

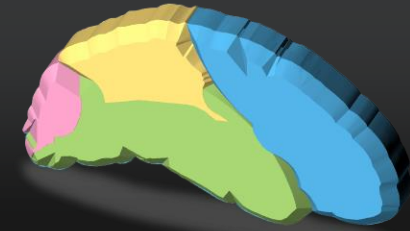
Patofiziologija bola

Prof Dr Predrag Stevanović

Banja Luka

06. 07. 2019.

DEFINICIJA BOLA

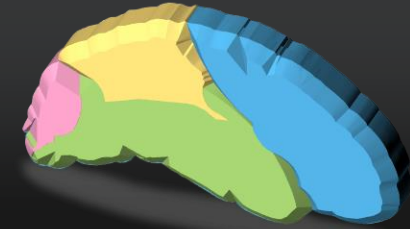


The International Association for the Study of Pain (ISAP)

“BOL je neprijatno senzorno ili emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim tkivnim oštećenjem, ili opisano terminima takvog oštećenja”.

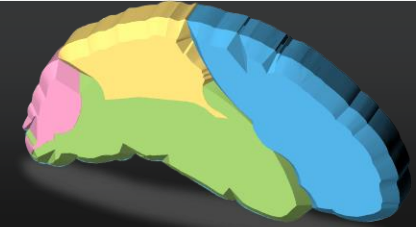
bol je subjektivni osećaj i individualno iskustvo.

DEFINICIJA BOLA



ŠTETNOST – BOL - PATNJA

Komponente bola

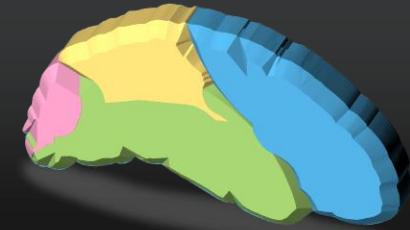


**BOL JE KOMPLEKSAN I NEPRIJATAN FENOMEN KOJI UKLJUČUJE DVE
KOMPONENTE:**

SENZORNO - DISKRIMINATIVNA

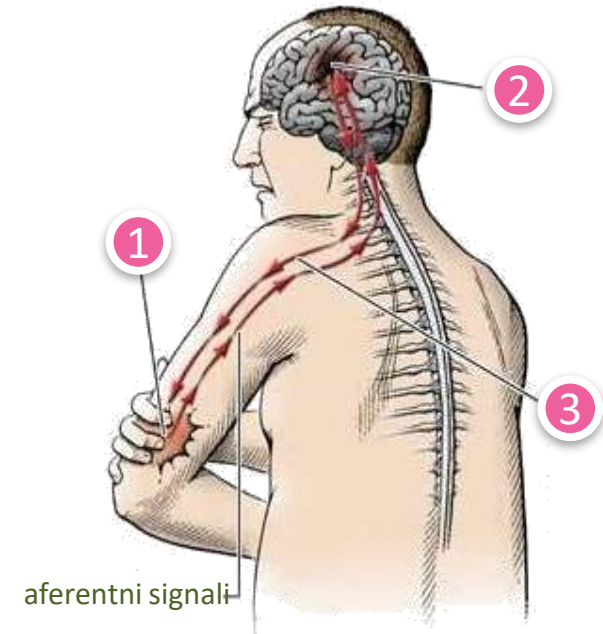
MOTIVACIONO - AFEKTIVNA

Neuroanatomija bola

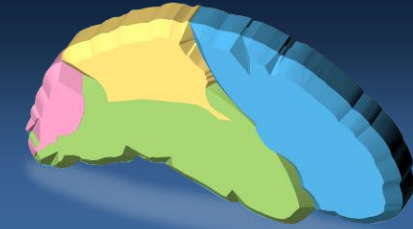


Deo nervnog sistema odgovoran za SENZORNO-AFEKTIVNU komponentu bola:

- 1. Aferentni putevi
- 2. CNS - centri
- 3. Eferentni putevi



NASTANAK BOLA



MEHANIZAM FORMIRANJA OSEĆAJA BOLA

- sastoji se iz pet procesa:

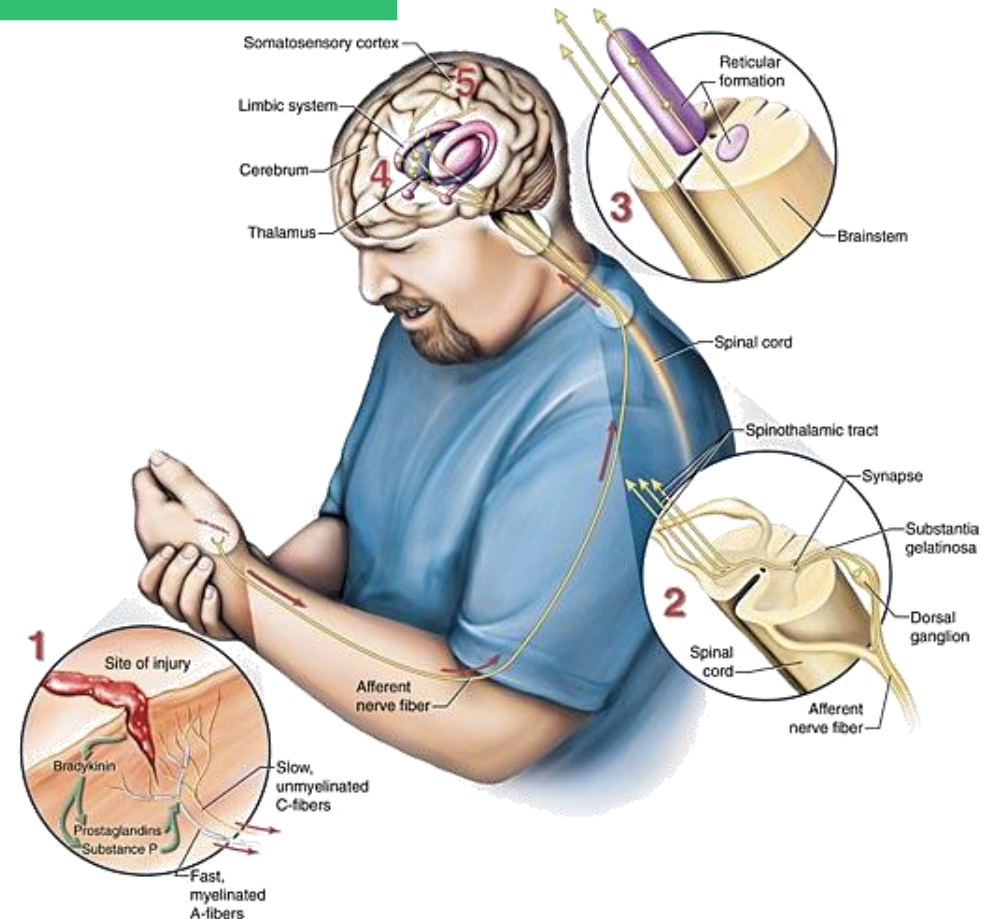
1. TRANSDUKCIJA

2. KONDUKCIJA

3. TRANSMISIJA

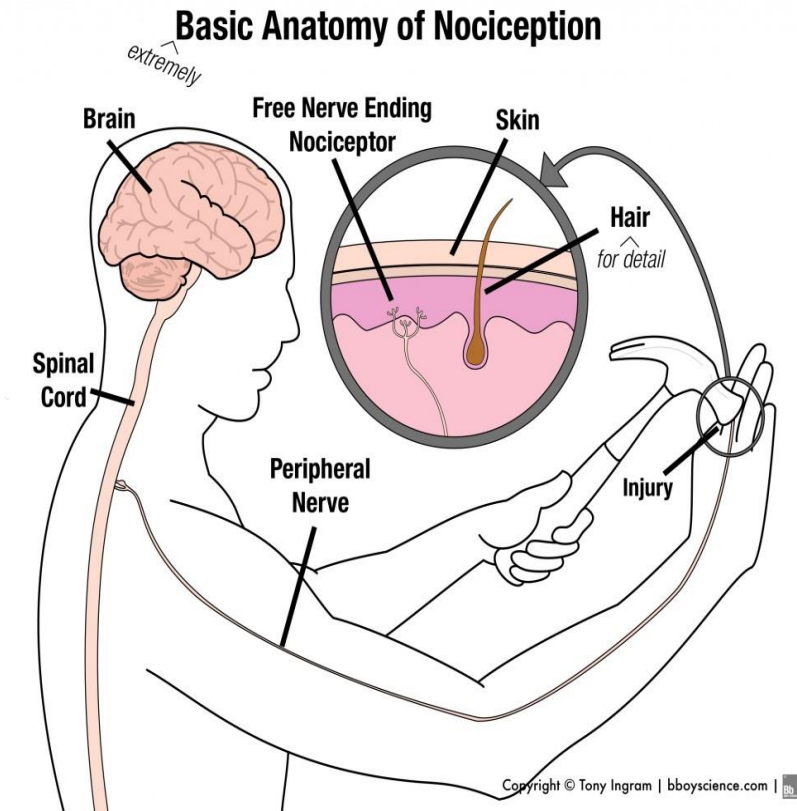
4. MODULACIJA

5. PERCEPCIJA



Nociceptori

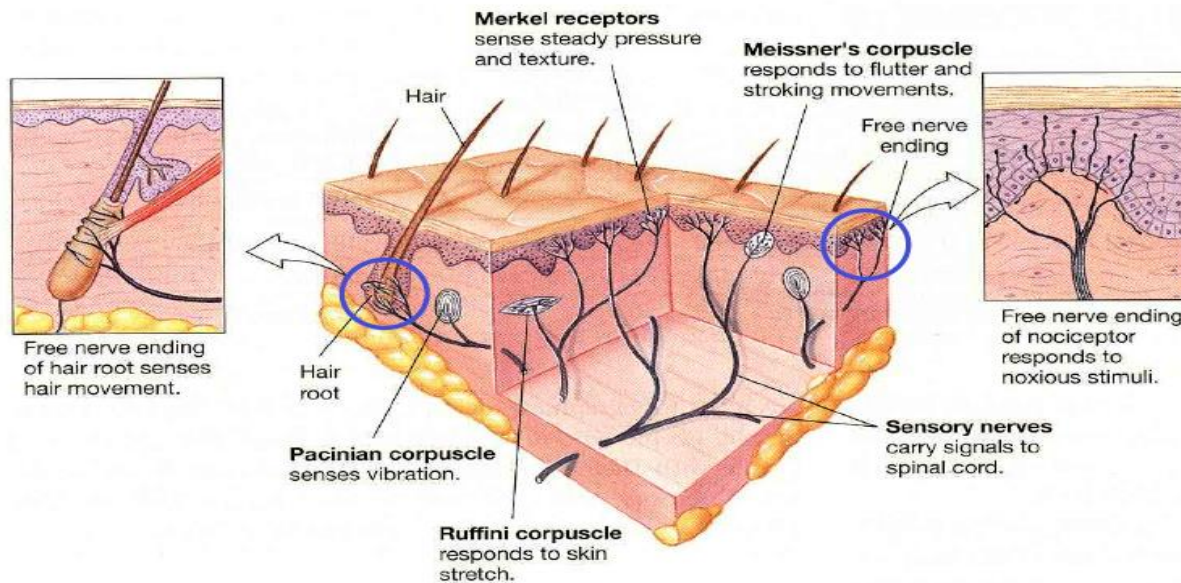
- Nociceptori reaguju na štetne stimuluse
- Nalaze se u
 - koži
 - mišićima
 - zglobovima
 - i nekim viscelarnim tkivima.



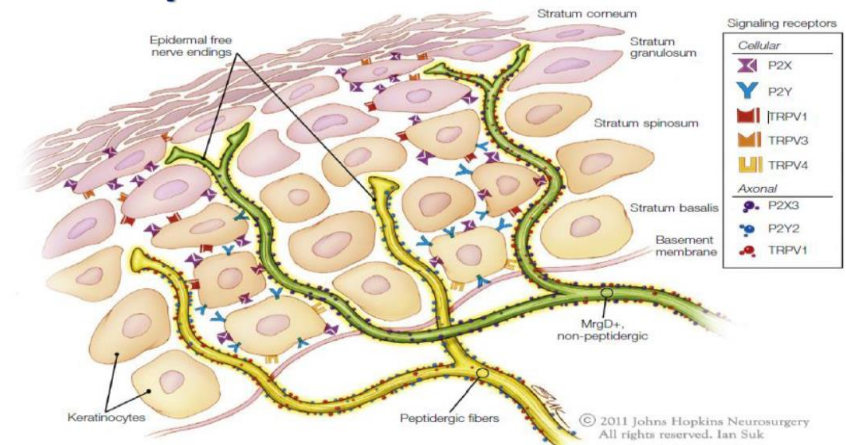
Nociceptori

Ima puno varijacija u primarnim nociceptivnim neuronima:

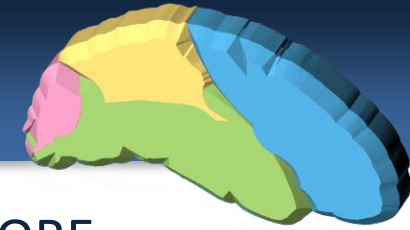
- **Većina su “nemi”** (ne odgovaraju na standardne stimuluse, osim kada su prisutne inflamatorne substance)
- Neki su **specifični za određenu vrstu stimulusa**, npr:
 - mehanički
 - termalni
- Ali su većina **polimodalni** (odgovaraju na brojne stimuluse)
- **Broj i veličina receptivnog polja** pokrivenog jednim vlaknom može biti **mala** ili **velika**



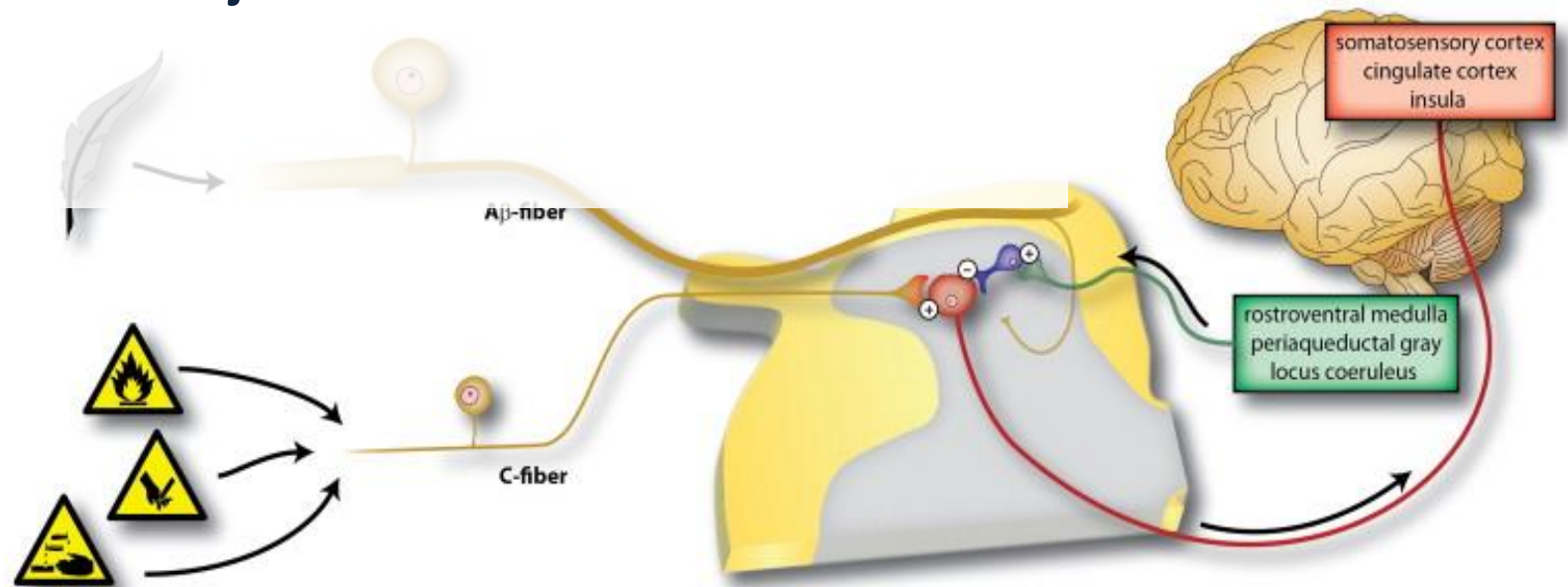
Nociceptors



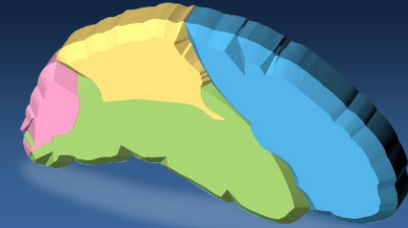
TRANSDUKCIJA



- Nociceptivna draž aktivira primarne aferentne neurone – NOCICEPTORE:
 - **slobodni završeci A- δ** : tanka mijelinizovana vlakna
 - **C vlakana**: tanka nemijelinizovana vlakna
- ovi nervi imaju senzorne završetke u perifernim tkivima i aktiviraju se različitim **mehaničkim, termičkim i hemijskim** dražima

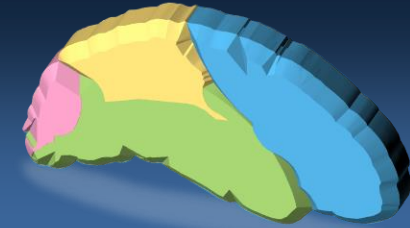


HEMIJSKI MEDIJATORI NOCICEPTIVNIH PUTEVA



- **algogene supstance** menjaju propustljivost membrane nociceptivnih završetaka za jone, membrana se depolarizuje i nastaje **rec. potencijal**
- **receptorski potencijal** (prostorna i vremenska sumacija) - dostiže pragovnu vrednost i nastaje **akcioni potencijal - nastaje signal bola**

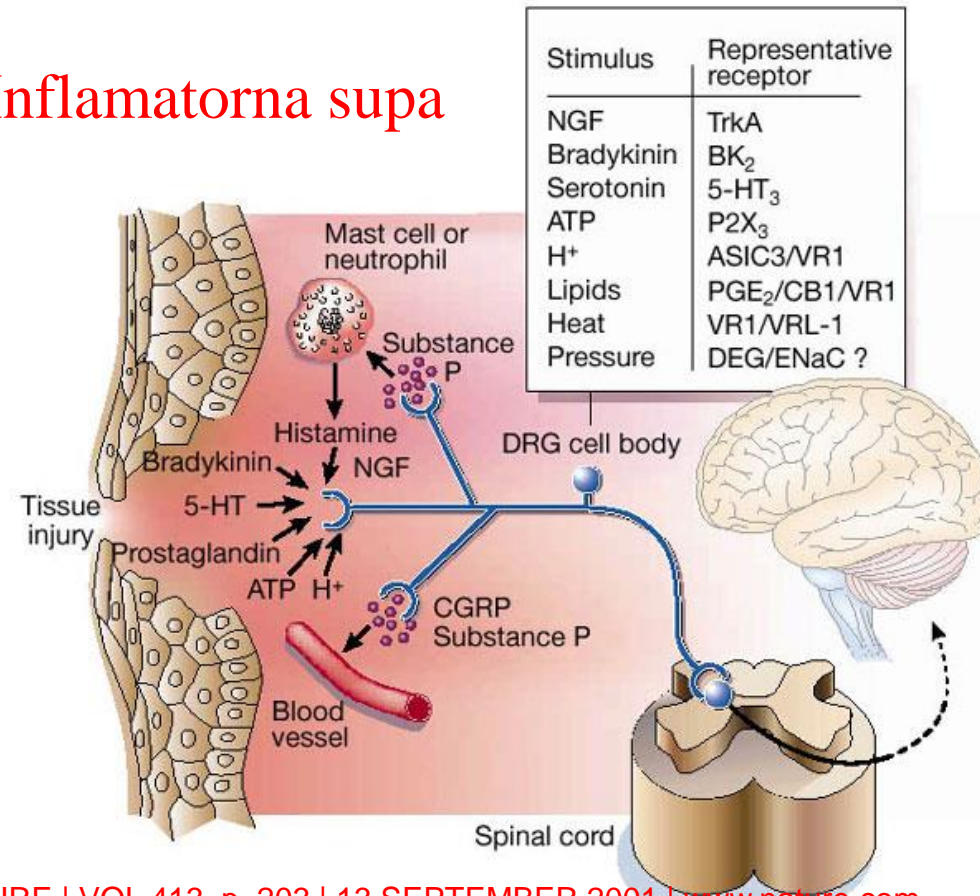
Somatosensorni/Bolni Ligandi



● Substance oslobodjene u oštećenom tkivu
(Algogene supstance):

- prostaglandini
- bradkinin
- serotonin
- substanca P
- histamin
- protoni
- NGF

Inflamatorna supa



RECEPTORI

- **Neurotrofinski receptori**
 - Tirozin kinaza (trKA) receptor
 - Tranzitorni receptorni potencijal (vanilloid) receptori
 - TRPV 1 receptori
 - TRPV 3 receptori
- **Tahikininski receptori**
- **Adenozintrifosfatni receptori**
- **Opioidni receptori**
- **Kanabinoidni receptori**

Vrste receptora na senzornom neuronu

Mehanizam transdukcije

Primer

Ćelijski efekat

Ligand-zavisni kanali

Capsaicin-toplota
H , 5HT, ATP
Glutamat, GABA-A

Ekscitacija

G-protein zavisni

GABA-B
Opiati, Adenosin
Adrenoreceptori
NPY, 5HT

Inhibicija
transmitera &
oslobadjanja peptida

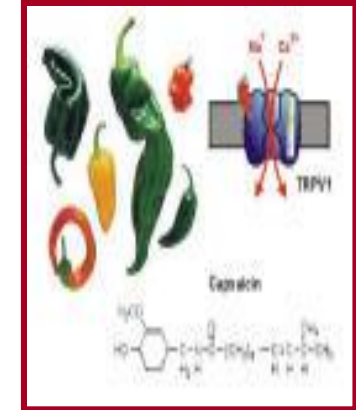
Tyrozin kinaza zavisni

Bradykinin(B2)
Histamin (H1)
Adrenoreceptori (α 2)
PGE2
NGF (Trk A)

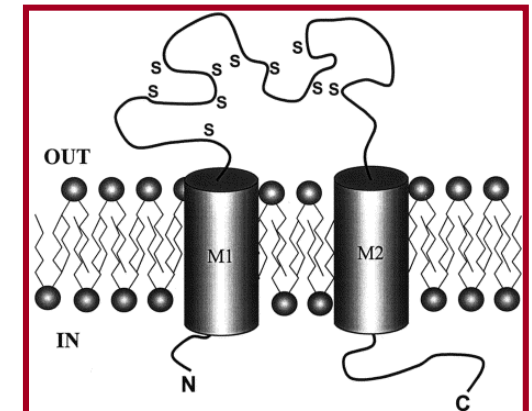
Ekscitacija
i/ili
sensitizacija

Kontrola genske
ekspresije

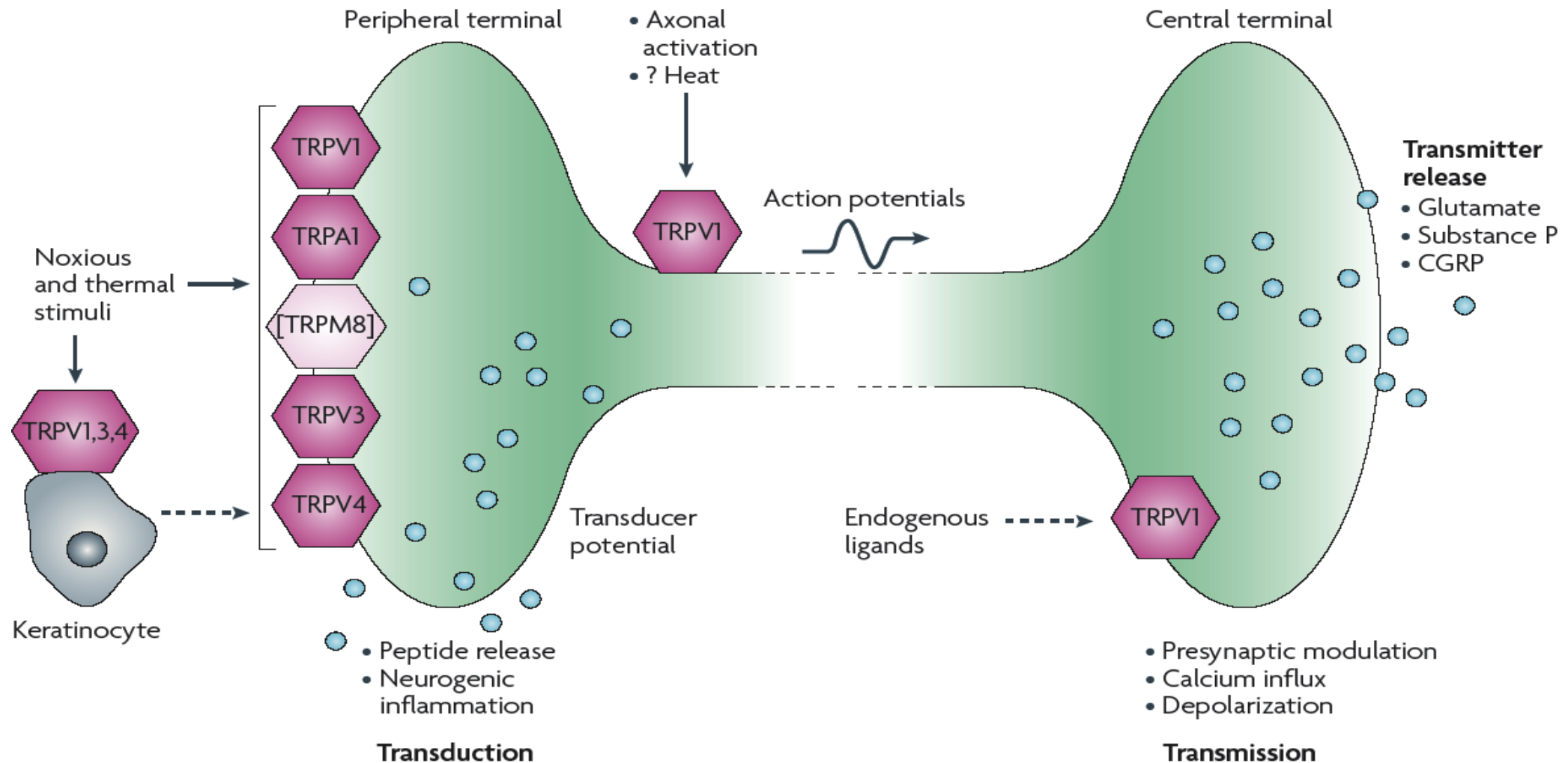
- Capsaicin/
Vanilloid



- Purinergic (P2X)



POLIMODALNI NOCICEPTORI EKSPRIMIRAJU BROJNE RECEPTORE



KONDUKCIJA



Percepcija

Descendentni put
Ascendentni put

- 0,5-2 m/s: C-vlakna
- 30-70 m/s: α - β vlakna
- 5-30 m/s: α - δ vlakna

Kičmena
oždina

Dorzalni
rog

Ganglion
Dorzalnog
Korena

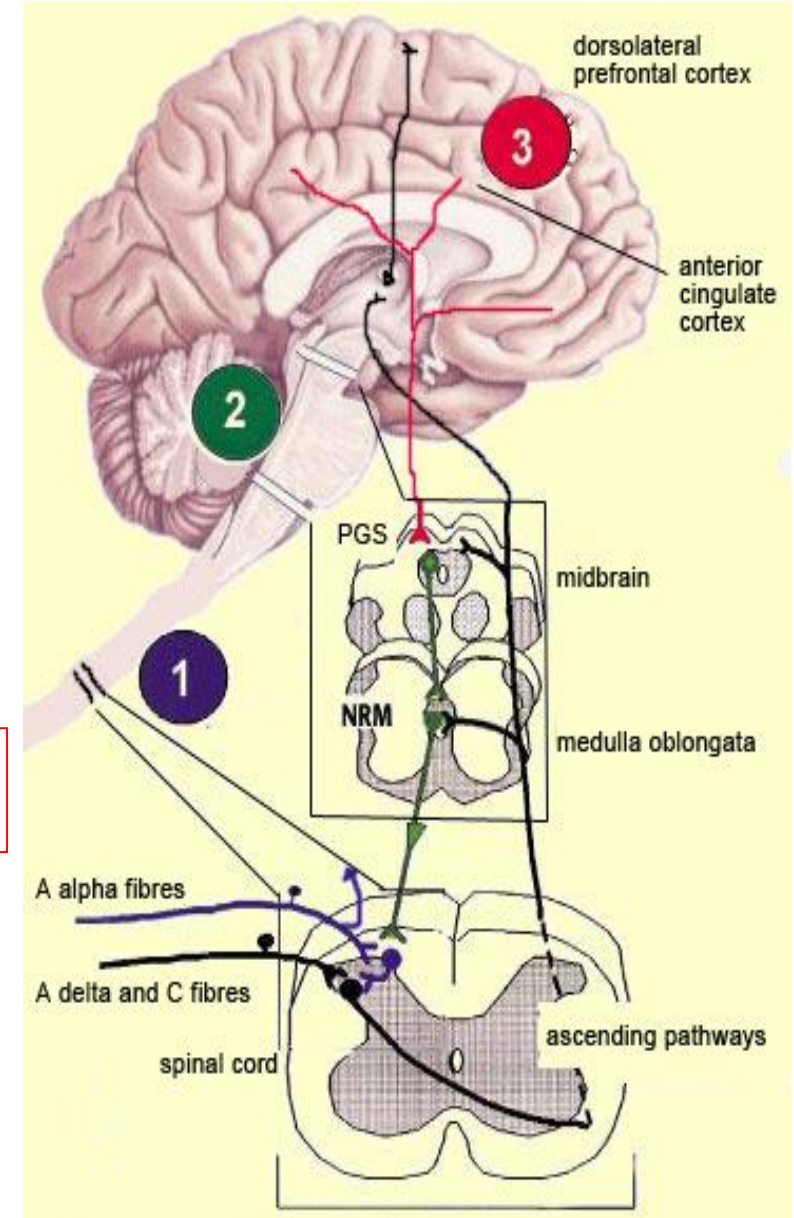
Kondukcija

Transmisija/
Modulacija

Transdukcija

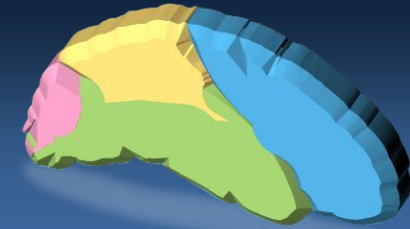
Periferni
Nerv

Povreda



signal bola se prenosi do somato-senzorne kore neuronima I, II i III reda

TRANSMISIJA



- tela ćelija spinalnih nociceptivnih aferentnih vlakana nalaze se u paravertebralnim ganglijama
- vlakna ulaze preko **dorzalnih, zadnjih korenova** i završavaju se u **sivoj masi zadnjih rogova**

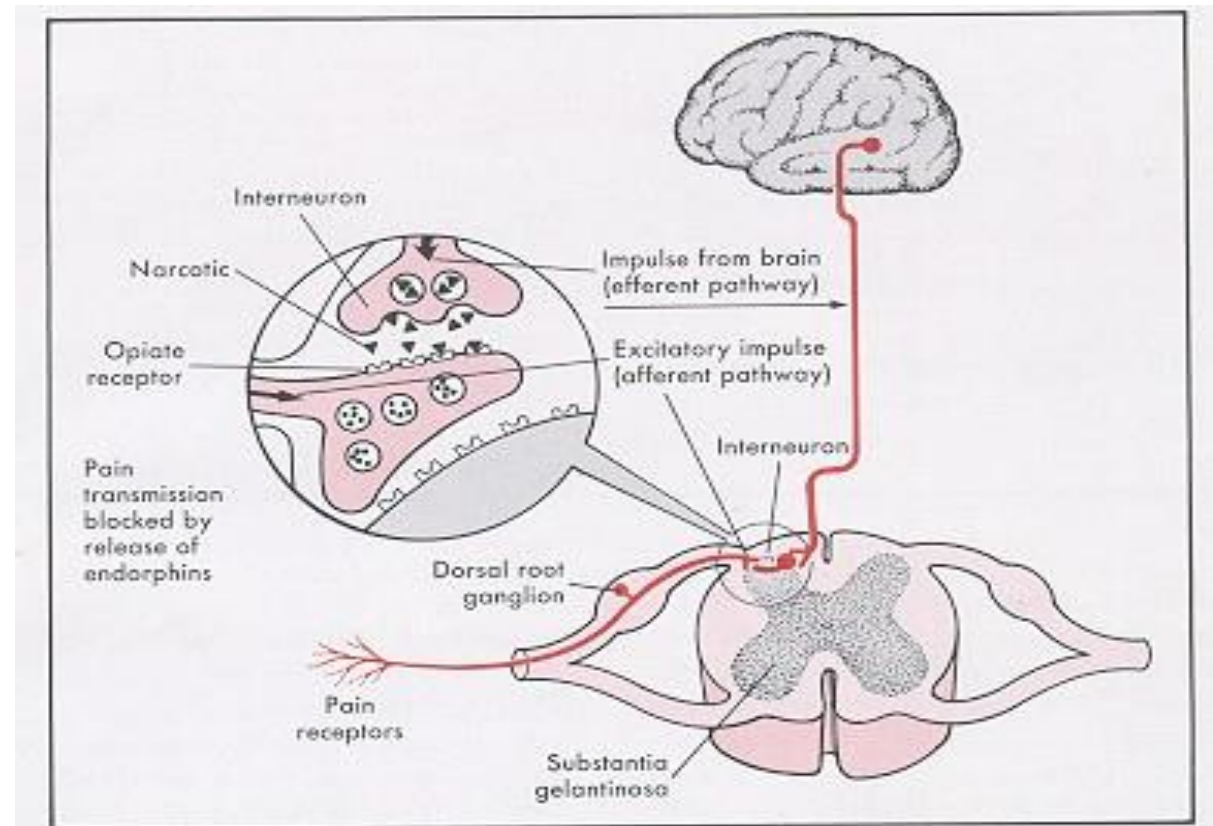
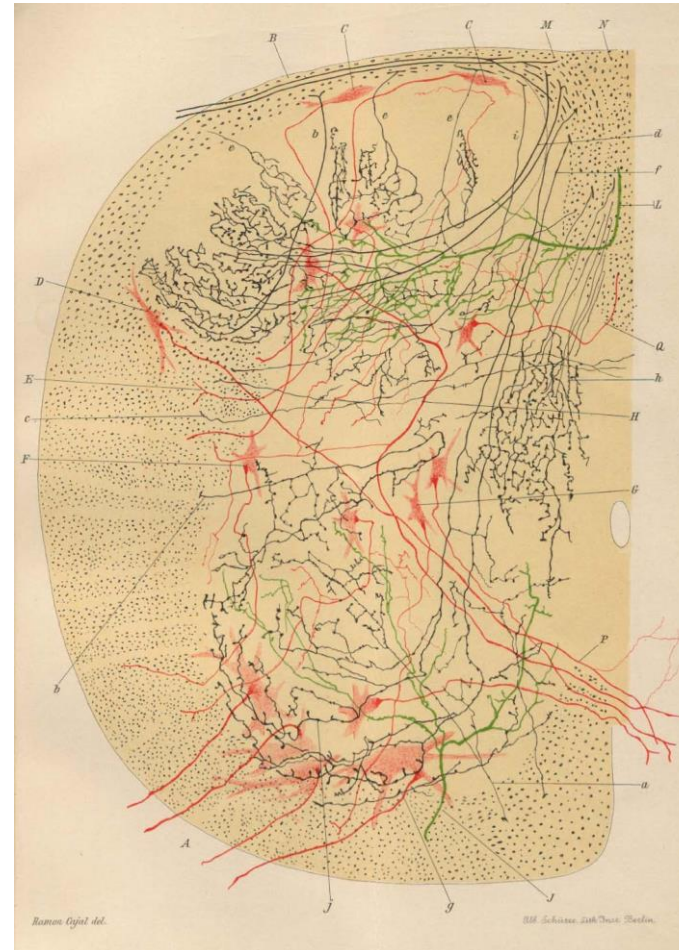
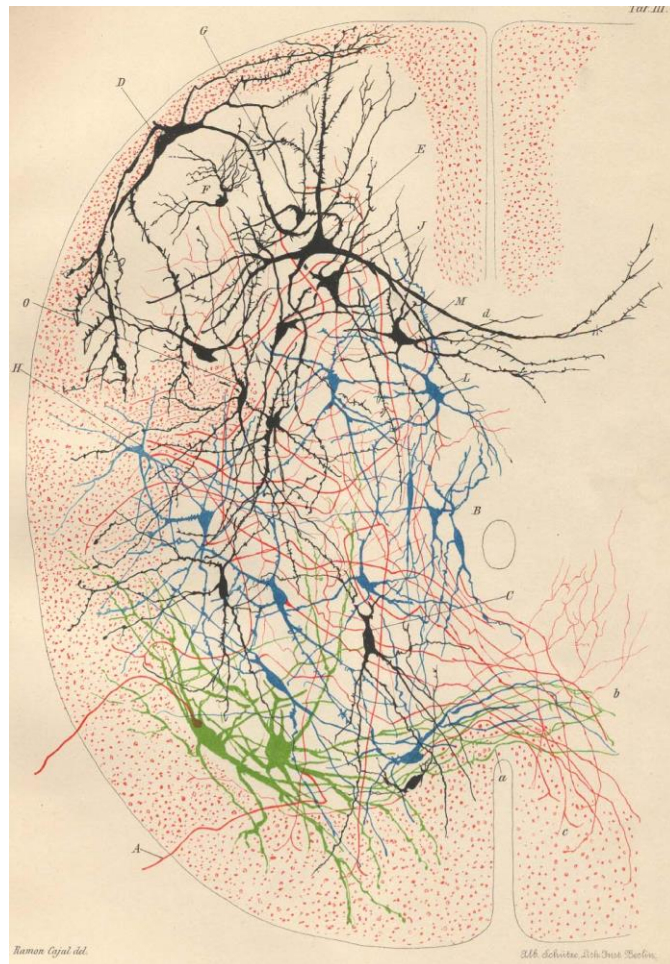
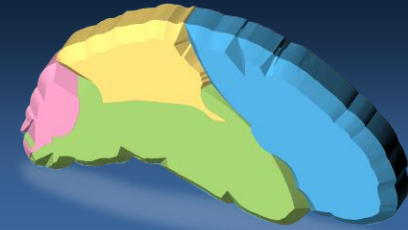
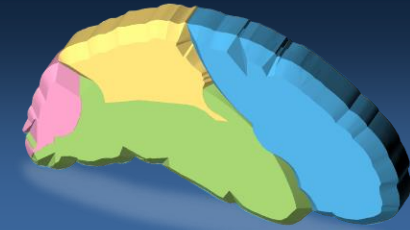


FIG. 13-5. Descending pathway and endorphin response. The biologic receptors of the enkephalins and endorphins are located close to known pain receptors in the ascending and descending pain pathways.

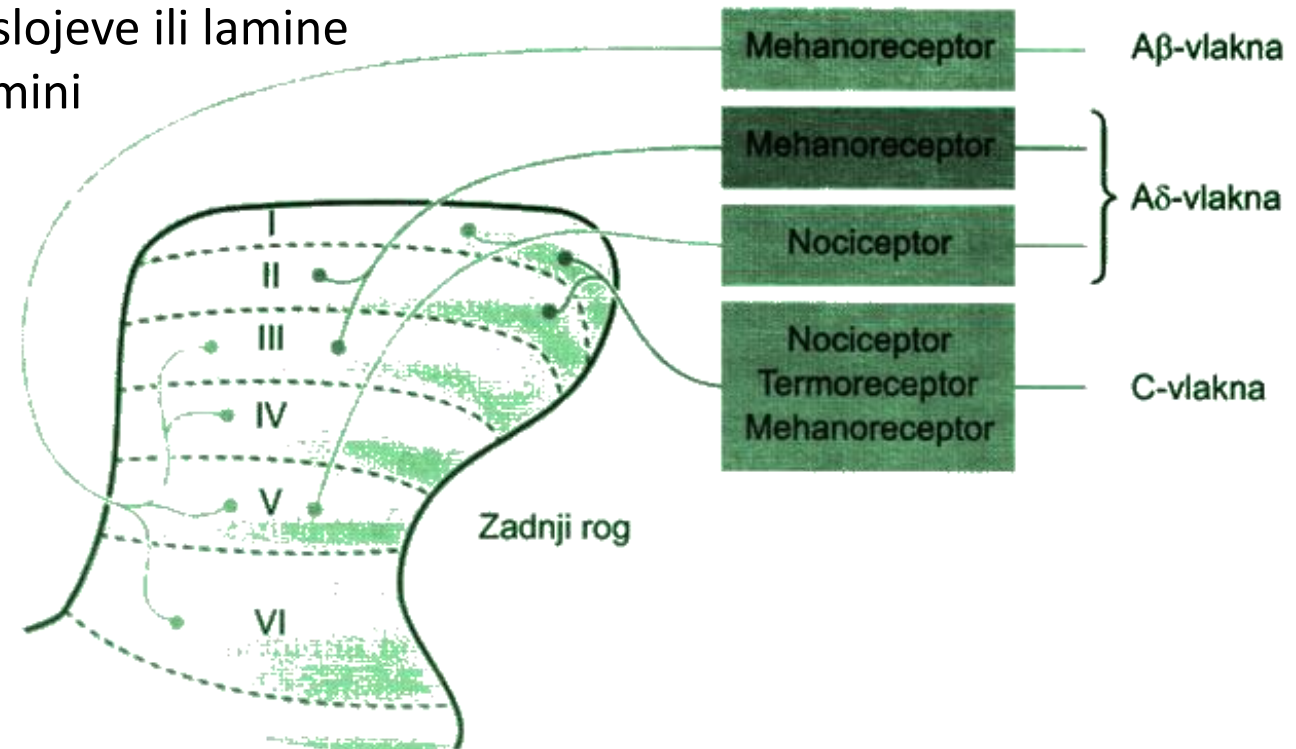
TRANSMISIJA



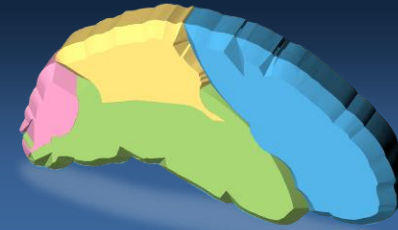
TRANSMISIJA



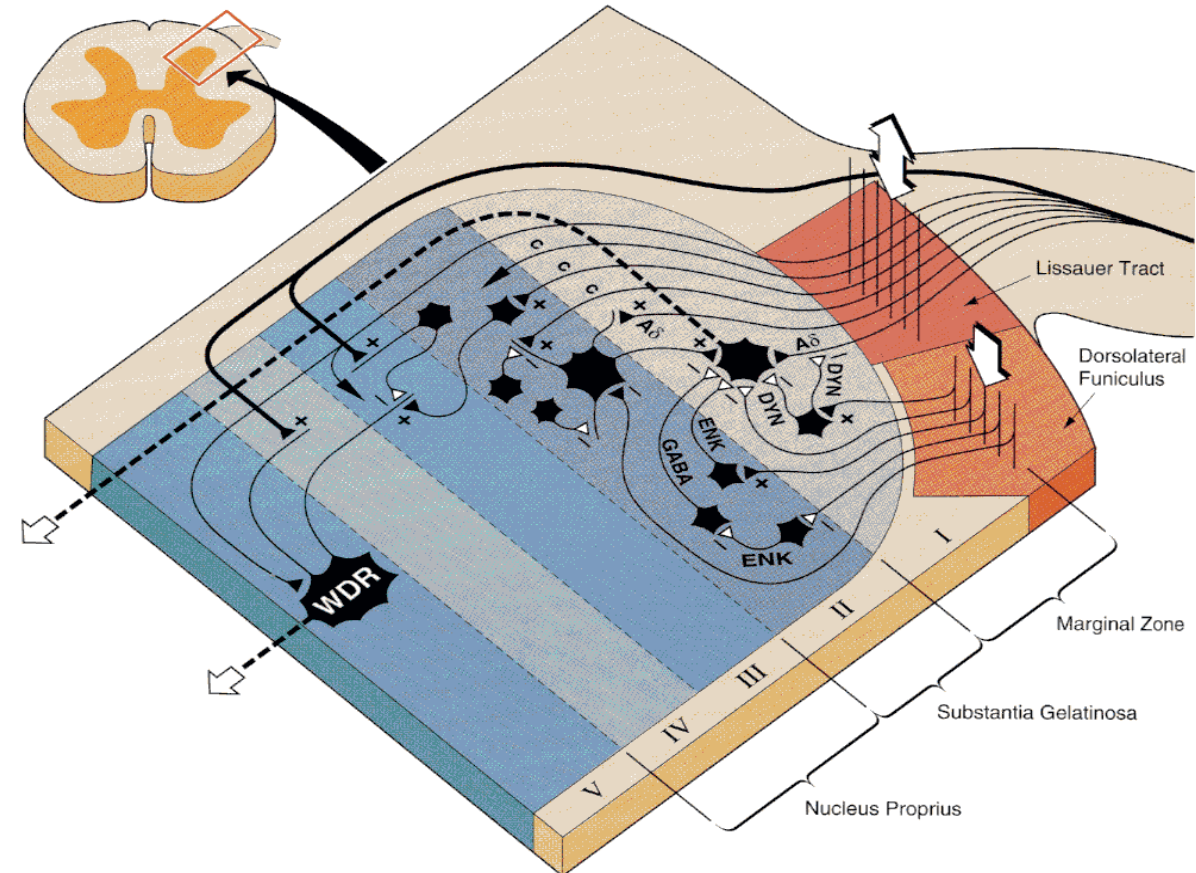
- **senzorni neuron I** reda se završava u zadnjim rogovima KM koji su podeljeni citoarhitektonski u slojeve ili lamine
- **A-delta vlakna** se završavaju u I - V lamini
- **C vlakna** u I i II lamini



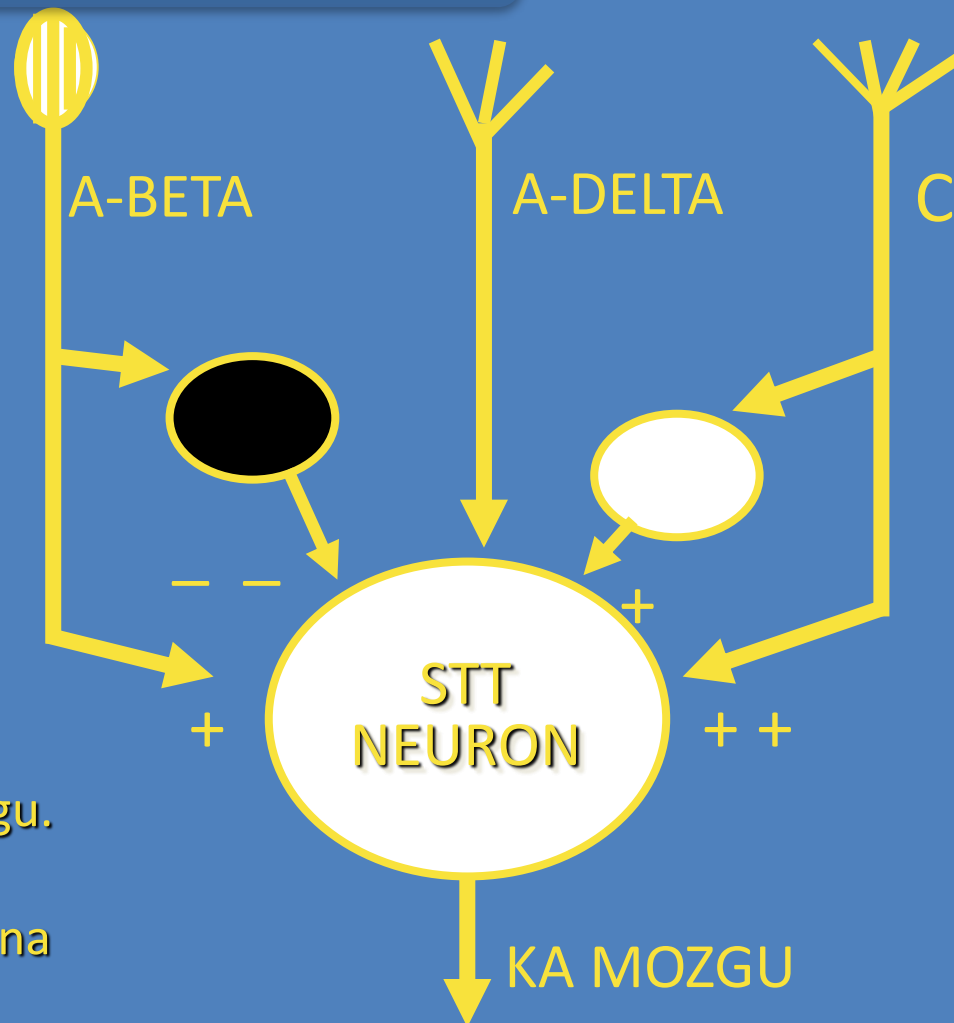
SUBSTANTIA GELATINOSA I TEORIJA KONTROLE ULAZA



- ćelije lamine II zadnjih rogovu čine **substanciju gelatinosnu**
- to su **kratki, inhibični interneuroni** koji se protežu u lamini I, III i IV
- koji **reguliraju transmisiju na I sinapsi** nociceptivnog puta između primarnih aferentnih vlakana i transmisivnih neurona spinotalamičnog trakta
 - **NS-**(Nociceptivni specifični neuroni)
 - **WDR-**(“Wide dynamic range” neuroni)



Inhibitorni i Facilitatorni Mehanizam u Dorzalnom Rogu



Neuronski krug u dorzalnom rogu.
Sinapsa primarnog aferentnog
aksona i spinothalamičkog neurona
uz intermedijarni neuron

- **transmitterske T ćelije** se nalaze i u V lamini i na njih deluju obe vrste vlakana direktno i indirektno
- preko inhibitornih interneurona u SG, koji koče transmisiju bola
- **kada se nadraže debela A-beta vlakna**, kolateralnim putem se ekscitiraju inhibitorni interneuroni i signal za bol se ne prenosi na transmitterske T ćelije - **ulaz se zatvara.**
- **kada se nadraže A-delta i C-vlakna** - koče inhibitorne interneurone, signal za bol se prenese na transmitterske T ćelije, talamus i koru – **ulaz se otvara i osećaj bola se prenosi dalje.**

TRANSMISIJA

- U kičmenoj moždini dolazi do transmisije na sekundarni neuron
- On nastavlja kontralateralnom stranom kičmene moždine i dolazi u mozak preko *spinothalamičnog* puta
- **senzorni neuron II** reda polazi iz zadnjih rogova KM kao **neospinothalamični** filogenetski mlađi - prenosi **brzi bol**
- **paleospinothalamični** trakt - prenosi **spori bol**
- vlakna **neospinothalamičnog trakta** se završavaju manjim delom u RF moždanog stabla, većim delom u talamusu
- vlakna **paleospinothalamičnog trakta** većim delom se završavaju u RF moždanog stabla, krovu srednjeg mozga i periakveduktalnoj sivoj masi, a manjim delom u talamusu
- oba trakta čine deo **anteriornog i lateralnog spinothalamičnog** puta

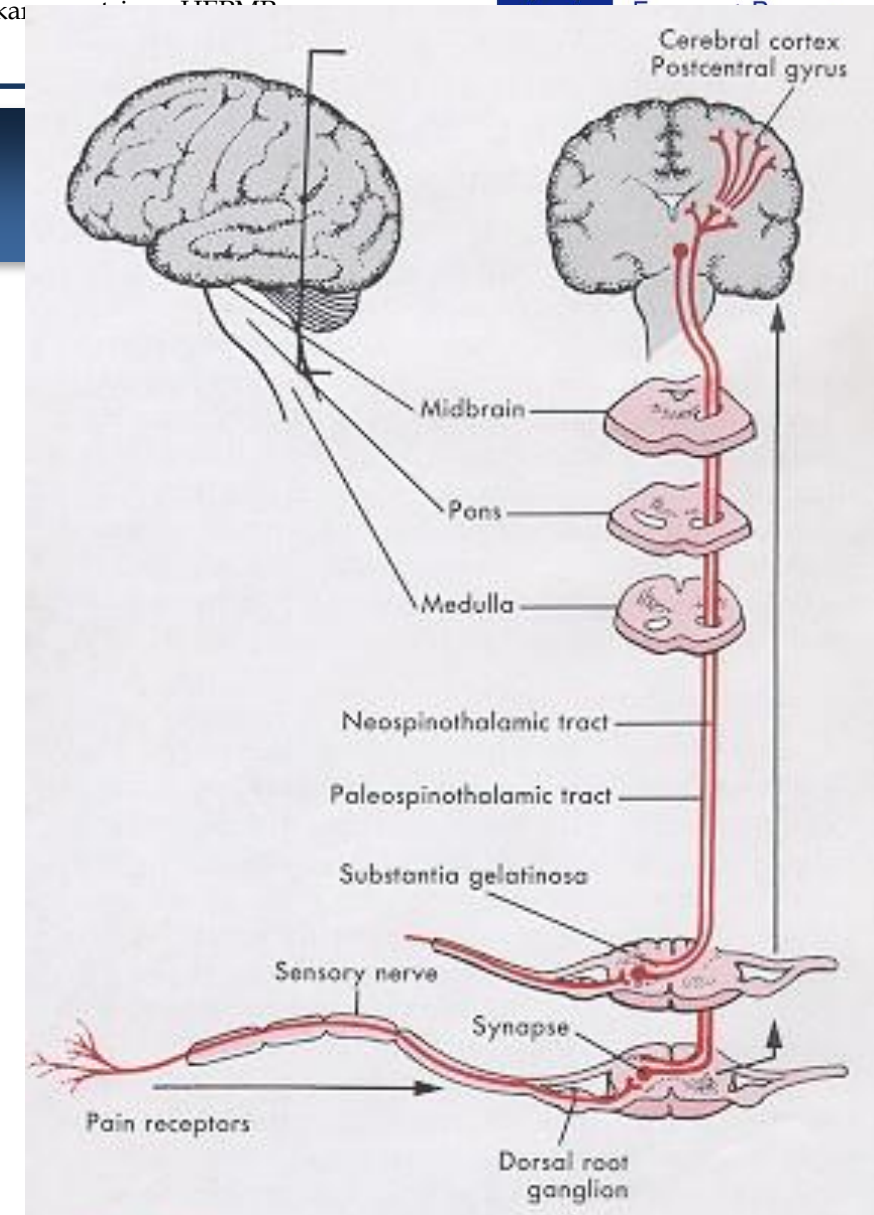
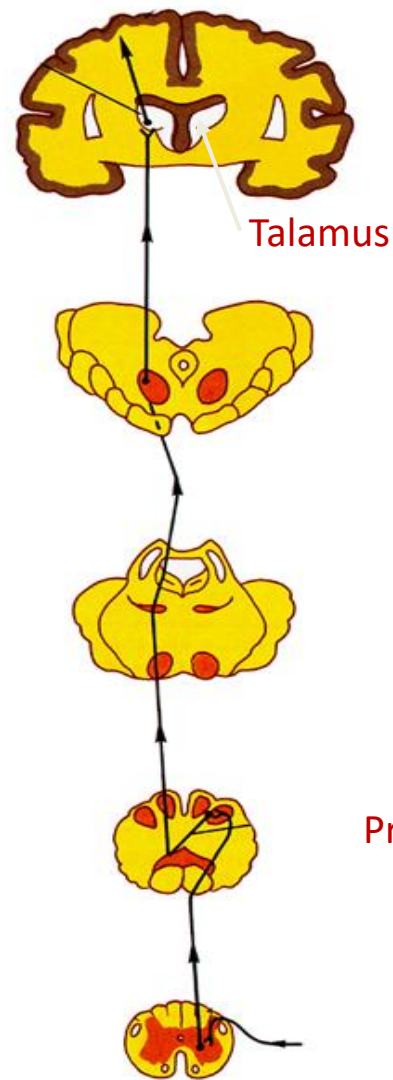


FIG. 13-3. Spinal cord and CNS pathway. Stimuli are transmitted from pain receptors through sensory nerves into the dorsal root ganglia. The impulse enters the spinal cord, forms a synapse, crosses the cord, and rises to the spinothalamic tract.

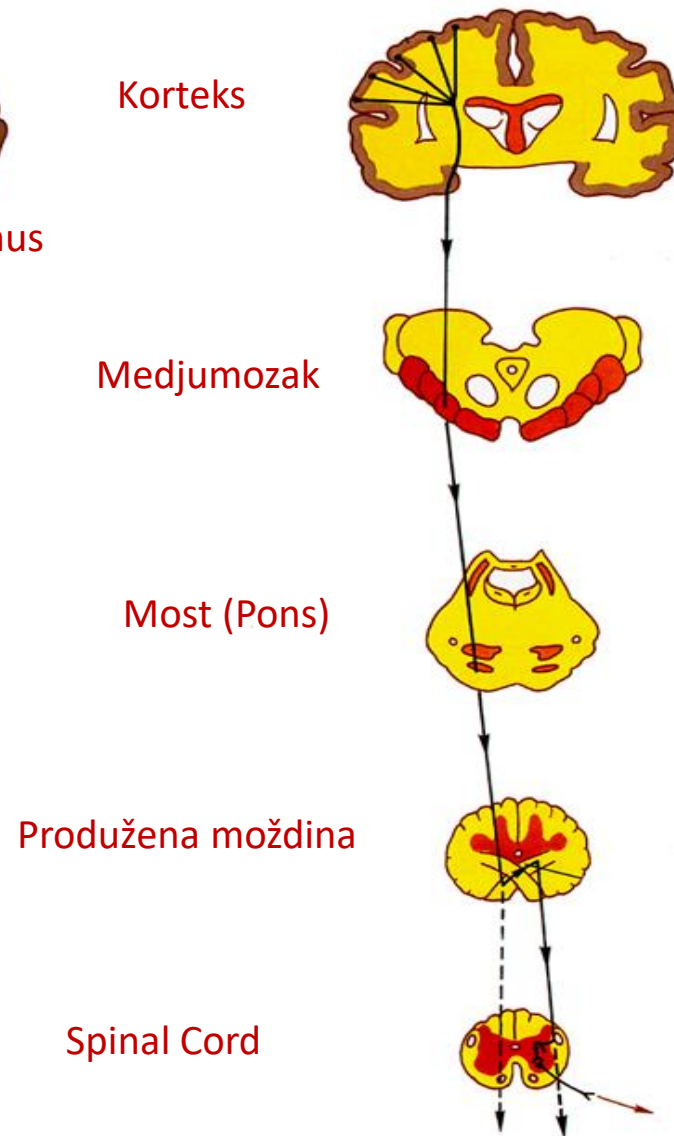
DESCENDENTNA INHIBITORNA KONTROLA BOLA

- na kontrolu transmisije utiče pažnja, emocije, memorija, iskustvo, raspoloženje, sugestija, hipnoza, kulturološki faktori, etnička pripadnost
- smanjenjem centralnih impulsa – otvara se ulaz vrata za bol
- modulacija bola zavisi od odnosa perifernih (aferentnih) i centralnih eferentnih impulsa koji dolaze u gate-kontrolni sistem

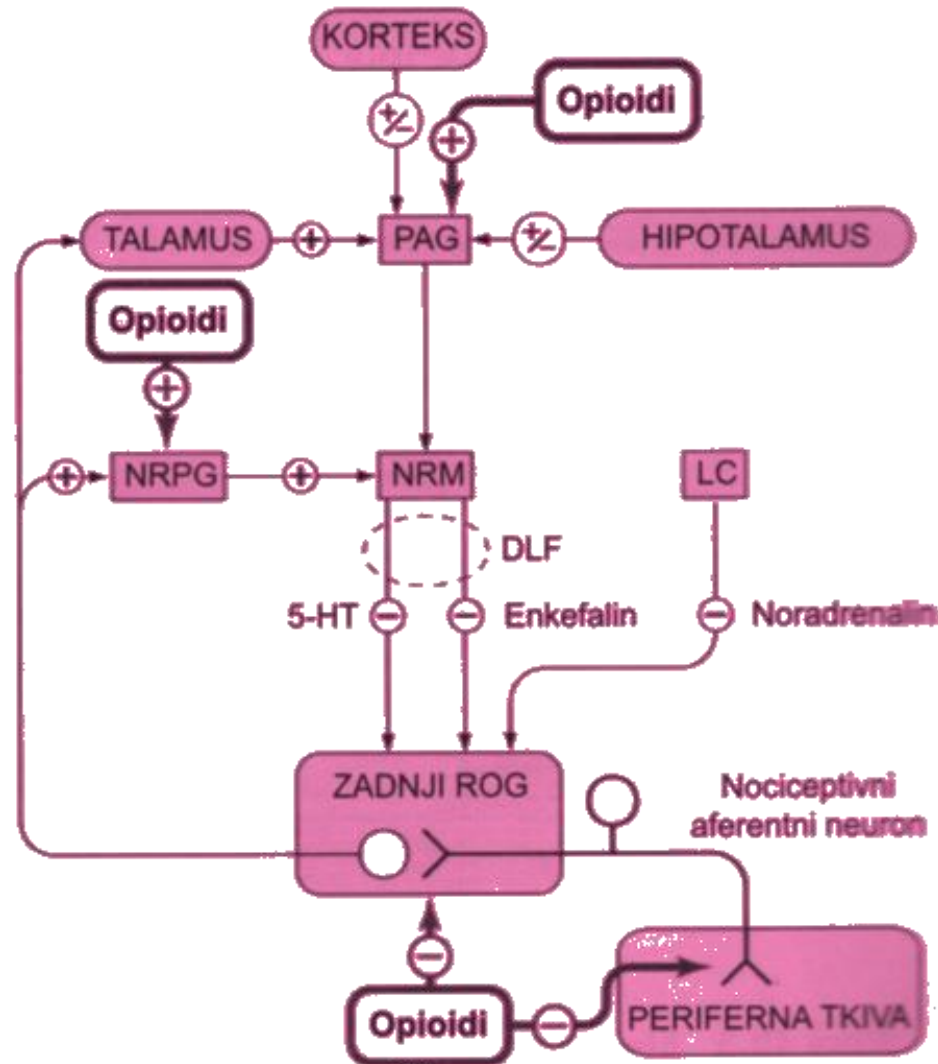
Ascendentni trakt



Descendentni trakt



DESCENDENTNA INHIBITORNA KONTROLA BOLA



Eferentni analgetski sistem

Uloga: - **Inhibicija aferentnih bolnih signala**

Mehanizmi:

- aferentna vlakna za bol na njihovom putu za CNS šalju grane u

periaqueduktalnu sivu masu (PAG) – u medjumozgu, i stimulišu te neurone →

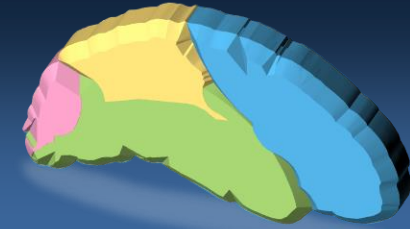
→ aktiviraju se eferentni (descendentni) anti-nociceptivni putevi

- impulsi se prenose do dorzalnih rogova

- tamo oni **inhibiraju ili blokiraju transmisiju**

nociceptivnih signala na nivou dorzalnih rogova

MODULACIJA



- sastoji se u **kontroli/promeni kvaliteta impulsa za bol** na njihovom putu do somatosenzorne kore

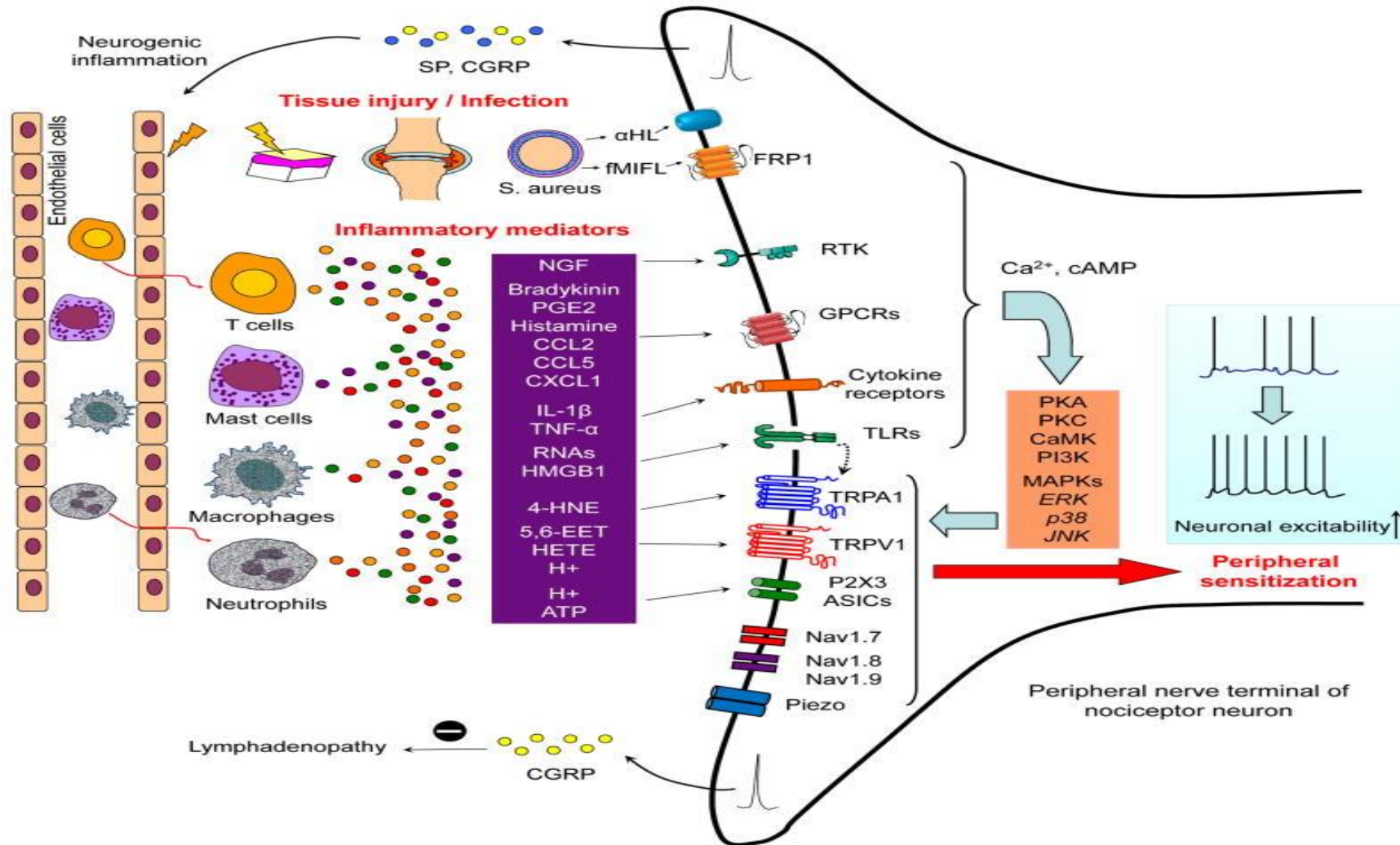
- modulacija obuhvata:

- **Perifernu senzitivaciju**
- **Centralnu senzitivaciju**
- **Teoriju kontrole ulaza**
- **Endogene medijatore**



- **endorfini**,
- neurokinini,
- prostaglandini,
- biogeni amini,
- GABA,
- neurotensin,
- cannabinoidi,
- purini,
- I mnogo drugih.

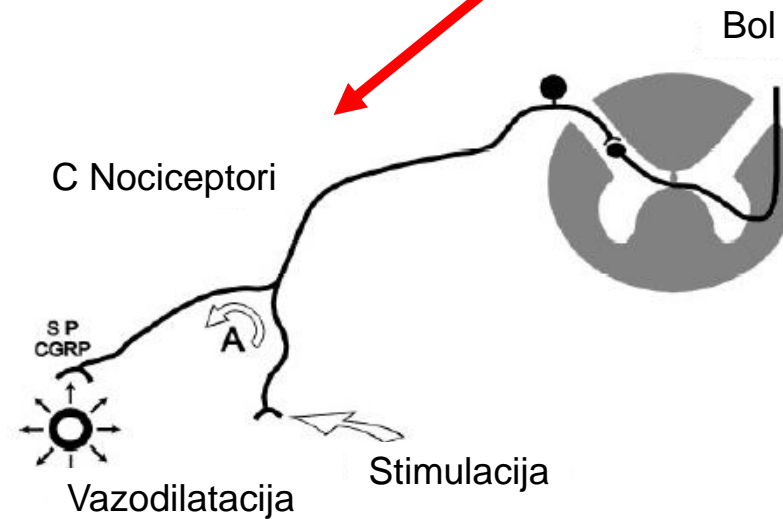
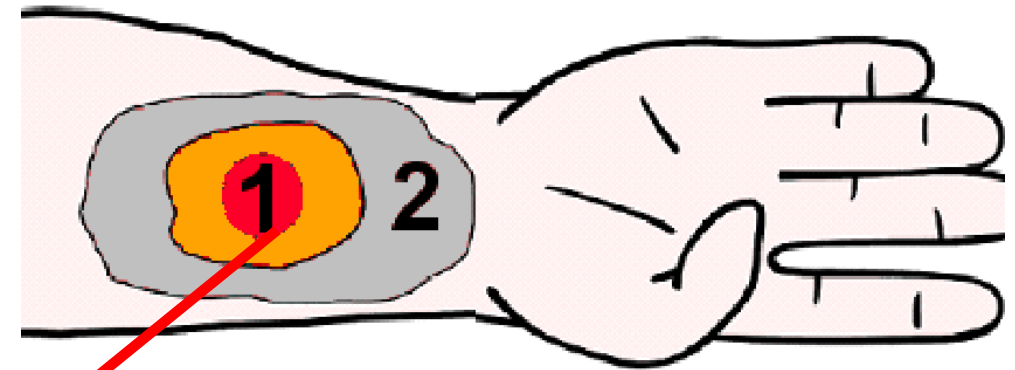
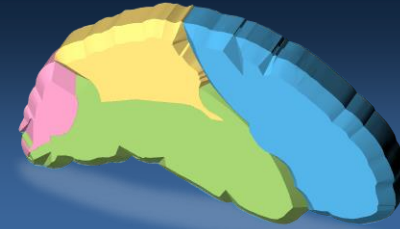
INFLAMACIJA IZAZIVA BOL PUTEM INFLAMATORNIH MEDIJATORA I PERIFERNE SENZITIZACIJE



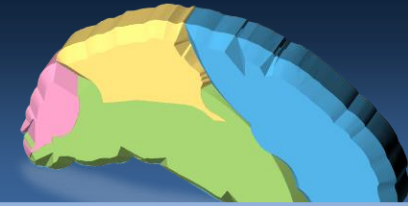
Peripherna senzitivacija

MODULACIJA

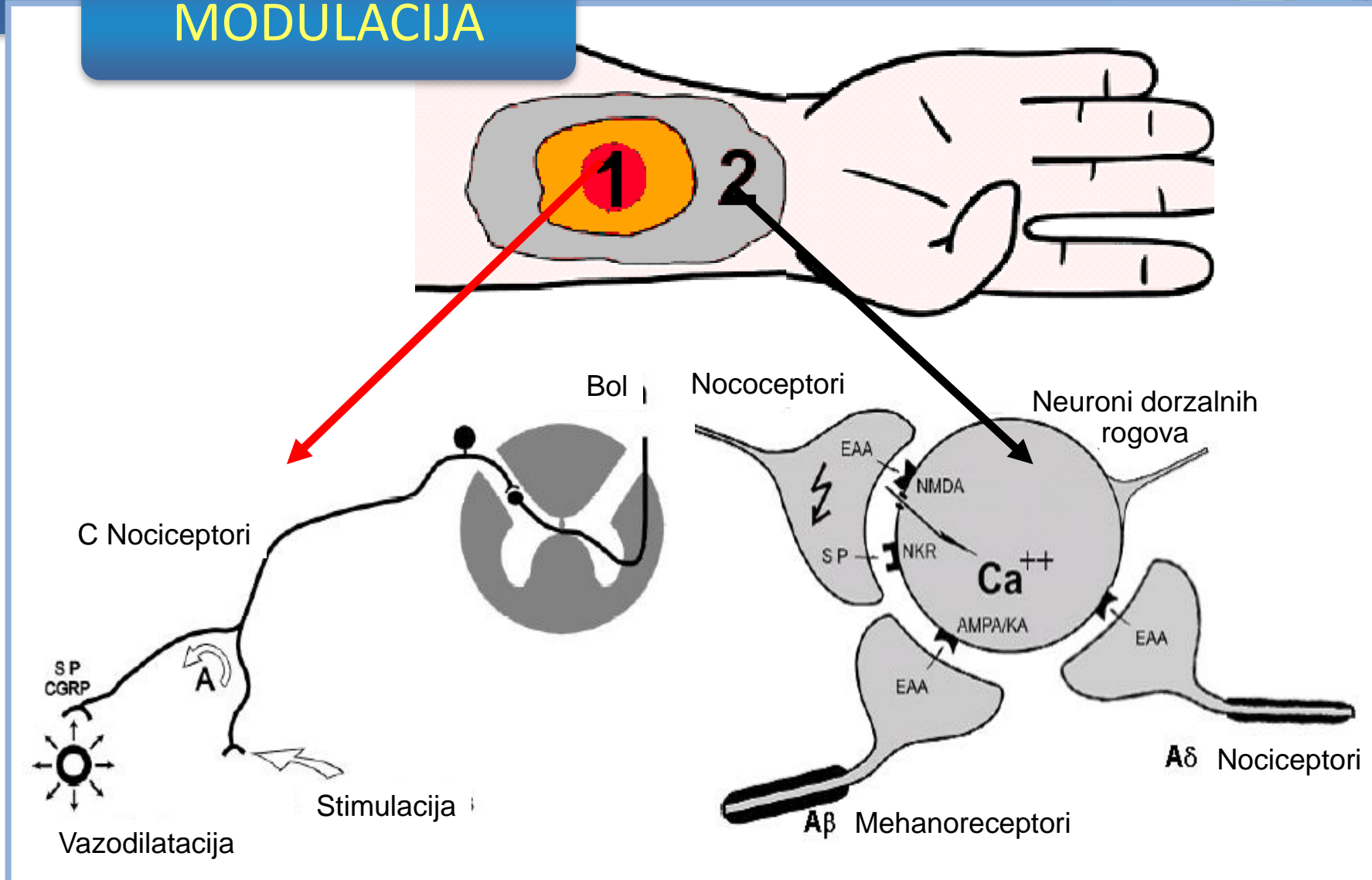
Primarna hiperalgezija



Peripherna i Centralna senzitivizacija



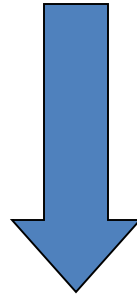
MODULACIJA



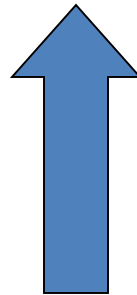
POVREDA

SIMPTOMI

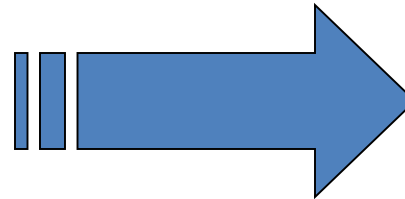
Tkivno Oštećenje



**PERIFERNA
AKTIVNOST**



Nervno Oštećenje

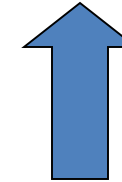
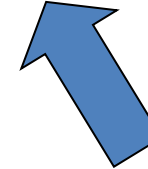


Hyperalgesia

Spontani

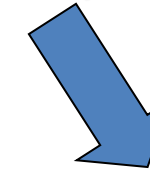
Bol

Allodynia



CENTRALNA

SENZITIZACIJA



**Umanjen prag za
periferni
stimulus**

Ekspanzija

Receptivnog polja

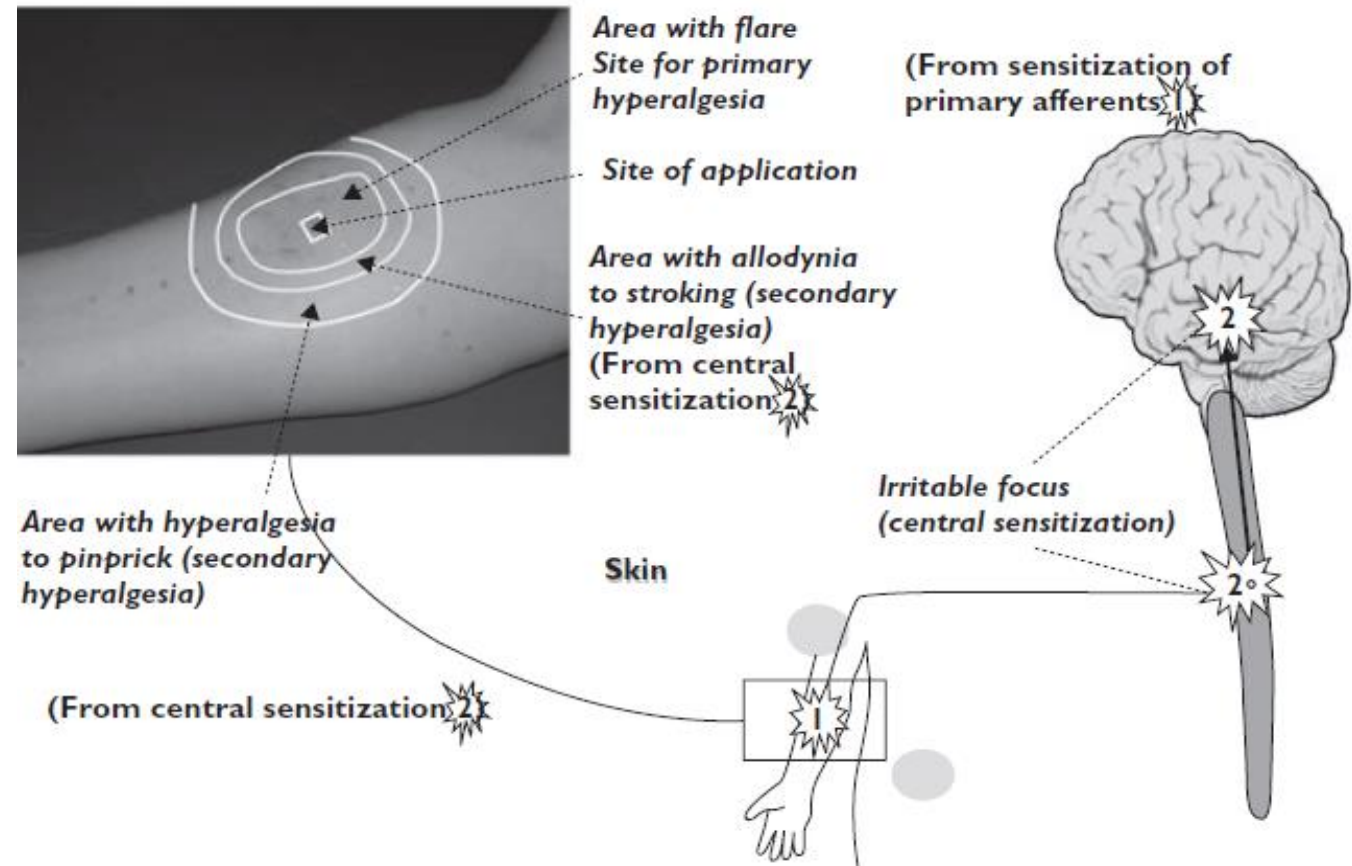
Povećana

Spontana

aktivnost

Tri glavne elektrofiziološke karakteristike na celularnom nivou:

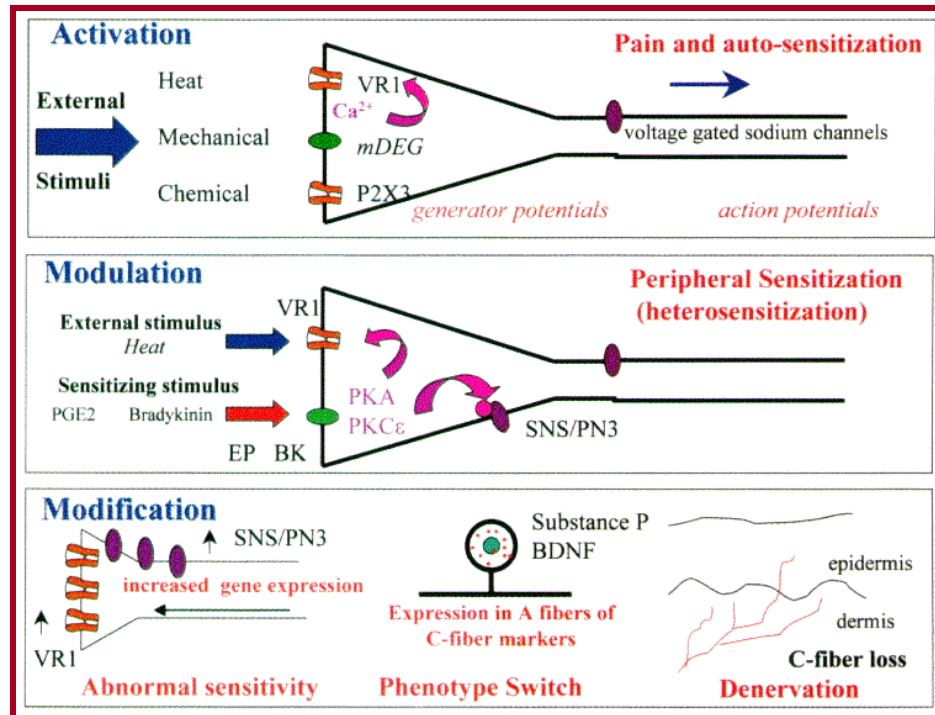
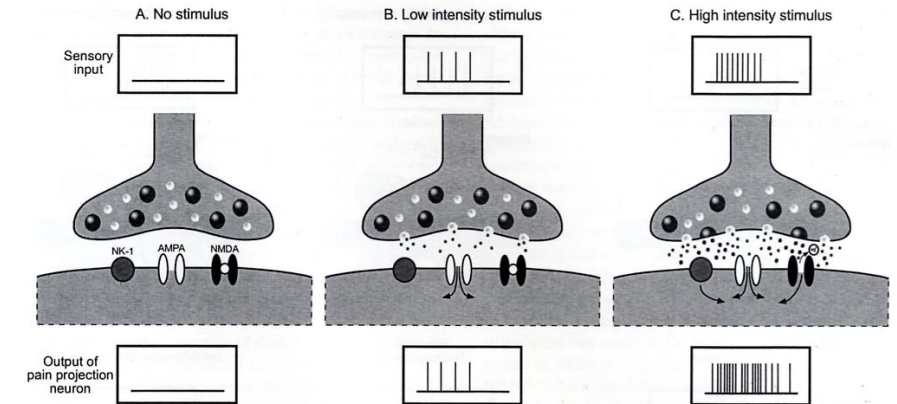
- Stimulus izaziva odgovor koji se ogleda u većem broju izazvanih akcionih potencijala – **HYPERALGEZIJA**
- Receptivno polje obuhvata i prethodno neaktivne delove u okidanju potencijala – **SEKUNDARNA HYPERALGESIA**
- Pojavljuje se i novi odgovor na prenos impulsa A-beta vlaknima - **ALLODYNIA**

**CENTRALNA SENZITIZACIJA**

CENTRALNA SENZITIZACIJA

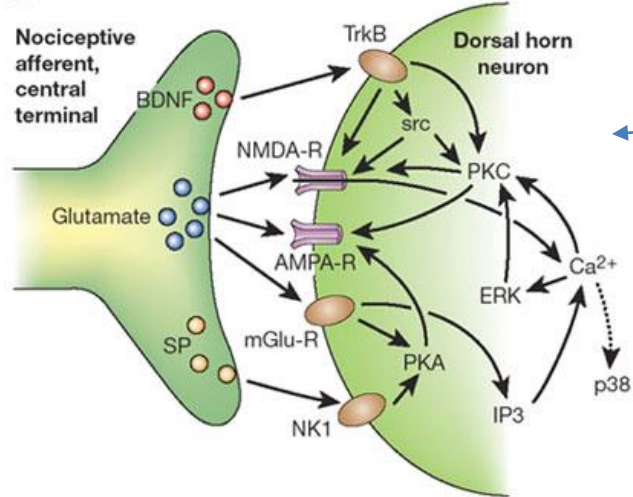
1. "Wind-up" – progresivno povećanje broja akcionih potencijala (model senzitivacije na CNS nivou)
2. Heterosinaptička facilitacija – progresivno povećanje neuronske ekscitabilnosti dovodi do povećanja odgovora na druge inpute, naročito A-beta vlakna.

Centralna Senzitivacija: "wind up"

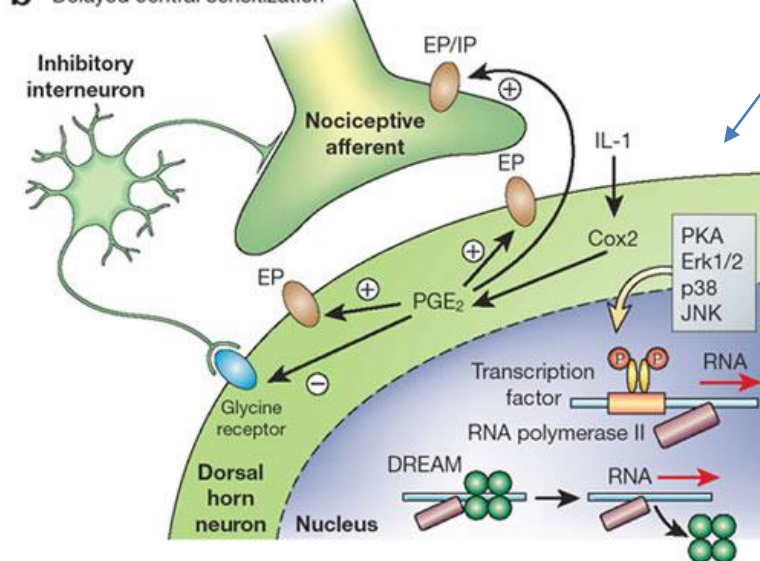


MEHANIZAM CENTRALNE SENZITIZACIJE

a Immediate central sensitization

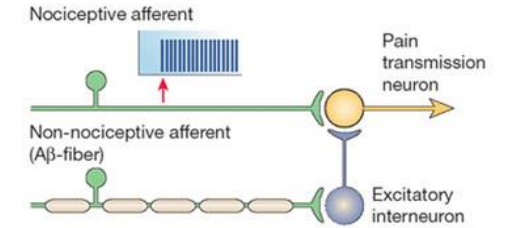


b Delayed central sensitization

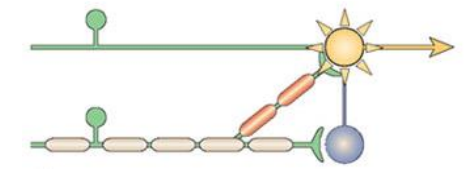


- **Aktivacija NMDA receptora i povećanje intracelularnog Ca** učestvuje u trigerovanju i održavanju neuronske senzitivacije u DR
- Značajna je **uloga ekscitatornih aminokiselina i tahikinina** u procesu senzitivacije u DK.
- Transkripcija gena i spori transport neurotrofina
- Tranzitorna, funkcionalna **redukcija GABA i Glicinske inhibitorne interneuronske aktivnosti** pojačava procese u DK i doprinosi Alodiniji i Hiperalgziji

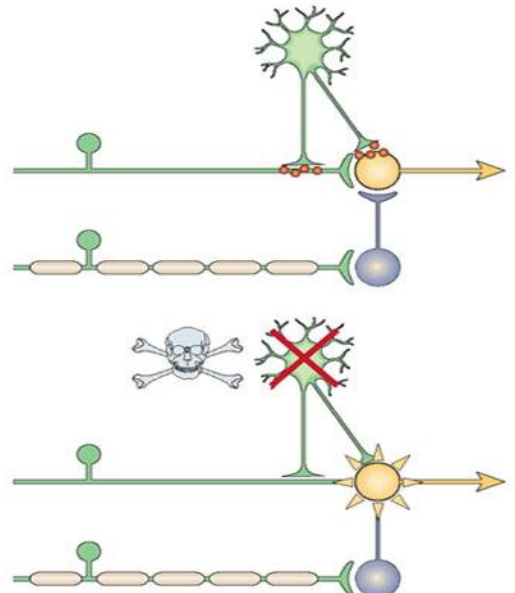
c Changes in synaptic connectivity

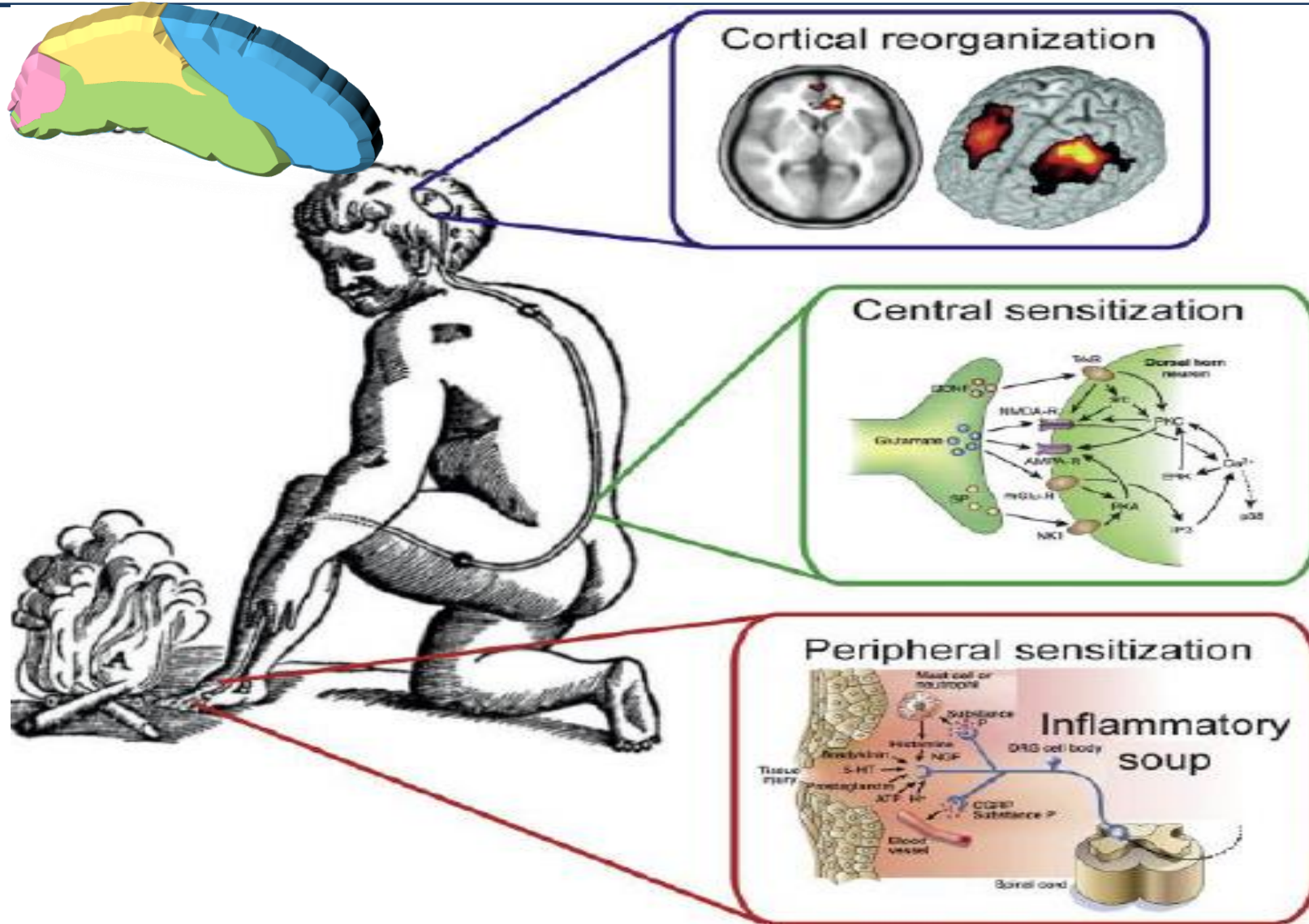


Sprouting after nerve injury



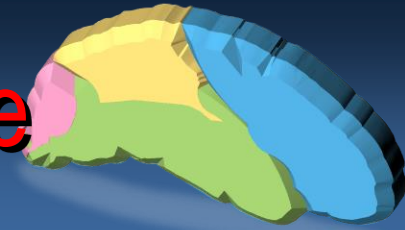
d Loss of inhibition



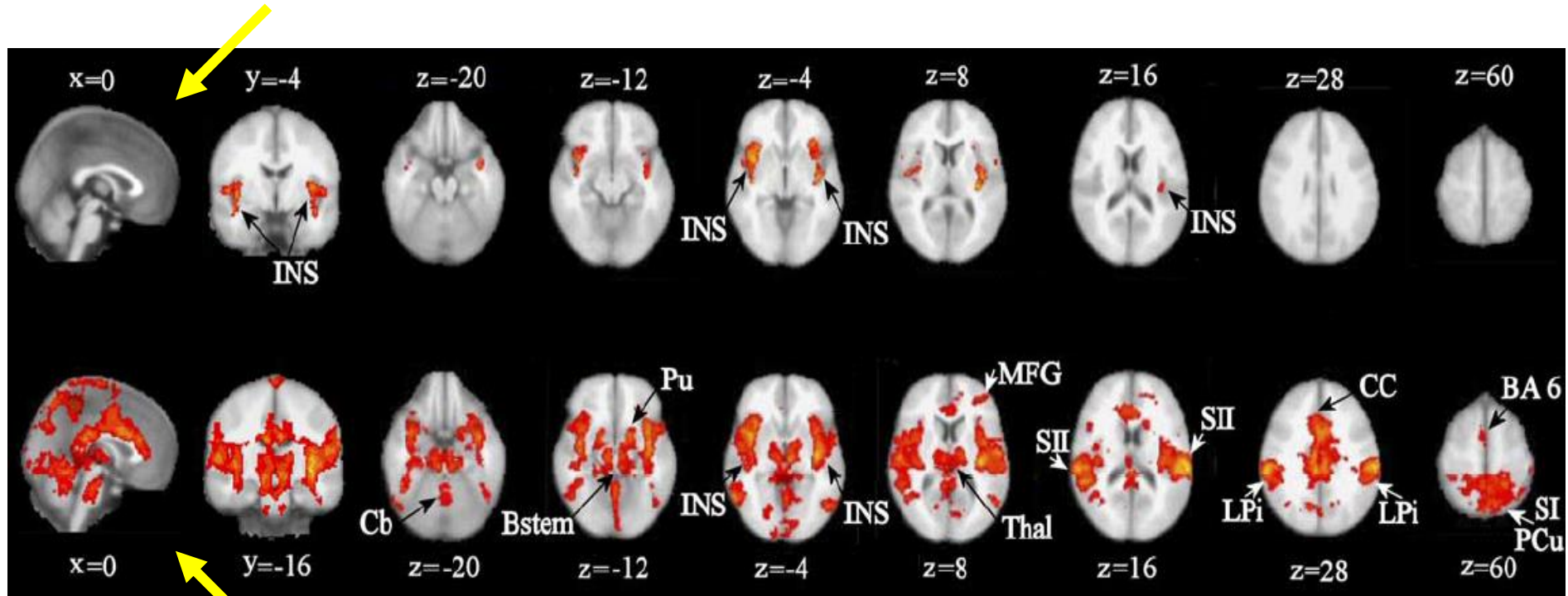


fMRI tokom centralne senzitivizacije

MODULACIJA – KORTIKALNA REORGANIZACIJA

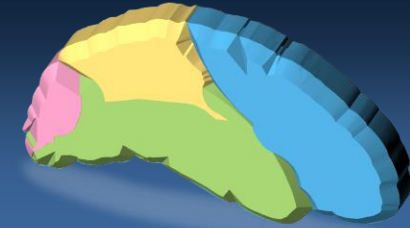


Punkcioni bol

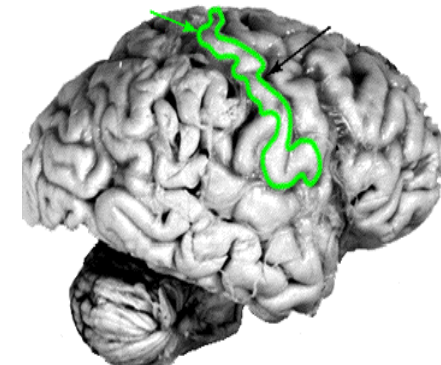


Punkcioni bol sa poljirna hiperalgezije

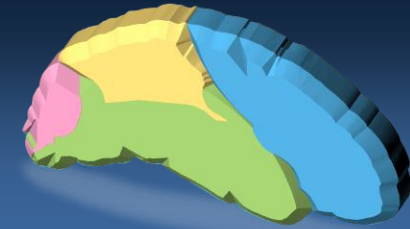
TRANSMISIJA



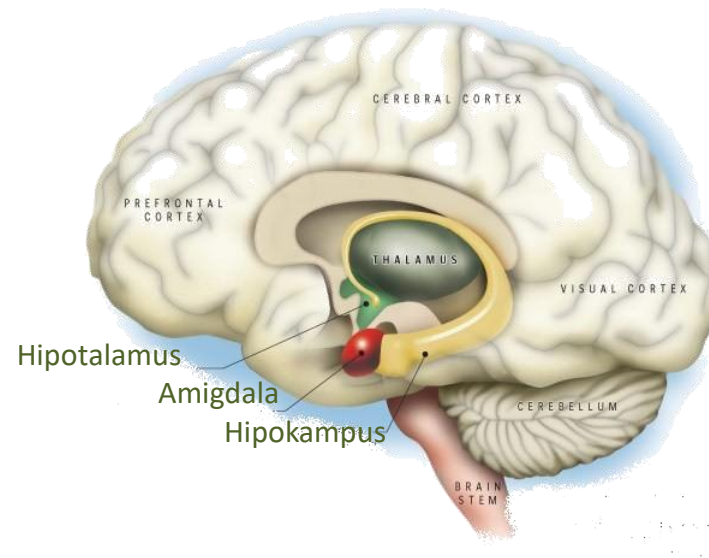
- vlakna **senzornog neurona III reda** polaze iz talamusa u sastavu talamokortikalnog snopa završavaju se u **primarnom somatosenzornom polju** (postcentralna vijuga i zadnja trećina paracentalnog režnja)
- deo vlakana se završava u **sekundarnom somatosenzornom polju** (operkularni deo parijetalnog režnja)



PERCEPCIJA



- svesna spoznaja bola
- dešava se samo ako bolni impulsi stignu do **talamokortikalnog nivoa**
- precizna uloga talamusa i kortikalnih senzornih područja nije u potpunosti razjašnjena

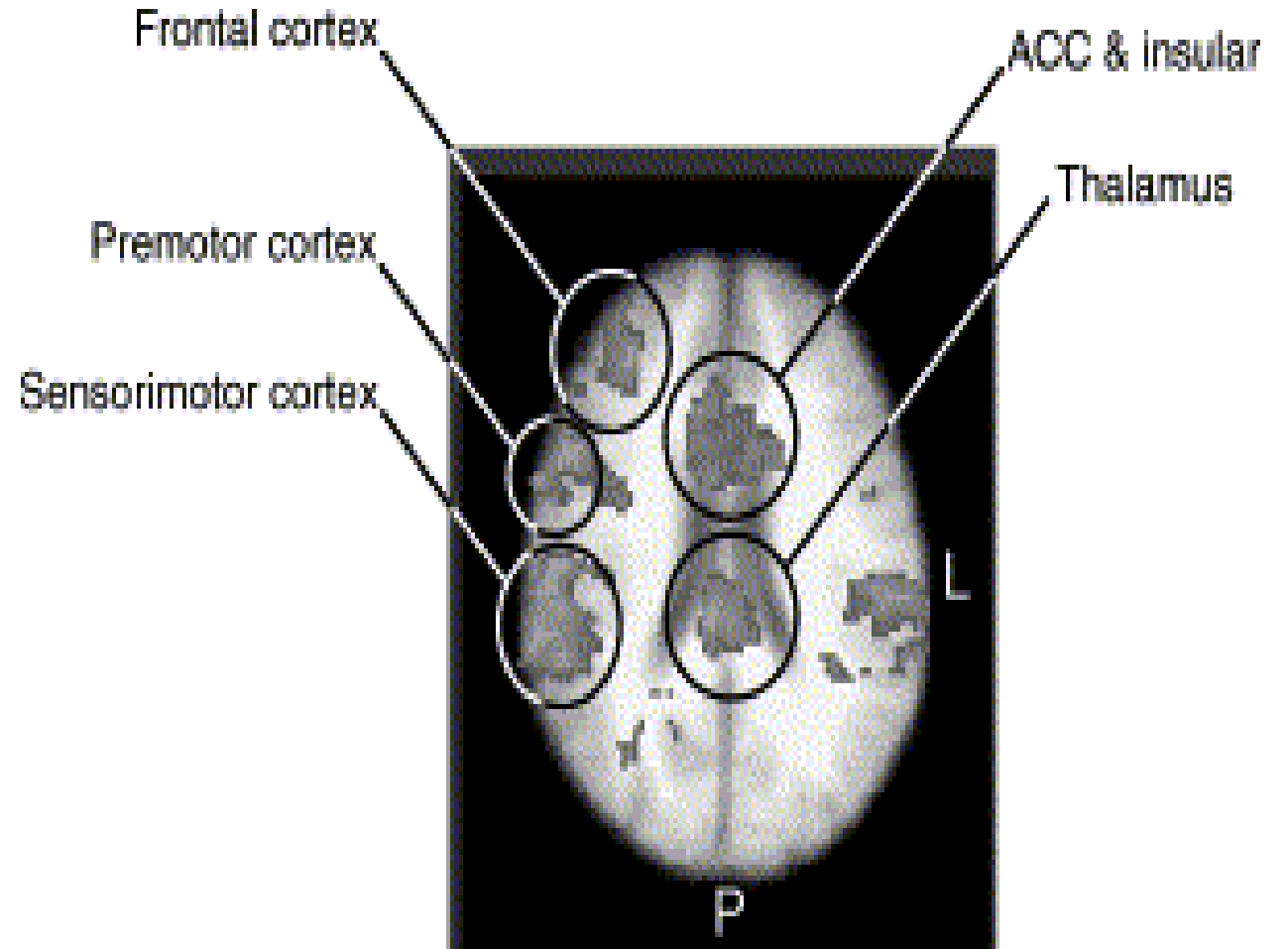




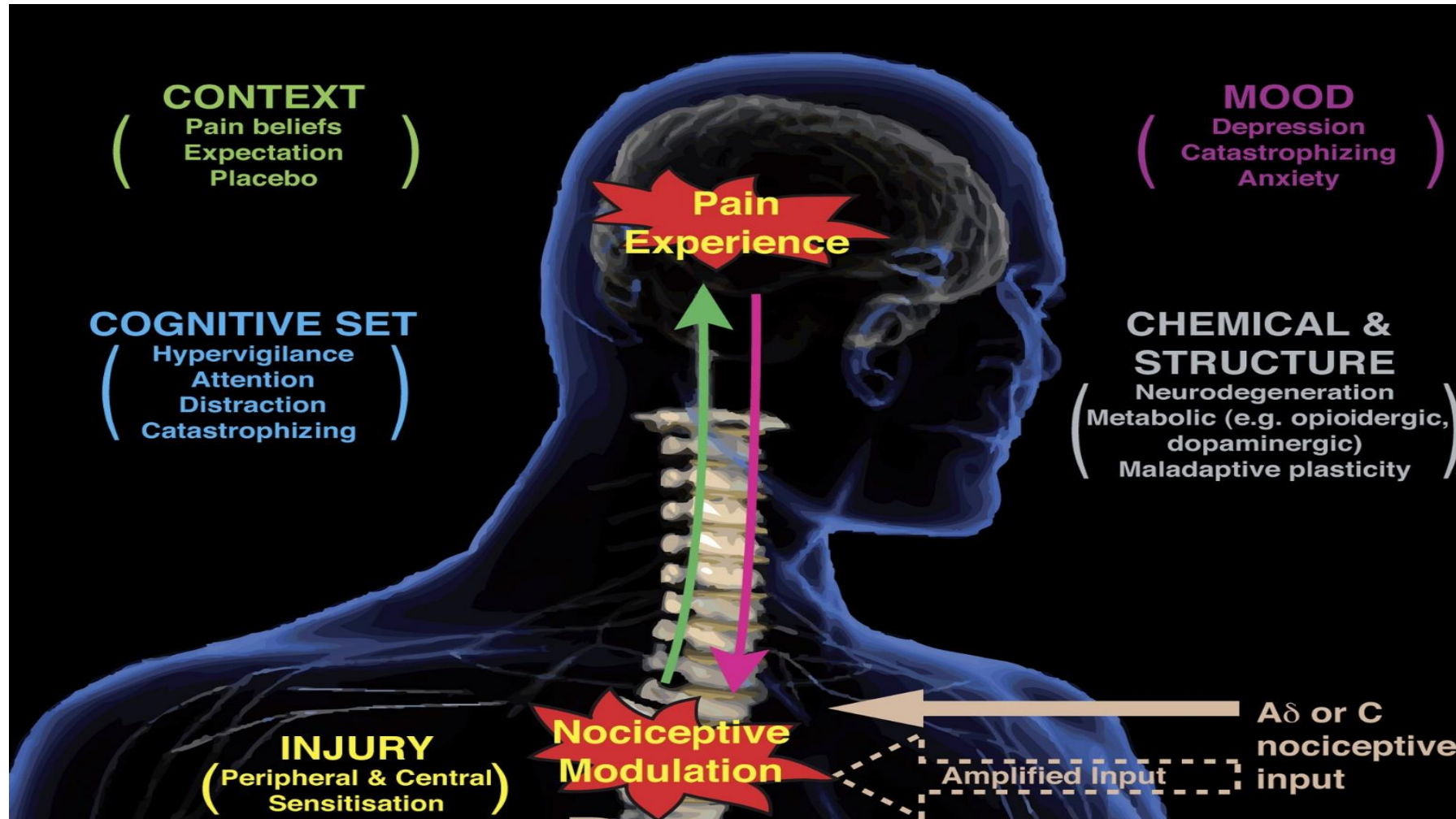


“Pain Matrix”

- Anterior cingulate cortex (ACC)
- Insular cortex (IC)
- Thalamus
- Sensorimotor cortex (SSI, SSII)
- Cerebellum



NOCICEPCIJA VODI DO BOLA. KAKVO JE BOLNO ISKUSTVO ZAVISI OD:



BOLNO ISKUSTVO

Uobičajena je interakcija tri hijerarhijska nivoa u nastanku kompleksne slike

bola:

1. senzorno - diskriminativni

2. motivaciono - afektivni

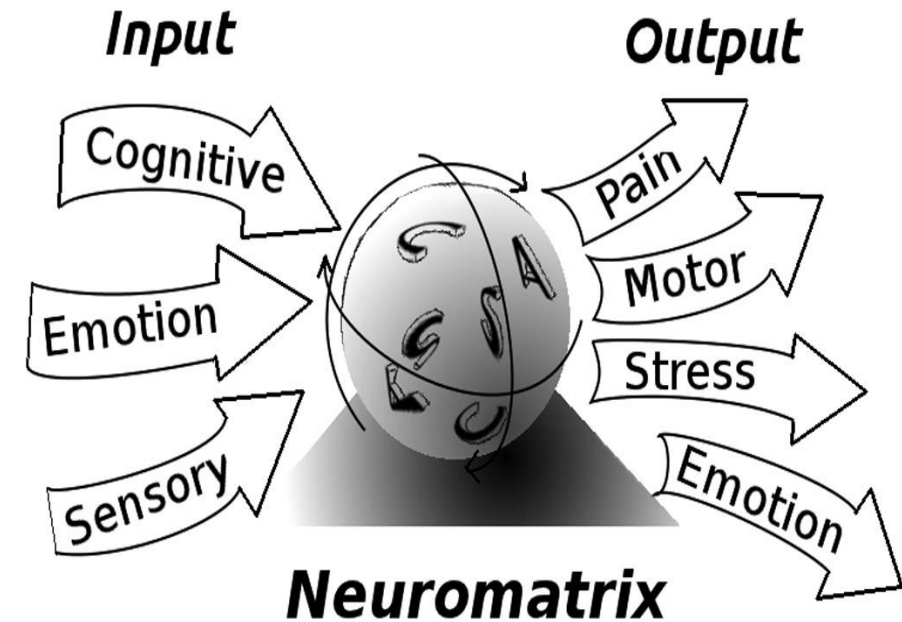
3. kognitivno - evaluativni

1. Senzorno - diskriminativni sistem (lokalizacija, intenzitet, kvalitet, kao i vremenski i prostorni aspekti bola)

2. Motivaciono- afektivni sistem determiniše individualno ponašanje (depresija, anksioznost)

3. Kognitivno - evaluativni sistem (razmišljanja koja se tiču uzroka i značaja bola). Ona mogu blokirati ili modulirati percepciju bola.

Percepcija bola



MULTI DIMENZIONALNI KONCEPT BOLA



ence. (IASP Taxonomy 2012) The individual experience and manifestation of pain is influenced by a complex series of interactions involving sensory, pathophysiological, affective, socio-cultural, behavioural and cognitive elements (Fig. 1; Dalal and Bruera 2012).



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

HEPMP
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

- HOME
- HEPMP PROJECT ▾
- NEWS
- DOCUMENTS ▾
- EVENTS
- REPORTS
- DISSEMINATION
- TELECONFERENCE
- FORUM
- CONTACT ▾
- LOGIN
- Q

Strengthening Capacities for Higher Education of Pain Medicine in Western Balkan countries - HEPMP

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 - 3109 / 001 - 001)

WELCOME ADDRESS

HVALA NA PAŽNJI !!!