

Fiziologija i patofiziologija bola

Prof. dr Dragan Gvozdić

Patološka fiziologija

2024

Definicija bola

- Bol je neprijatno senzorno ili emocionalno iskustvo povezano sa postojećom povredom, koje se kreće od blage, lokalizovane, nelagodnosti do patnje

Prepoznavanje bola kod životinje

- Životinje pokazuju raznovrsna **ponašanja u bolnim situacijama**
- U svim slučajevima, ponašanje tokom iskazivanja bola se razlikuje od fiziološkog
- Neophodno je poznavati normalno ponašanje svake vrste, ili čak jedinke, da bi se primetile izmenjene reakcije

Odsustvo normalnog je nenormalno!

- Na primer, normalno mačke se umivaju, predu, da psi mašu repom i sl.
- Odsustvo navedenih ponašanja već signalizuje da nešto nije u redu
- Appetit, položaj tela, kretanje, reakcija na dodir su promenjeni u bolnim situacijama
- Pojačana salivacija, midrijaza, tahikardija, tahipneja, depresija, izbegavanje kontakta su takođe neki od znakova bola

Objektivni pokazatelji bola?

- Povećana koncentracija glukoze u krvi?
- Povšen nivo kortizola, kateholamina u krvi
- Vokalizacija?
- Različite patologije dovode do različitog načina ispoljavanja bola
- Ortopedski bol kod pasa se iskazuje drugačije nego kolika kod konja

Tabela 27-3. Podela bola.

	Fiziološki bol	Patološki bol	Hronični bol	Neuropatski bol
Etiologija	Kratkotrajna povreda ili zapaljenje tkiva	Dugotrajna povreda ili zapaljenje tkiva	Netretirani patološki bol	Direktna povreda nerva tokom povrede ili zapaljenja
Stimulus	Mehanički, hemijski, termički jakog intenziteta	Mehanički, hemijski, termički manjeg intenziteta	Ektopični, spontani stimulus manjeg intenziteta	Ektopični, spontani stimulus manjeg intenziteta
Jačina bola	Proporcionalna originalnom stimulusu	Preterana u poređenju sa originalnim stimulusom	Preterana u poređenju sa originalnim stimulusom	Preterana u poređenju sa originalnim stimulusom
Trajanje bola	Nekoliko sekundi ili proporcionalno trajanju prvobitnog stimulusa	Duže od trajanja prvobitnog stimulusa (nekoliko dana)	Ako nije tretiran, doživotno	Ako nije tretiran, doživotno
Reakcija na konvencionalnu terapiju	Odlična	Zadovoljavajuća ali slabija nego kod fiziološkog bola	Ne reaguje	Ne reaguje

Klasifikacija bola

- Sa kliničke tačke gledišta, deli se na **akutni i hronični**
- Akutni bol se dalje deli na **fiziološki(?) i patološki bol!**

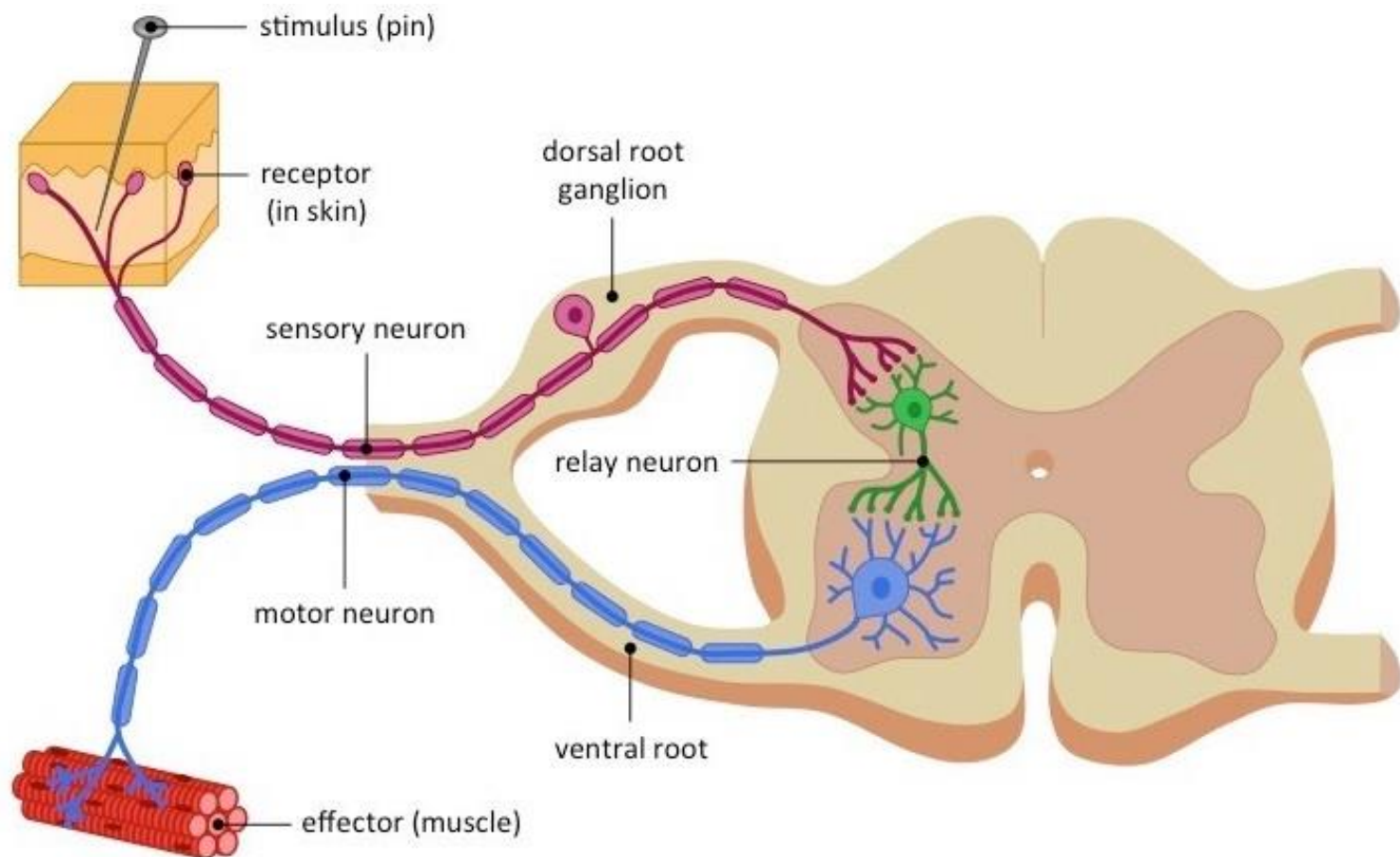
- **Akutni fiziološki bol** je onaj koji živa bića osećaju skoro svakodnevno
- Ovaj tip bola stvara impuls jakog intenziteta, dobro je lokalizovan, prolazi sa prestankom stimulusa i ima **zaštitnu funkciju** u čuvanju homeostaze
- **Akutni patološki bol** je definisan kao tip bola koji životinje osećaju tokom teških trauma ili hirurških intervencija – nema veze sa homeostazom!

Hronični bol!

- Hronični bol je direktna posledica netretiranog akutnog bola!
- *Bol koji postoji više meseci pošto je primarni bolni stimulus uklonjen!*
- Hronični bol je **maladaptivan** i nema korisnu biološku funkciju, niti služi za opstanak ljudi ili životinja

Akutni fiziološki bol

- Proces primanja i osećanja bola se zove nocirecepcija, ili nocicepcija



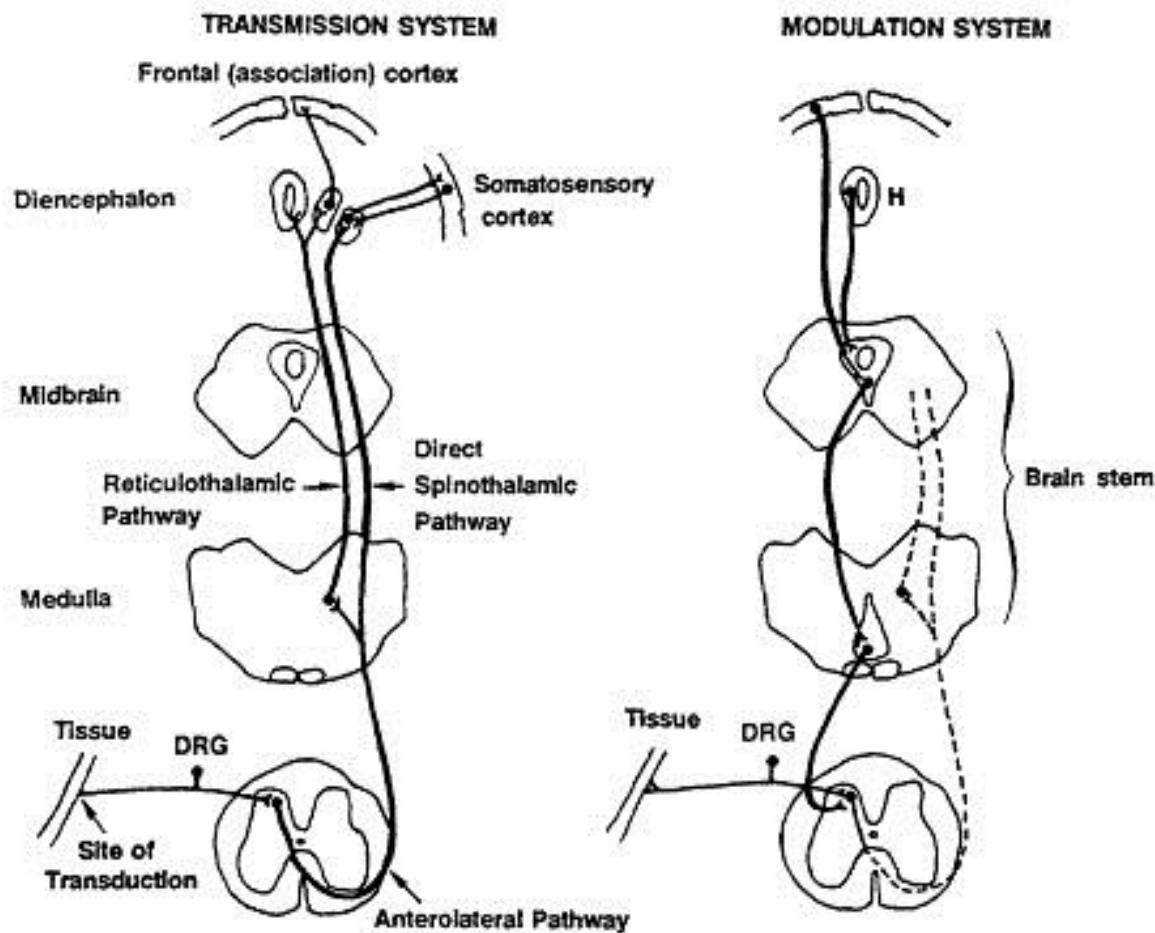
Nocicepcija!

- Ovaj proces se sastoji od:
- **Transdukcije** - primanja informacije na periferiji
- **Transmisije** - prenošenja iste informacije do centralnog nervnog sistema
- **Modulacije** impulsa na nivou kičmene moždine
- **Percepcije i Interpretacije** bolnog impulsa sa primanjem informacije u višim nervnim strukturama (moždano stablo, KVM)

Tabela 27-1. Fiziološko prenošenje bola.

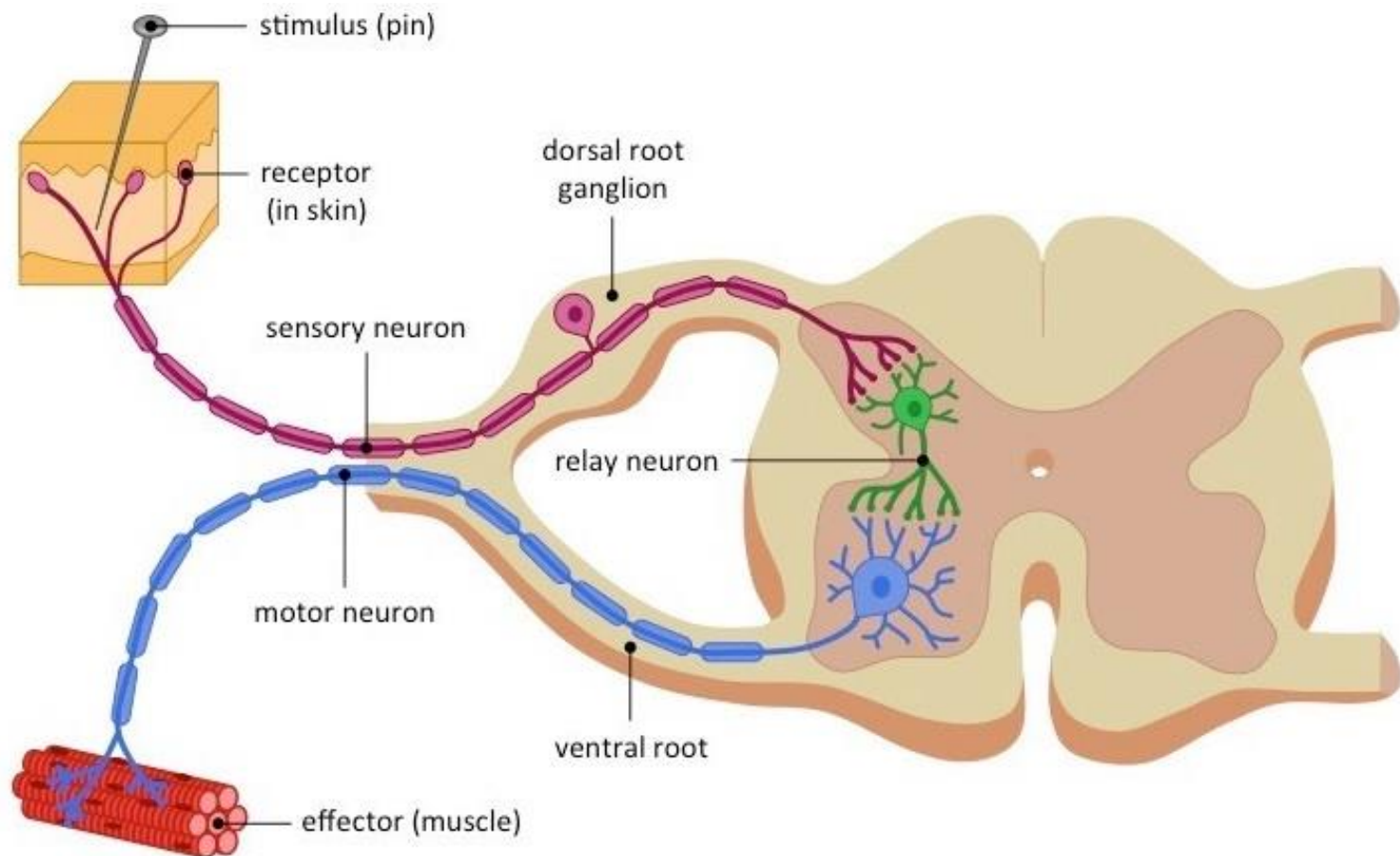
Proces	Lokacija	Radnja
Transdukcija	Periferija	Primanje bolnog impulsa
Transmisija	Primarni aferentni neuron	Prenošenje impulsa sa periferije do kičmene moždine
Modulacija	Dorzalni rog kičmene moždine	Amplifikacija ulaznog stimulusa i prenos na više nervne centre
Percepcija	Medula, pons, srednji mozak, talamus hipotalamus, limbički sistem, retikularna formacija	Vegetativne i refleksne reakcije na bol (draženje simpatikusa, „fight or flight” refleks, stresni odgovor)
Interpretacija	Korteks	Svesna reakcije na bol, proces kategorizacije i memorisanja bola

Detekcija i modulacija bola!



Najjednostavniji nocioceptivni proces:

- trolančani!



Nociceptivni neuroni - nocireceptori!

- **Četiri vrste nocireceptora:**
 1. mehanički
 2. termički
 3. polimodalni i
 4. uspavani (eng. *silent*) receptori

Mehanički receptori!

- Odgovaraju na jak pritisak i imaju mala, mijelinizovana A vlakna
- Brzina prenosa 3-30 m/sec
- Mijelinizovana A δ vlakna su odgovorna za *brzi, oštar bol koji se javlja neposredno posle povrede*

Termički receptori

- Aktiviraju se ekstremnim temperaturama
- Takođe imaju mala, mijelinizovana A δ vlakna
- Prenose impuls brzinom od 3 do 30 m/sec
- Oni nose zajedničko ime A δ mehano - termički nocireceptori

Polimodalni nocireceptori

- Odgovaraju na mehaničke, termičke i hemijske stimuluse
- Imaju mala C-vlakna bez mijelina
- Prenose impuls brzinom manjom od 3 m/sec

„Tupi“ bol!

- Nemijelinizovana C vlakna odgovorna za *produženi, tupi bol, koji se javlja neko vreme posle prvobitne povrede*
- Ovo ima za svrhu pojačavanje neposrednog impulsa koji dolazi sa $A\delta$ vlakana, i uloga C vlakana raste paralelno sa produženjem bolnog stimulusa

Uspavani nocireceptori

- Aktiviraju se na **hemijski** stimulus
- Posle takve aktivacije mogu reagovati i na **mehaničke** i na **termičke** podražaje
- Pripadaju grupi C vlakana bez mijelina koja prenose impulse brzinom manjom od 3 m/sec

Tabela 27-2. Podela nocireceptora.

	A δ	A β	C
Vrsta stimulusa	Mehanički Termički	Dodir	Mehanički Termički Hemijski
Mijelinski omotač	Da	Da	Ne
Brzina provođenja	3-30 m/sec	3-30 m/sec	Ispod 3m/sec
Vrsta bola	Oštar	Ne prenosi bol	Tup
Trajanje bola	Kratko	Ne prenosi bol	Dugo
Lokalizacija bola	Dobra	Ne prenosi bol	Loša
Uloga	Prva linija odbrane	Inhibicija bola na nivou kičmene moždine (<i>gate theory</i>)	Naglašavanje pov- rede, patološki bol

Dorzalni rogovi KM i bol!

- Nociceptivna vlakna imaju sinapse sa **nociceptivnim** neuronima u dorzalnom rogu kičmene moždine (drugi neuron u lancu)
- Ovi neuroni su podeljeni u dve grupe: **projekcije i interneurone**
- Neuroni koji primaju ulazne signale direktno od A δ i C vlakana se zovu **specifični nociceptivni neuroni**

Modulacija

- **Inhibicioni i ekscitacioni interneuroni** su locirani u drugoj lamini i primaju ulazne informacije od specifičnih i nespecifičnih nociceptivnih vlakana
- Ovi interneuroni imaju ključnu ulogu u **modulaciji** nervnog impulsa.

Putevi prenošenja bola u KM

- Uzlazni nociceptivni putevi prenošenja bolne informacije raspoređeni su u okviru:
 1. spinotalamusnog trakta
 2. spinoretikularnog trakta
 3. spinomezencefaličnog trakta
 4. spinohipotalamusnog trakta

Spinotalamusni trakt

- **Glavni uzlazni** nociceptivni put
- **Medijalna komponenta** projektuje informaciju u medijalni talamus, a zatim u limbički sistem
 - odgovoran za osećaj nelagodnosti povezan sa bolom
- **Lateralna komponenta** se projektuje na lateralni deo talamusa, a zatim na somatosenzorni korteks
 - odgovoran za intenzitet bola koji će se osećati.

Spinoretikularni trakt

- Prenosi impuls na retikularnu formaciju, medulu, pons, zatim na talamus i somatosenzorni korteks
- Retikularna formacija je od ključnog značaja za **integraciju** i dalju stimulaciju percepcije bola

Spinomezencefalični trakt

- Prenosi impuls na retikularnu formaciju i periakvaduktalnu sivu masu
- Ona igra središnju ulogu u **integraciji** i **modulaciji** bolnih ulaznih stimulusa na supraspinalnom nivou

Spinohipototalamusni trakt

- Polazi iz neurona u dorzalnom rogu kičmene moždine i dospeva u **vegetativne kontrolne centre u hipotalamusu**
- Odgovoran za prenos bolnih informacija koje aktiviraju kardiovaskularni i neuroendokrini odgovor i vegetativne reakcije - **promene u pulsu, krvnom pritisku i disanju**

Antinociceptivni putevi

- Silazni **antinociceptivni putevi** podešavaju bolni impuls na supraspinalnom i spinalnom nivou
- **Endogeni opiodi** (β -endorfin, enkefalini, dinofin), serotonin i norepinefrin su glavni neurotransmiteri koji su uključeni u silaznim antinociceptivnim putevima

Opioidni peptidi

- Moduliraju bolni ulaz na spinalnim i supraspinalnim nivoima
- Sve tri vrste opioidnih receptora (μ , κ i δ) prisutne su na nociceptivnim aferentnim neuronima, projekcionim neuronima dorzalnog roga i na periakvaduktalnoj sivoj masi

Inhibicija prenošenja osećaja bola

- Na nivou **kičmene moždine**, opioidni peptidi deluju **presinaptički** i **inhibiraju oslobađanje glutamata** i neuropeptida iz primarnih aferentnih neurona
- **Postsinaptički** inhibiraju prenos bola vršeći **hiperpolarizaciju** neurona
- Na supraspinalom nivou, opioidni peptidi aktiviraju silazne antinociceptivne puteve

Periferna hiperalgezija - preosetljivost na bol

- Javlja se kao direktna posledica traume i zapaljenja tkiva.
- Trauma dovodi do oslobađanja medijatora zapaljenja iz oštećenih ćelija (H^+ , K^+), plazme (bradikinin), trombocita (serotonin), mastocita (histamin) i makrofaga (citokini)

PG i LT

- Oštećenje ćelijskih membrana takođe oslobađa arahidonsku kiselinu, što dovodi do proizvodnje prostaglandina i leukotrijena
- Neki od ovih medijatora direktno aktiviraju nociceptore (bradikinin), dok drugi to rade indirektno (prostaglandini)

Supstanca P

- **Stimulacija nociceptora** takođe dovodi do oslobađanja supstance P i kalcitonina
- Oslobađanje ovih peptida ima za posledicu
 - degranulaciju mast ćelija
 - vazodilataciju i edem
 - dalju senzibilizaciju i aktivaciju nociceptora („neurogeno“ zapaljenje)
- Simpatički nervni završeci doprinose aktivaciji i senzibilizaciji nociceptora oslobađajući norepinefrin i prostaglandine

„supa senzibilizacije“

- Inflamacioni odgovor proizvodi „*supu senzibilizacije*“ sastavljenu od hemijskih medijatora koji deluju **sinergistički**
- Ona pretvara nociceptore **visokog praga osetljivosti** u nociceptore sa **niskim pragom osetljivosti**
- Drugim rečima, periferna hiperalgezija ili preosetljivost se karakteriše **smanjenjem praga osetljivosti perifernih nociceptora i proširenjem radijusa bola**

Centralna hiperalgezija

- Javlja se kao posledica razvoja periferne hiperalgezije
- Ponavljano draženje perifernih nociceptora dovodi do oslobađanja glutamata i neuropeptida iz aferentnih nervnih vlakana
- Nastaje progresivna depolarizacija ćelija i aktivacije dodatne vrste receptora za glutamat – NMDA - N-metil-D-aspartat receptora
- Ovi receptori su odgovorni za intracelularno povećanje kalcijuma i fosforilizaciju jonskih kanala

Neuropatski bol

- Nastaje kao posledica oštećenja kako perifernog tako i centralnog nervnog sistema
- Karakteriše se **poremećajem senzorne obrade bolnog stimulusa**, pa se kao rezultat javlja **preosetljivost na bol**
- Radi se o višestrukim mehanizmima koji se mogu podeliti na dve osnovne kategorije:
 - promenjeni periferni ulaz informacije i
 - promenjeno centralno obrađivanje informacije

Izmenjeni periferni ulaz

- Uzrokovano je anatomskim i histološkim promenama povređenog perifernog nerva
- Rezultat je proizvodnja intenzivnog bola, dugotrajnog draženja NMDA receptora u dorzalnog rogu kičmene moždine
- Ovaj dugotrajni nadražaj dovodi do *centralne hiperalgezije*

Izmenjeno centralno obrađivanje informacije

- Nastaje zbog mehaničkog ili inflamacionog oštećenjem formacija koje su vezane za centralnu obradu bola
 - dorzalnog roga kičmene moždine,
 - retikularnog sistema,
 - talamusa i sl.
- Ova vrsta patologije ne reaguje na konvencionalne farmakološke manipulacije

Sistematski odgovor na bol

- Nije ograničen samo na nervni sistem.
- Bol podstiče veliki broj supraspinalnih i spinalnih refleksa koji za rezultat imaju
 - povećanje simpatičke aktivnosti,
 - vazokonstrikciju,
 - povećan srčani rad,
 - smanjenu aktivnost gastrointestinalnog i urinarnog trakta

Endokrini odgovor

Povećano lučenje:

- kortikotropina
- kortizola
- antidiuretskog hormona
- hormona rasta
- cAMP-a
- kateholamina
- renina
- angiotenzina
- aldosterona
- glukagona
- citokina

Smanjeno lučenje:

- insulina
- testosterona

Metabolički odgovor

- Nastaje katabolično stanje koje karakteriše
 - hiperglikemija
 - ubrzanje katabolizma proteina i lipida

Bubrezi

- Zadržavaju vodu i natrijum
- Povećano izlučivanje kalijuma
- Smanjenje glomerulske filtracije

Digestivni trakt

- Appetit je smanjen
- Gastrointestinalna peristaltika je usporena
- Povećana mogućnošću nastanka ileusa

Na nivou svesti

- Na kortikalnom nivou, intenzivna teskoba i strah pojačavaju intenzitet već prethodno probuđenog simpatičkog odgovora
- To doprinosi nastanku:
 - povećane viskoznosti krvi
 - produžavanju vremena zgrušavanja
 - pojačane fibrinolize
 - povećane agregacije trombocita

Stres!

- Ovi efekti čine „klasični odgovor na stres”,
- Veličina i trajanje proporcionalni su obimu oštećenja tkiva
- Često traje više dana ili sedmica
- Ovakav hronični stres, u kliničkom smislu ima negativne posledice na veći broj organskih sistema
- Doprinosi morbiditetu i mortalitetu koji je direktno izazvan netretiranim bolnim impulsom