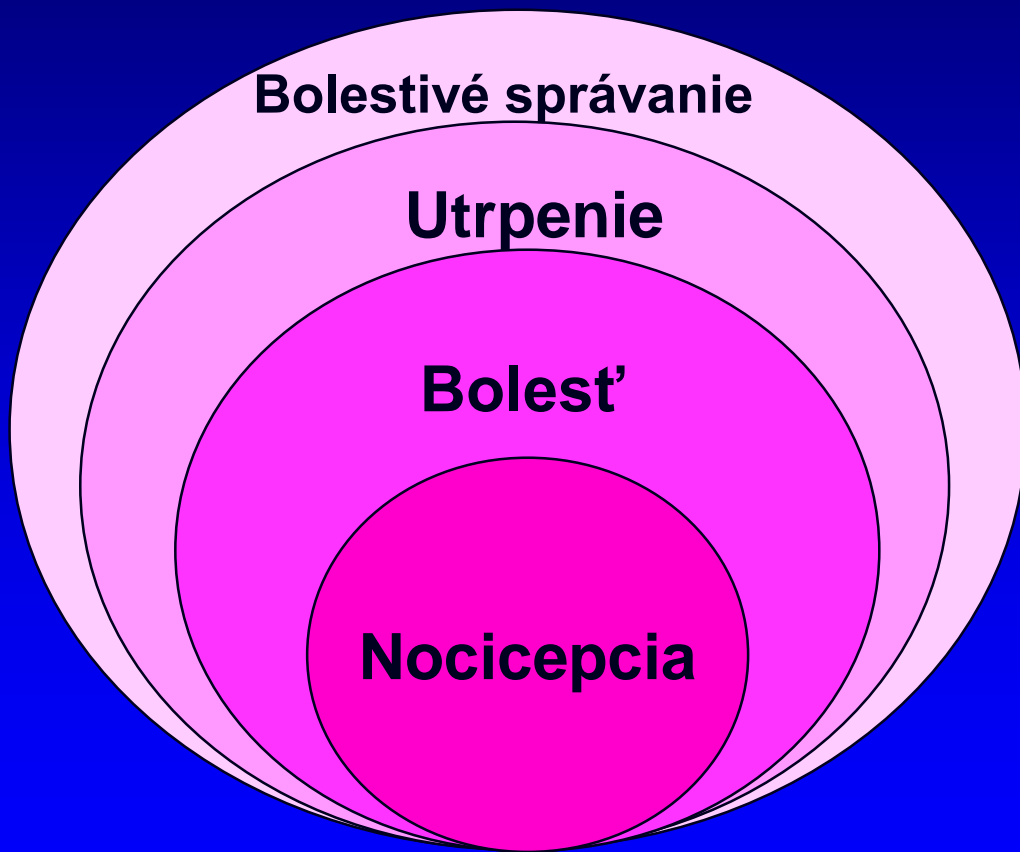
AKÚTNA - “fyziologická” s obrannou funkciou, stimuluje obranné sily, terapia nie je väčšinou problém.

CHRONICKÁ - “patologická”, samostatná nozologická jednotka, ktorá má komplexný deštrukčný vplyv na organizmus s telesnými, psychologickými i spoločenskými následkami.

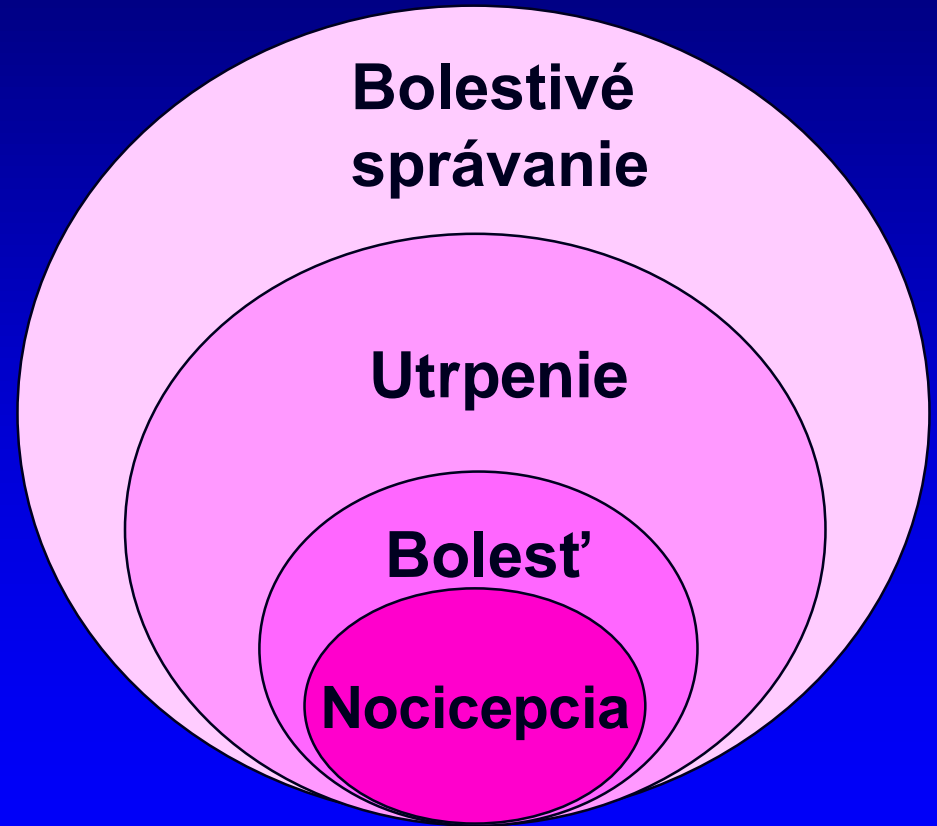
Dekompenzácia obranných síl organizmu.

Pravidelne problém s terapiou.

LOUSEROV MODEL BOLESTI



akútna bolesť



chronická bolesť

BOLEŠŤ AKÚTNA A CHRONICKÁ - ROZDIELY



Tradične udávaný rozdiel je v dĺžke trvania:

- **akútna:** do 30 dní, resp. do 3 mesiacov
- **chronická:** od 3, resp. 6 mesiacov

Akútna: „Bolest’ je nepríjemný emocionálny a zmyslový zážitok, ktorý je spojený s potenciálnym, alebo skutočným poškodením tkaniva, alebo sa ako taký opisuje. Bolest’ je vždy subjektívna.”

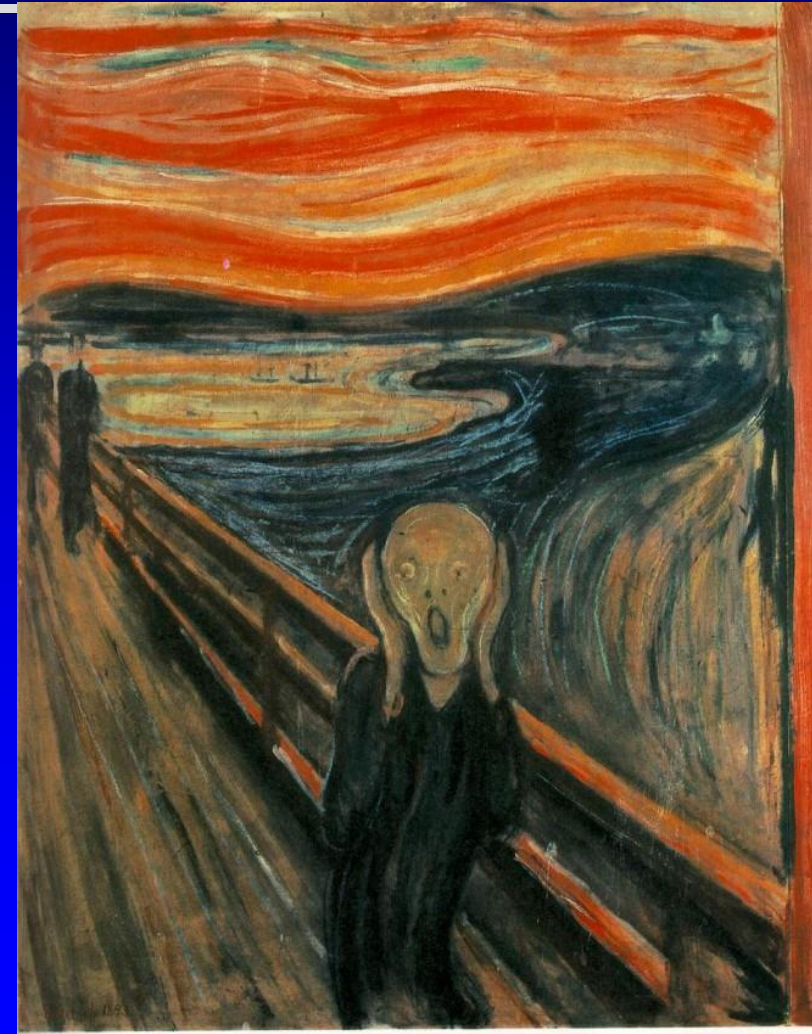
Chronická: „Bolest’ trvajúca dlhšie ako je očakávaná doba hojenia“ - nehovorí nič o jej patofyziologickej podstate

Zásadný rozdiel akútne – chronická:

- **v symptomatológii:** - dĺžka trvania, charakter, psychické zmeny, ...
- **v patofyziologických zmenách NS:** = **centrálne neurogénne bolesti**

PATOFYZIOLÓGIA BOLESTI - CHRONICKÁ BOLEŠŤ

- = centrálna neurogénna bolesť
- = progredujúca dysfunkcia CNS
- = postupné zlyhávanie inhibície bolesti
- na rozdiel od akútnej bolesti je to **komplexné ochorenie NS** – prevažne centrálného NS s polymorfnou symptomatikou charakterizovanou **pretrvávajúcim utrpením**



CHRONICKÁ BOLEŠŤ



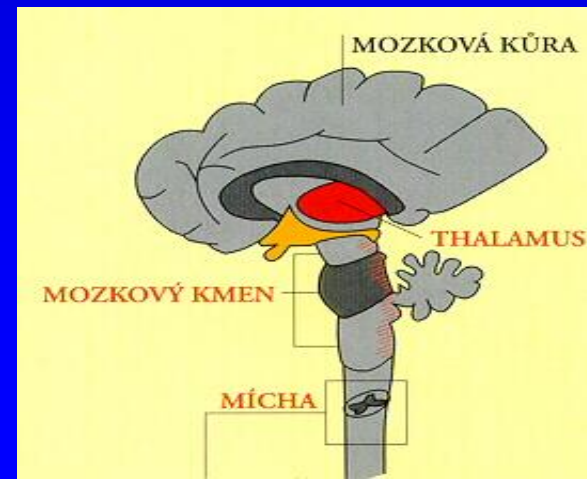
postupne narastajúca dysfunkcia CNS

synapsy, receptorové komplexy,
neurotransmitéry, ...

= **narušenie rovnováhy** hladín excitačných a
tlmivých neurotransmitérov

= **patologické neuroplastické zmeny** - funkčné a štrukturálne
zmeny neurónov (synáps, receptorov,...)

- **narušenie činnosti mozgu a miechy**
- **senzitivácia, hyperexcitácia**
- **porucha vnímania a spracovávania bolesti**



CHRONIFIKÁCIA BOLESTI - I.

= postupné **zlyhávanie** doposiaľ funkčných **inhibičných mechanizmov vnímania bolesti**

- **periférne** (transdukcia)
- **segmentálnych** (miecha)
- **descendentných** (kmeň)
- **centrálnych** (mozog)



príčiny:

- 1. dlhodobá a intenzívna nociceptívna aferentácia**
(periférna zložka)
- 2. predisponovaná „latentná“ situácia senzitivácie CNS**
(centrálna zložka)

BOLEŠŤ AKÚTNA A CHRONICKÁ - ROZDIELY

Základný rozdiel: rozsah a stupeň poškodenia NS.

- **akútna bolesť**: nociceptívna aferentácia rozsahom, intenzitou a trvaním primeraná dobe hojenia sa poškodeného tkaniva
 - ✓ **periférna zložka** bolesti (vnem bolesti) – **prítomná**
 - ✓ **centrána zložka** bolesti (dezinhibícia bolesti) - **neprítomná**
- **chronická bolesť**: pretrvávajúca nociceptívna aferentácia z oblasti generátora bolesti + istý stupeň poškodenia inhibičných mechanizmov bolesti
 - ✓ **periférna zložka** bolesti (vnem bolesti) – **prítomná**
 - ✓ **centrána zložka** bolesti (dezinhibícia bolesti) – **prítomná !!!**



CHRONICKÁ BOLEŠŤ



Príčiny narušenia rovnováhy organizmu:

= vzniku senzitivácie a latentnej fázy ChB

= prechodu bolesti akútnej do chronickej

- **psychické príčiny:** stres – akútne a/alebo dlhotrvajúci
- ✓ ochorenie nálad: úzkostno-depresívna porucha
- ✓ emočné zmeny, strach, panika, poruchy spánku, anergia, ...
- **somatické príčiny:**
- ✓ chyby v diagnostike a liečbe (pretrvávajúce zdroje bolesti)
- ✓ postkomočný syndróm (po úraze, po operácii mozgu, miechy)
- ✓ genetická - konštitučná predispozícia
- ✓ hormonálne dysbalancie

STRESOVÉ SITUÁCIE AKO PRÍČINA VZNIKU CHRONICKEJ BOLESTI



- **chronická posttraumatická stresová porucha - zlyháva začlenenie traumatického zážitku** medzi ostatné každodenné skúsenosti = **perzistujúce nekompensované psychotraumy** z minulosti - úmrtia blízkeho, rozvod, dlhodobé strádanie, sexuálne a iné zneužívanie, autohavária, živelné katastrofy, vojny, ...
- **menej intenzívne dlhodobé negatívne životné situácie** zneprijemňujúce pohodu a šťastie človeka - **nepohoda** doma, v práci, sociálna **nespokojnosť**, spory, **nedocenenie**, **preťažovanie** sa, ...
- **kranio cerebrálne traumy** s vývojom **chronického postkomočného syndrómu** - následok komócie, kontúzie, NCMP, ...
- **masívny bolestivý podnet** dostatočnej intenzity a dĺžky trvania
- **závažné psychiatrické ochorenia** zle reagujúce na adekvátnu liečbu (**anxózne-depresívne poruchy**, generalizovaná úzkostná porucha, ...)



CHRONIFIKÁCIA BOLESTI



Následky senzitivácie NS v klinickej praxi:

- **narušenie dynamickej rovnováhy** hladín excitačných a inhibičných neurotransmitterov v prospech excitácie
- výrazný pokles, až **vyčerpanie zásob stavebných látok a energetických rezerv** pre syntézu potrebných receptorových komplexov, neurotransmitterov a ďalších membránových a cytosólových štruktúr **neurónov s inhibičnou funkciou.**
- následné **progredujúce predráždenie NS** postihuje senzitivne i motorické funkcie, vrátane **vegetatívneho systému** (sympatiktónia) a s tým spojenej **hormonálnej dysbalancie.**

CHRONIFIKÁCIA BOLESTI



následky:

- ✓ **centrálna senzitivácia** „pain matrix CNS“ (receptory, synapsy)
- ✓ **expresia génov** – syntéza látok podieľajúcich sa na nadmernom prenose bolest'ovej informácie
- ✓ **dlhodobé zmeny neuronálnych funkcií** - funkčné i anatomické zmeny (**patologické neuroplastické zmeny**)
- ✓ **↑ syntézy a uvoľňovania neurotransmitérov** (Subst. P, CGRP)
- ✓ **„wind-up“ fenomén** (NMDA receptory - hlavne v zadných rohoch miechy)
- **↓ prahu vnímania bolesti** – **facilitovaná transmisia**
- **↑ neuronálnej excitability** spinálnych neurónov
- **↓ aktivity inhibičných mechanizmov CNS**



CHRONICKÁ BOLEŠŤ

Igor
Martuliak

Patofyziológia
bolesti

pre klinickú prax


Prejavy senzitivácie NS v klinickej praxi:

➤ somatické zmeny:

- ✓ uľahčené skracovanie kostrového svalstva
- ✓ dysbalancia funkcie viscerálnych orgánov GIT, UGT, KVS, ...
– excitácia, spazmy, dysbalancia VNS, ...
- ✓ nereagovanie na bežné liečebné postupy (na analgetiká) až paradoxné zhoršenie (napr. po rehabilitácii, ...)

➤ psychické zmeny:

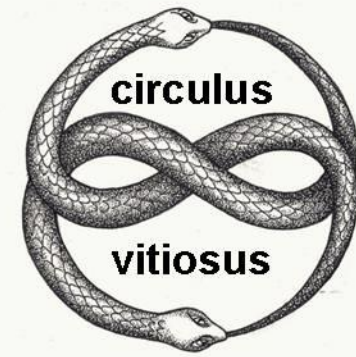
- ✓ ochorenie nálad: úzkostno-depresívna porucha
- ✓ emočné zmeny, strach, panika, poruchy spánku, anergia, ...



PÔVOD BOLESTI NÁSLEDOK = PRÍČINA



CHRONICKÁ BOLEŠŤ PRÍČINA = NÁSLEDOK



psychické faktory



chronická bolesť



CHRONICKÁ BOLEST'

štádiá chronickej bolesti:

- 1. latentné:** podmienky pre ChB sú už predchystané
- 2. prodromálne:** štartuje sa v klinike vyvolávajúcim momentom (operácia, úraz, ochorenie,...)
= masívna nociceptívna aferentácia, oslabenie organizmu
- 3. manifestné:** prejavuje sa v oslabenej oblasti alebo systéme organizmu – somatika, psychika (súčasne)

Chronická bolesť' môže vzniknúť' aj bez latentnej fázy pri
pretrvávajúcej akútnej bolesti v *dostatočnej intenzite
***dostatočne dlhý čas**

EPIDEMIOLOGIA CHRONICKEJ BOLESTI

prevalencia chronickej nenádorovej bolesti: 11,5 - 55,2%

prevalencia silnej bolesti: 11% (IASP 2003)

- 33% obyvateľov zo 16 európskych krajín má kruté bolesti
- 46 000 Európanov – artróza, osteoporóza, bolesti chrbtice a pooperačné bolesti
- **najviac v Nórsku**, najmenej v Španielsku
- 6% populácie má **trvalú bolesť**
- 0,8% percenta **neriešiteľné bolesti**

nádorová bolesť: v čase diagnózy: 30 - 45%

v pokročilom štádiu: 75 - 90%





CHRONICKÁ BOLEŠŤ

Nadmerná nociceptívna aferentácia môže vznikat'

- **zo zvýšenej citlivosti periférnych nociceptorov** (periférna senzitivácia)
- **zvýšenej excitability neurónov zadných rohov miechy** (centrálne senzitivácia)
- **z narušenia descendentnej kontroly z mozgu** (psychika?,...)

Hoci klinické charakteristiky zápalovej a neuropatickej bolesti sa v líšia, **lokálny zápal periférnych nervov** môže hrať dôležitú úlohu pri **vzniku neuropatickej bolesti**.

Oba typy bolesti zdieľajú **viacero spoločných centrálnych mechanizmov** (miešnych aj mozgových).

CHRONICKÁ BOLESTĚ



Mechanizmy uplatňujúce sa pri chronickej bolesti:

- **zmeny senzitivity neurónov** – zníženie prahu bolesti pri periférnej a centrálnej senzitivácii
- **spontánna aktivita** z regenerujúcich sa periférnych nervov
- **porucha funkcie ganglií zadných koreňov** ako následok lézie periférneho nervu a reorganizácie neurotransmitérov nociceptívnych neurónov
- **strata inhibície bolesti** v mieche
- ...



**„Wind-up fenomén“
– základ senzitivácie**

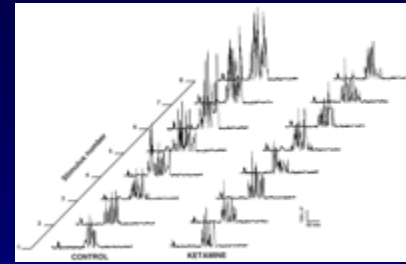
CHRONIFIKÁCIA BOLESTI

patofyziologické podklady:

1. predisponovaná „latentná“ situácia **senzitivizácie CNS**
2. dlhodobá a intenzívna **nociceptívna aferentácia**
3. „wind-up“ fenomén
4. **patologické neuroplastické zmeny** - dlhodobé zmeny neuronálnych funkcií - funkčné i anatomické zmeny
5. **centrálne senzitivácia** „pain matrix CNS“
(receptory, neurotransmitéry, synapsy)



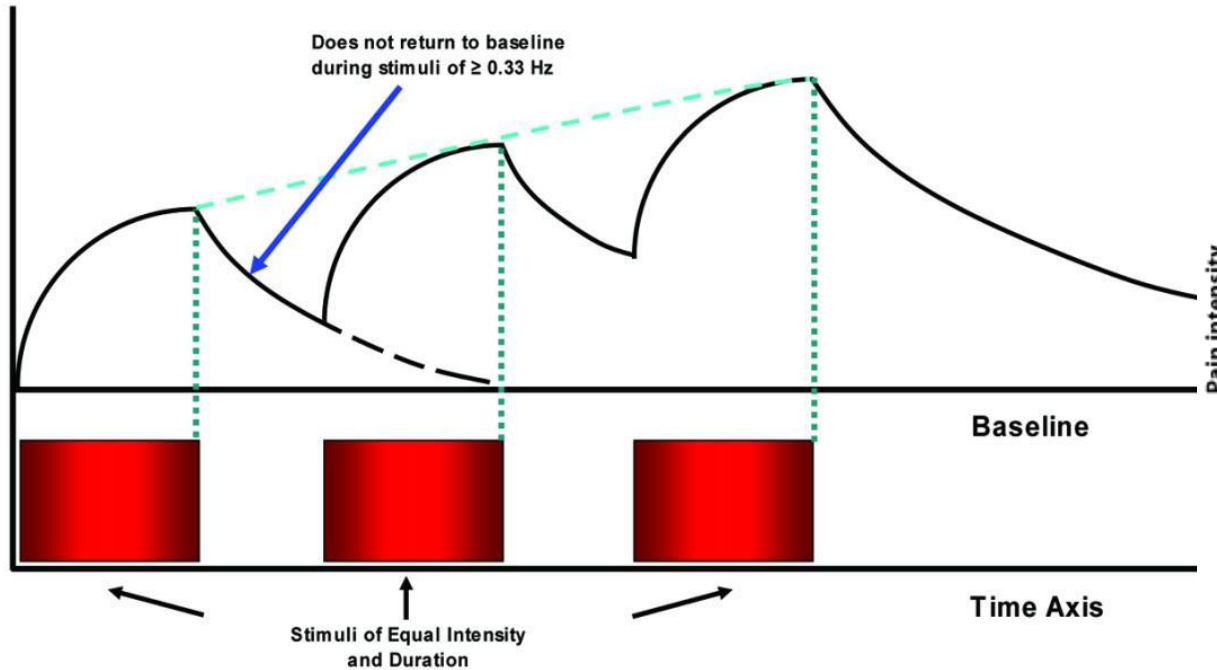
„Wind-up fenomén“ – základ senzitivácie



- Wind-up je („rozdúchanie“) **premrštená neuronálna odpoveď**, ktorá sa objavuje pri **opakovaných**, pre organizmus potenciálne **škodlivých** (bolestivých) stimuláciách odohrávajúcich sa na neuromodulačných **synapsách medzi primárnym aferentným a spinotalamickým neurónom (WDR)**.
- **Časová sumácia nociceptívnych stimulov** môže hrať pri vzniku centrálnej senzitivácie a hyperalgézie významnú úlohu.
- **Senzitivácia** na týchto synapsách spôsobuje uvoľňovanie **väčšieho množstva neurotransmitterov**, čo **facilituje prenos bolestivých signálov** na spinotalamický neurón, a potom ďalej do mozgu.

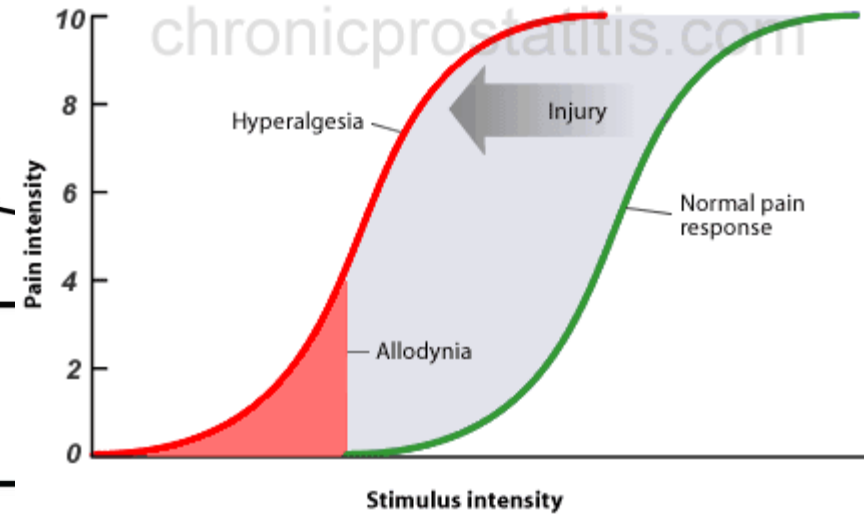
„Wind-up fenomen“

Pain Sensitivity



Pain Sensitization

Experiencing pain makes us hypersensitive to more pain



Noxious stimuli can sensitize the nervous system response to subsequent stimuli. The normal pain response as a function of stimulus intensity is depicted by the curve at the right, where even strong stimuli are not experienced as pain. However, a traumatic injury can shift the curve to the left. Then, noxious stimuli become more painful (hyperalgesia) and typically painless stimuli are experienced as pain (allodynia)

Arthritis Reser

<http://arthritis-research.com/content/8/3/208/figure/F1?highres=y>

<http://www.chronicprostatitis.com/forum/viewtopic.php?t=1621>



„Wind-up fenomén“ – základ senzitivácie

Wind-up fenomén je lokalizovaný hlavne:

- **v zadných rohoch miechy**
- **v mozgovom kmeni**
- **v mozgu**
- **pri pretrvávaní nociceptívnej stimulácie WDR neurónov** (predovšetkým glutamátergných C vlákien) dochádza k **protrahovanej depolarizácii** (teda **excitácii**) týchto neurónov.
- **Wind-up fenomén pri chronickej bolesti je výrazom senzitivácie NS** zapríčinennej **opakovanou bolestivou stimuláciou** v dostatočnej intenzite stimulujúce skupinu C vlákien, ktorá vedie k **progresívnemu zvýšeniu elektrickej odpovede neurónov ZRM.**



„Wind-up fenomén“ – základ senzitivácie

- tento **pomalý, kumulatívny efekt** je čiastočne spôsobený **pomalou odpoveďou NMDA receptorov**, ale môže byť tiež spojený s trvalým uvoľňovaním **substancie P**, neuropeptidom **ZRM**
- vznikajú **pomalé synaptické potenciály** na **A δ** a **C** vláknach v zadných rohoch miechy
- ich **sumáciou počas repetitívnych nociceptívnych vstupov** sa progresívne generuje **silnejšia a dlhšie trvajúca depolarizácia** (LTP), ktorá je výsledkom **aktivácie NMDA receptoru glutamátom**



SENZITIZÁCIA NS - PODKLAD CHRONICKEJ BOIESTI



CENTRÁLNA SENZITIZÁCIA - NARUŠENÁ NEUROPLASTICITA

senzitizácia = patologické scitlivenie, predráždenie NS

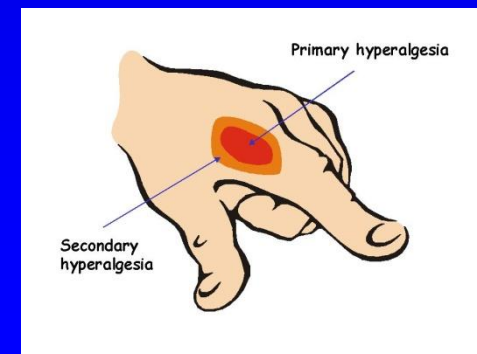
- reakcia všetkých súčastí nervového systému

- **periférna** - voľné nervové zakončenia – v obl. sterilného zápalu – transdukcia
- **spinálna** – zadné rohy miechy (wind-up, sprouting + efapsie Aβ-C,...)
- **centrálna** - mozog

1. PERIFÉRNA SENZITIZÁCIA

= progredujúca humorálna a neuronálna aktivácia nociceptorov

- súvisí s transdukčnou kaskádou pri vzniku sterilného zápalu pri jeho dostatočnej intenzite, rozsahu a dĺžke trvania
- časom sa obvykle zintenzívňuje
- previazaná s procesmi centrálnej senzitivácie
- vznikajúce neurohumorálne zmeny (K^+ , prostaglandíny, bradykinin, ...) dráždia a senzitivujú nociceptory v mieste poranenia a v jeho okolí - **primárna hyperalgézia**
- tieto zmeny sa šíria do okolia do nepoškodenej oblasti - **sekundárna hyperalgézia**





PERIFÉRNA SENZITIZÁCIA

vznik ektoptickej aktivity: je prejavom **zvýšenej depolarizácie**

- **v neurómoch**
- **v miestach kríženia nervových vlákien (efapsy)**
- **v nových výbežkoch (sprouting)**

Charakteristické je:

- **antidrómnne šírenie ektoptickej aktivity**
- **uvolňovanie excitačných peptidov SP, CGRP, ...**
- **zvýšenie nocicepčnej aktivity v C vláknach**
- **vznik zóny hyperalgézie – primárna, sekundárna**



PERIFÉRNA SENZITIZÁCIA

- **hyperalgézia** – nadmerná reakcia na bolestivý podnet
 - **statická (špendlíková)** – podnet je napr. pichnutie špendlíkom
 - **dynamická (štetcová)** – podnet je pohladenie jemným štetcom
 - **na chemické podnety** – hlavne pri zápalovej bolesti

Hyperalgézia je charakterizovaná:

- znížením prahu bolesti
- zosilnením bolesti na nadprahové podnety
- spontánnou bolesťou



PERIFÉRNA SENZITIZÁCIA

allodýnia – bolestivá reakcia po nebolestivom stimule - aktivácia nenociceptívnych vlákien (nízkoprahových mechanoreceptorov A- β vlákien)

➤ zvýšená synaptická transmisia v mieche zahŕňa aj heterosynaptickú facilitáciu

- **facilitované dráhy treba odlišovať od facilitačných dráh:**

➤ **facilitované aferentné dráhy** (= A-beta vlákna nízkoprahových mechanoreceptorov) **necitlivé na kapsaicin** (TRPV1 negatívne)

➤ **facilitujúce dráhy** (= C vlákna mechanicky necitlivých nociceptorov) **sú citlivé na kapsaicin** (TRPV1 pozitívne) a sú potrebné pre dynamické **udržiavanie centrálnej senzitivácie**

2. SPINÁLNA SENZITIZÁCIA

spinálna úroveň (centrálnej senzitivácie)

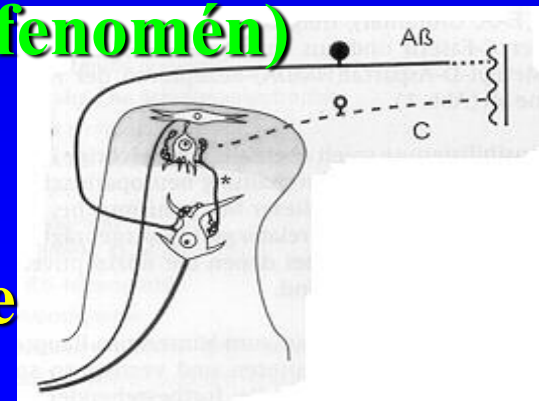
= funkčná a synaptická remodelácia v oblasti zadných rohov

➤ zníženie inhibičnej aktivity (dezinhibícia):

- redukcia syntéza GABA transmitéru
- redukcia syntézy GABA receptorov a opiátových receptorov
- úbytok inhibičných interneurónov v lamina II
- pokles aktivity descendných inhibičných vplyvov

➤ senzitivácia neurónov zadných rohov (wind up fenomén)

- zvýšená pronociceptívna aktivita C vlákien
- prerastanie A- β vlákien do lamina II
(efapsie na C vlákna) a vznik **taktilnej allodýnie**





3. CENTRÁLNA SENZITIZÁCIA

- v zadných rohoch miechy, mozgovom kmeni a mozgu:

pri chronickej iritácii dráh pre bolesť - neuroplasticita:

- zmeny v **expresii génov (C-fos)**
- zmeny **funkcie receptorov** (typov, ich štruktúry, afinity)
- zmeny **hladín neurotransmitérov**, neuropeptidov –
vzostup galanínu, VIP, pokles substancie P a CGRP
- zmeny v **neuronálnych recepčných oblastiach**
- zmeny (**senzitivácia**) **neurónov zadných rohov**



CENTRÁLNA SENZITIZÁCIA - NEUROPLASTICITA

Mechanizmy chronickej bolesti:

- **perzistujúca nociceptívna aferentácia**
- **periférna senzitivácia**
- **zvýšenie excitability buniek ganglií zadných koreňov**
- **reorganizácia aferentnej časti miechy**
- **aktivácia glie**
- **narušenie inhibície:** segmentálnej, descendentnej a mozgovej
- **zvýšená descendentná facilitácia**



CENTRÁLNA SENZITIZÁCIA - NEUROPLASTICITA

Hlavné symptómy:

- vznik ektopickej aktivity na poškodených alebo neuroplasticitou zmenených neurónoch
- allodýnia
- hyperalgézia
- spontánna alebo prenesená bolesť
- sympatikom udržiavaná bolesť
- hyperpatia - zvýšenie odpovede na bolestivé podnety
- rozšírenie bolestivej arey



➤ Ďakujem za pozornosť