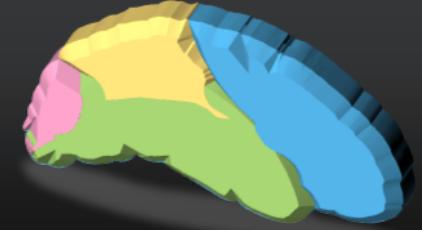




Patofiziološki mehanizmi i teorije bola

Prof. Dr Vladimir Djukić, dr sc med
KBC "Dr D. Mišović-DEDINJE"

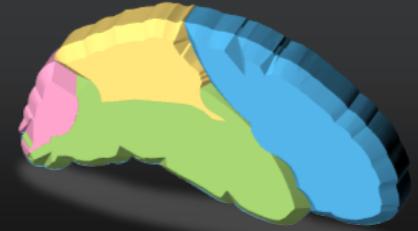
DEFINICIJA BOLA



**Sedare dolorem
divinum opus est**

Božansko je delo ublažiti bol

DEFINICIJA BOLA

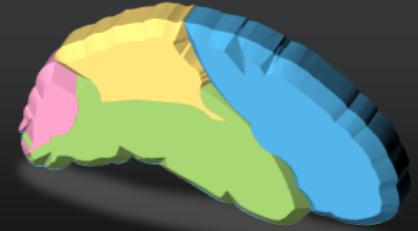


bol je subjektivni osećaj koji je teško definisati

The International Association for the Study of Pain (IASP)

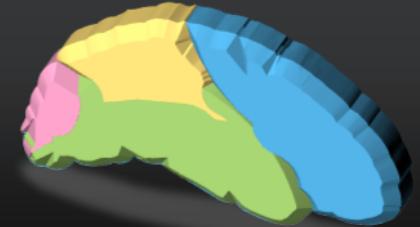
“BOL je neprijatno senzorno ili emocionalno iskustvo udruženo sa aktuelnim ili potencijalnim tkivnim oštećenjem, ili opisano terminima takvog oštećenja”.

DEFINICIJA BOLA



ŠTETNOST – BOL - PATNJA

NEURALNI MEHANIZMI BOLA



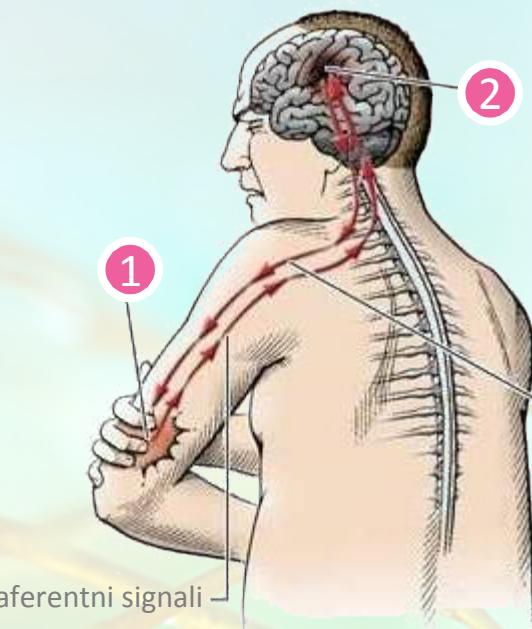
- bol je **poremećaj neurološke funkcije** na različitim nivoima centralnog i perifernog nervnog sistema

1. periferni nociceptivni afferentni neuron

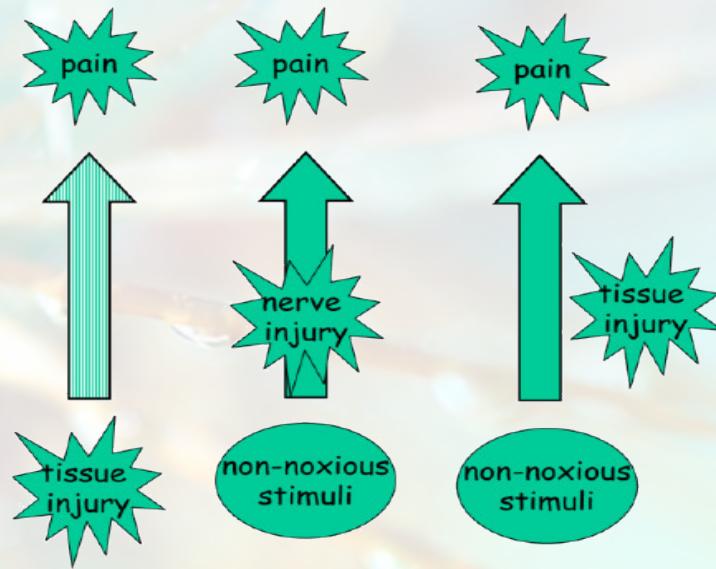
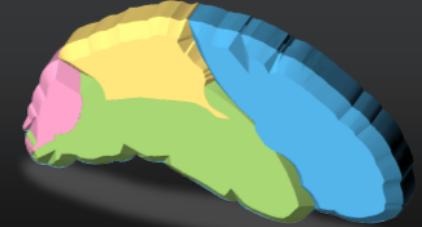
aktiviran od strane štetnih nadražaja

2. centralni mehanizmi

stvaraju osećaj bola preko afferentnih signala



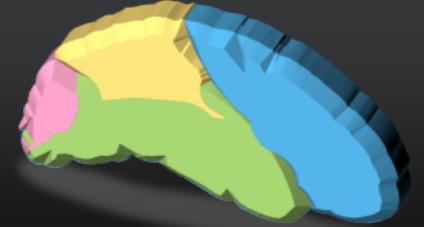
PATOFIJOLOŠKA KLASIFIKACIJA BOLA



NOCICEPTIVNI NEUROPATSKI NEUROPLASTIČNI

- mnogobrojni naučni radovi prikazuju ovu podelu koja je značajna za terapijski pristup - [Steen Petersen Felix, Micchele Curatolo \(2002\)](#)

PATOFIJOLOŠKA KLASIFIKACIJA BOLA



- Klasifikacija bola:
(Neurologija za studente medicine, Vladimir Kostić, Beograd 2007)

1

NOCICEPTIVNI
BOL

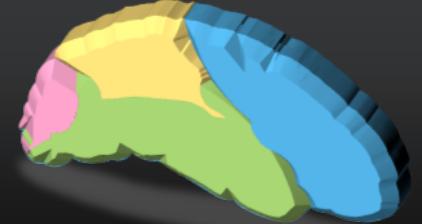
2

NEUROPATSKI
BOL

3

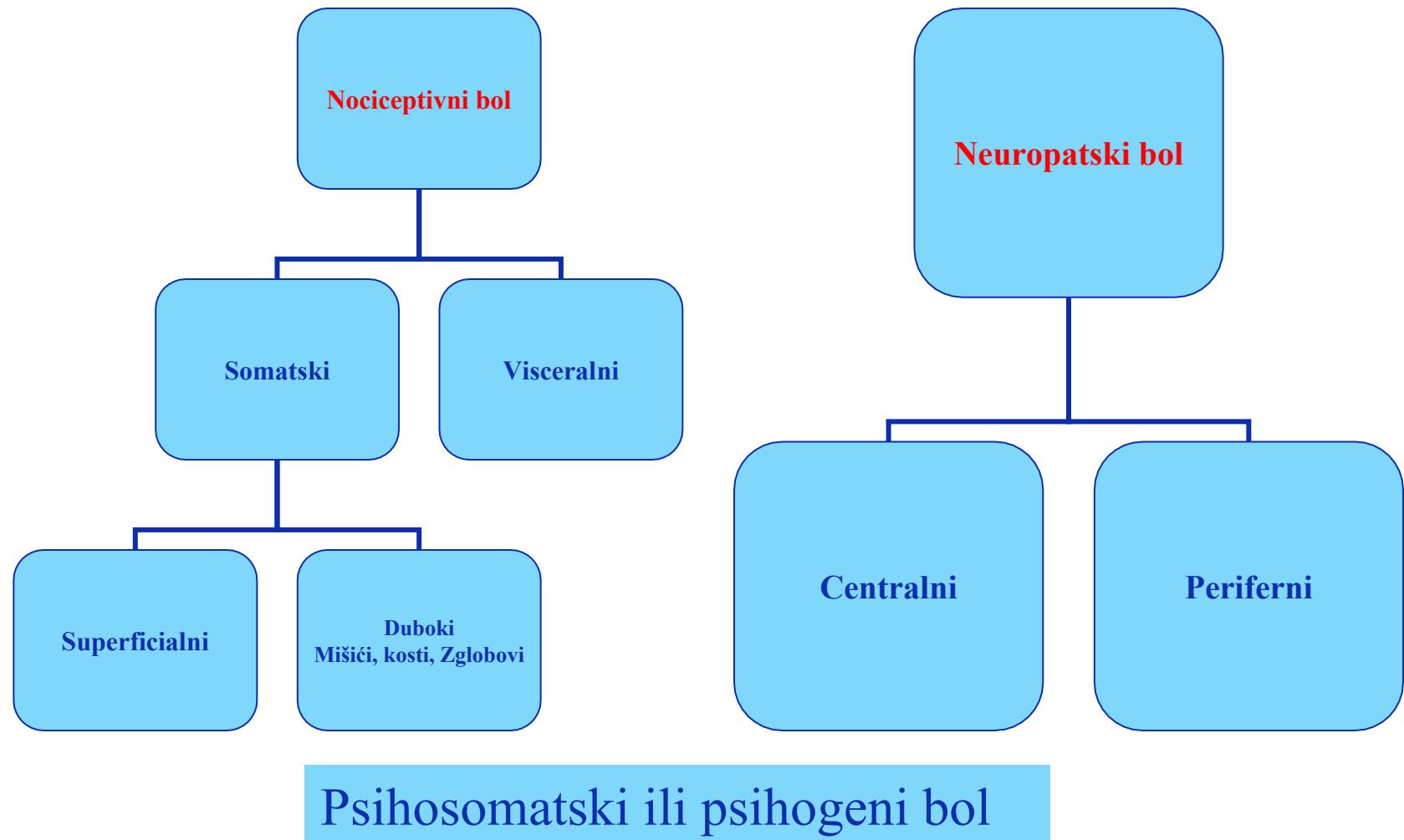
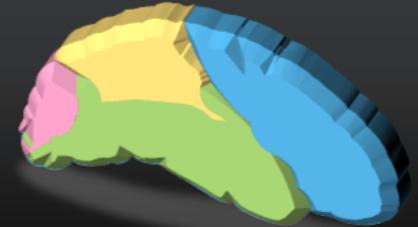
KOMBINOVANI
BOL
(MEŠANI)

KLASIFIKACIJA BOLA



- **Patogeneza**
 - Neuropatski bol
 - Nociceptivni bol
 - Kombinovani (mešani) bol
- **Dužina**
 - Akutni
 - Hronični
- **Lokalizacija**
 - Abdominalni
 -
- **Etiologija**
 - Kancerski
 - Vaskularni
 -

KLASIFIKACIJA BOLA



AKUTNI
BOL

KLASIFIKACIJA BOLA



- **Akutni bol** = Odgovara leziji; bol koji prestaje nakon uspešne intervencije ili izlečenja
- Generalno je intenzitet srazmeran stimulusu
- Dobro lokalizovan
 - Obično nagli početak i odnosi se na specifični problem
 - Kraći od 6 meseci
 - Trajanje korelira sa uzrokom i obično je predvidivo
 - Uzrokuje predvidiv neurološki odgovor uzrokovani simpatičkom stimulacijom (autonomna hiperaktivnost)
 - Tahikardia, tahipnea, povećanje perifernog krvnog protoka i KP

Hronični
bol

KLASIFIKACIJA BOLA



- **Hronični bol** = bol koji se produžava uprkos lečenju ili zalečenju i nema biološku svrsishodnost
- Nije uvek vezan za specifični uzrok
- Može biti kontinuirani ili intermitentni
- HB je BOLEST
 - Duži od 6 meseci
 - Mala autonomna hiperaktivnost
 - Simptomi iritabilnosti, gubitak energije, slabost koncentracije
 - Mnogo faktora je uključeno u razvoj
 - Često je praćen sa simptomima
 - Anksioznost
 - Insomnia
 - Depresija (najčešće)

KLASIFIKACIJA BOLA

Prenešeni
bol



Prenešeni bol

- Bol koji potiče iz jednog dela tela, a oseća se kao da je iz drugog dela
 - Javlja se u dermatomima koji pripadaju istim segmentima kičmene moždine kao i oboleo organ
- Objašnjava se teorijom konvergencije-projekcionom teorijom
 - Dva tipa aferentnih vlakana ulaze u isti segment KM i konvergiraju u istu senzornu projekcionu ćeliju
 - Mozak ne poznaje aktuelni uzrok i projektuje bol u somatsko područje

KLASIFIKACIJA BOLA

Neuropat
skibol



Neuropatski bol

- Bol injiciran ili uzrokovan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema.
 - Obično ima paleći, strujeći, žareći ili kvalitet strujnog udara
 - Uzrokuje nestabilnost ANS rezultujući u pogoršanju bola sa emocionalnim ili fizikalnim stresom
 - Najkarakterističnija odlika je alodinija
 - Bol uzrokovan neštetnim stimulusima (lagani dodir, dašak vetra, itd.)
 - Često je jak
 - CNS lezija (centralni bol) ili PNS (periferni bol)

NOCICEPTIVNI BOL

MEHANIZAM FORMIRANJA OSEĆAJA BOLA

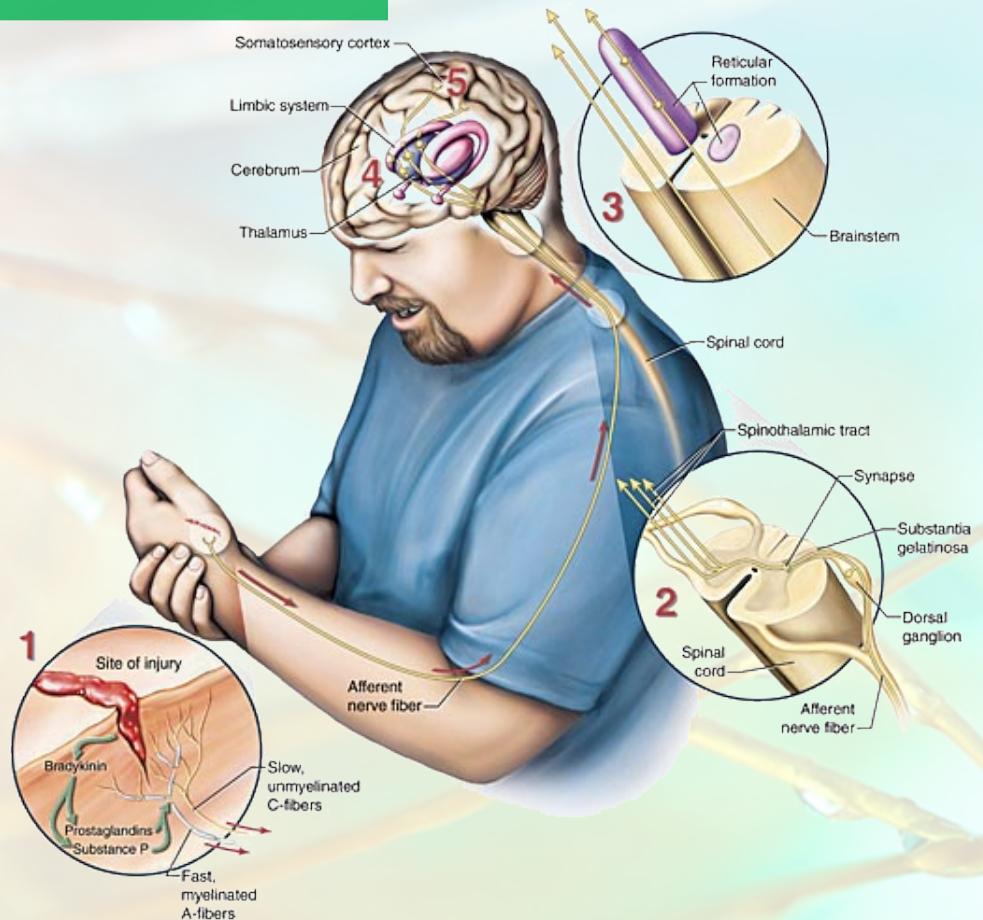
- sastoji se iz četiri procesa:

1. TRANSDUKCIJA

2. TRANSMISIJA

3. MODULACIJA

4. PERCEPCIJA



NOCICEPTIVNI BOL

TRANSDUKCIJA



- proces delovanja nociceptivne draži na periferne receptore za bol
- nociceptivni receptor:
 - **slobodni završeci A-δ:** tanka mijelinizovana vlakna
 - **C vlakana:** tanka nemijelinizovana vlakna
- ovi nervi imaju senzorne završetke u perifernim tkivima i aktiviraju se različitim dražima: **mehaničkim, termičkim i hemijskim**
Cesare and Mc Naughton, 1997; Julius and Basbaum, 2001.

NOCICEPTIVNI BOL

HEMIJSKI MEDIJATORI NOCICEPTIVNIH PUTEVA



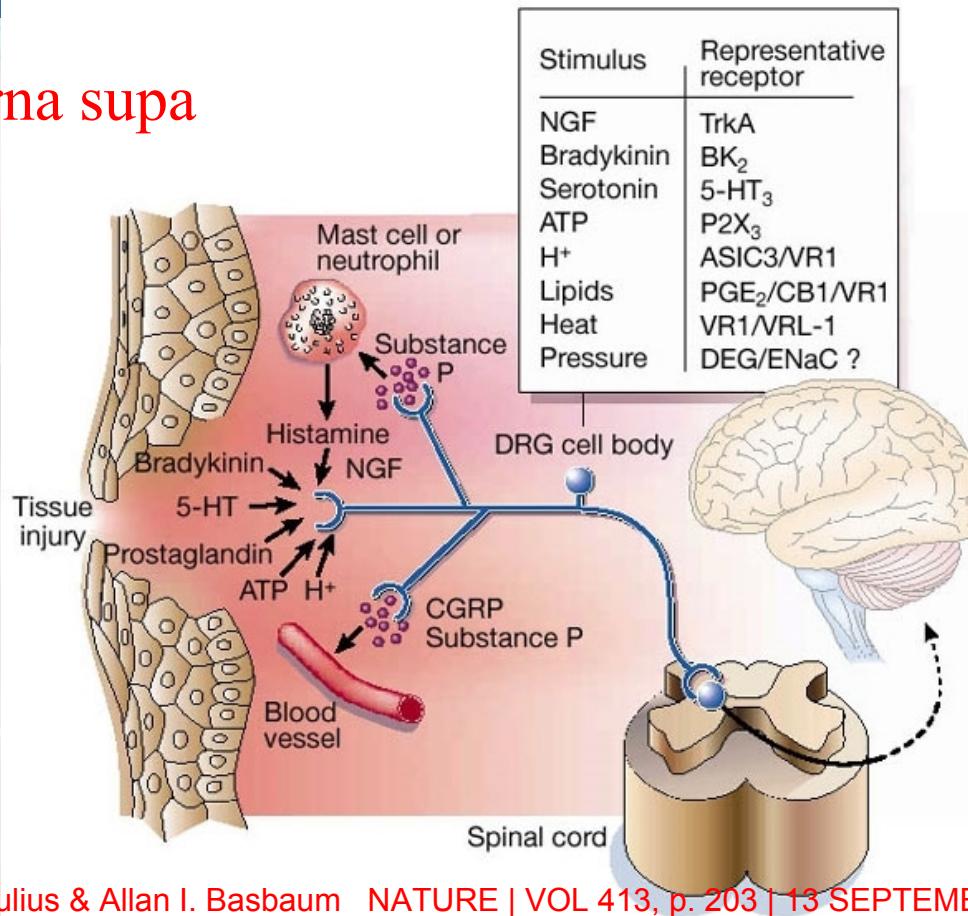
- **algogene supstance** menjaju propustljivost membrane nociceptivnih završetaka za jone, membrana se depolarizuje i nastaje **rec. potencijal**
- **receptorski potencijal** (prostorna i vremenska sumacija) - dostiže pragovnu vrednost i nastaje **akcioni potencijal** - nastaje **signal bola**

NOCICEPTIVNI BOL

Somatosensorni/Bolni Ligandi



Inflamatorna supa



David Julius & Allan I. Basbaum NATURE | VOL 413, p. 203 | 13 SEPTEMBER 2001 | www.nature.com
© 2001 Macmillan Magazines Ltd

NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA



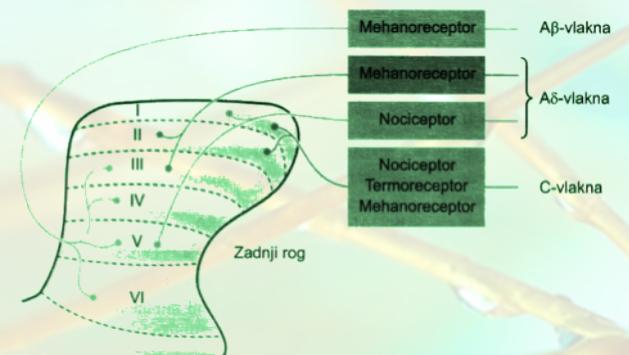
- tela ćelija spinalnih nociceptivnih aferentnih vlakana nalaze se u paravertebralnim ganglijama
- vlakna ulaze preko **dorzalnih, zadnjih korenova** i završavaju se u **sivoj masi zadnjih rogova**

NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA



- signal bola se prenosi od perifernih receptora do somatosenzorne kore neuronima I, II i III reda
- senzorni neuron I reda se završava u zadnjim rogovima KM koji su podeljeni citoarhitektonski u slojeve ili lame
- A-delta vlakna se završavaju u I i V lamini
- C vlakna u I i II lamini
- ćelije lame II zadnjih rogova čine želatinoznu supstanciju **substantia gelatinosa – SG**

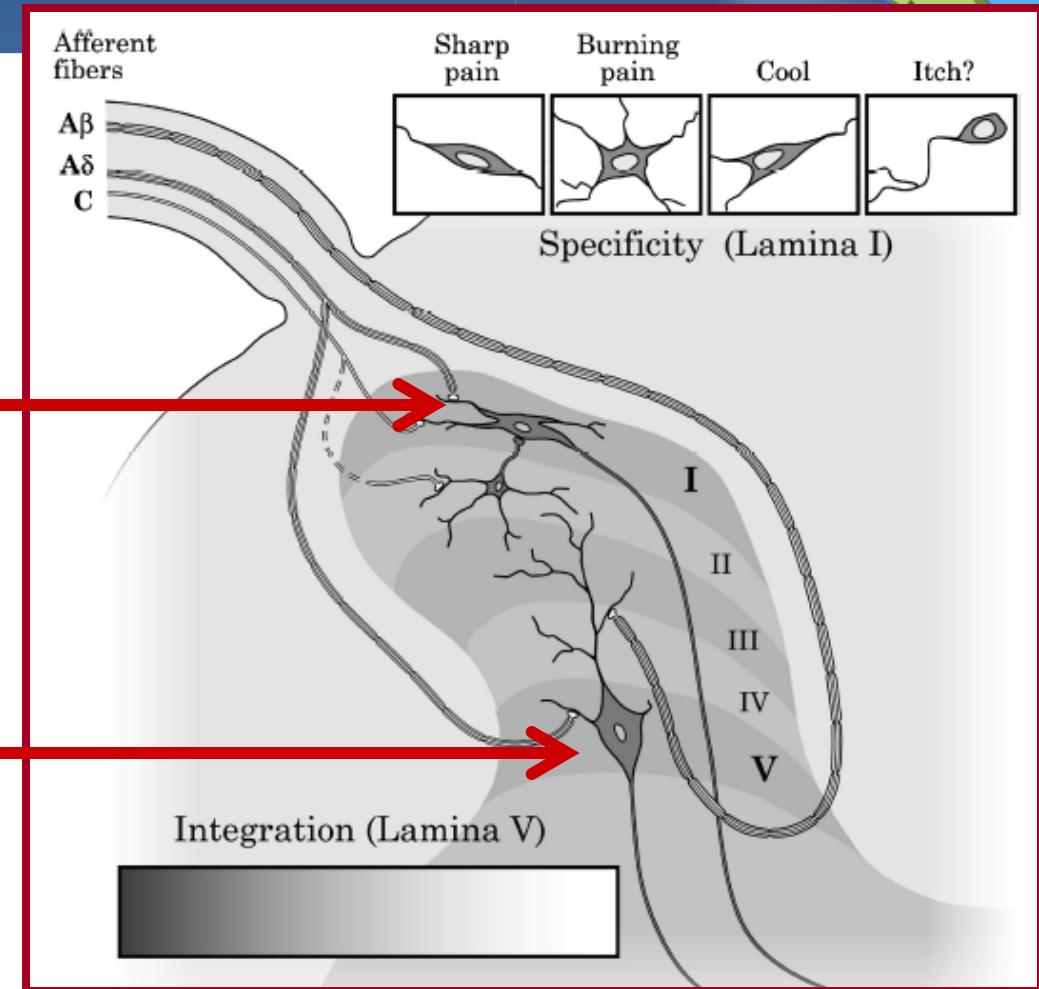


Nociceptivni specifični Neuroni (NS) i WDR, "wide dynamic range" u dorzalnim stubovima

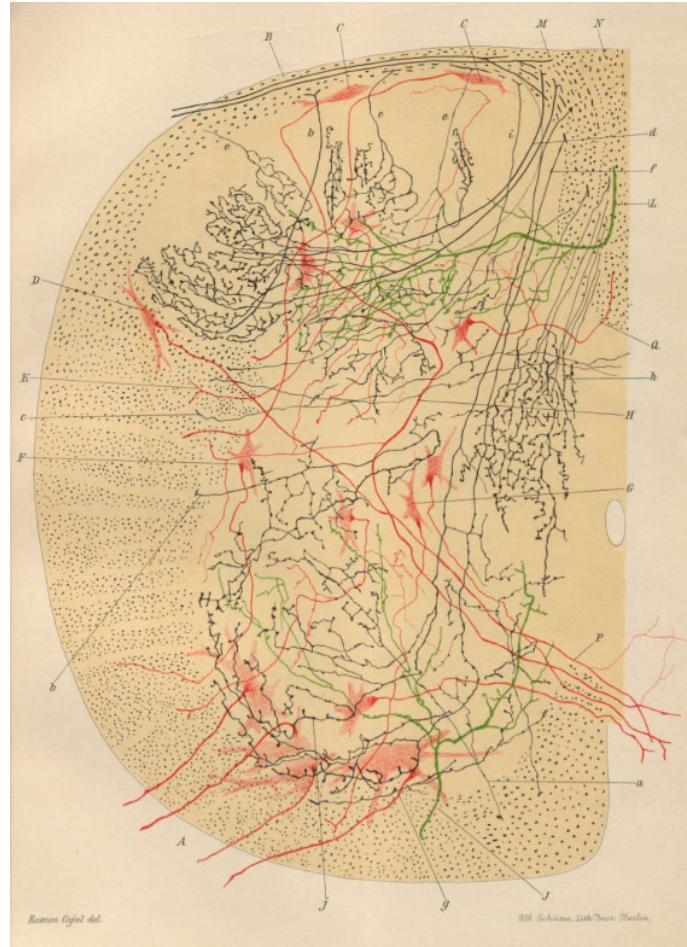
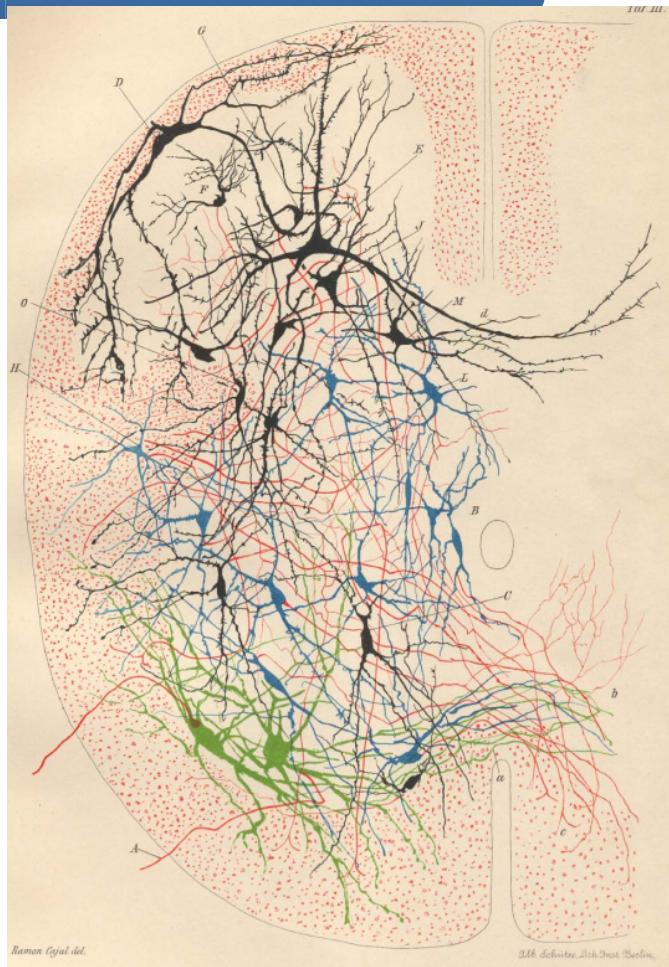
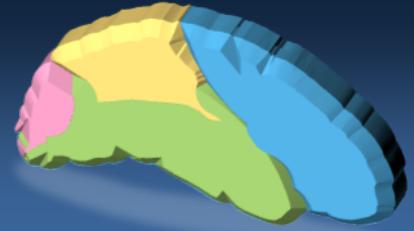
TRANSMISIJA, MODULACIJA

NS

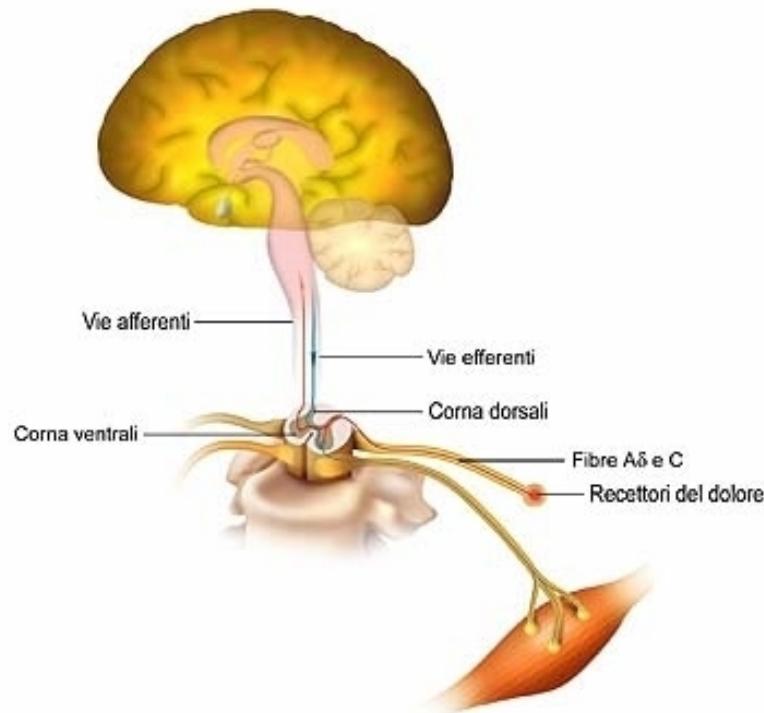
WDR



NOCICEPTIVNI BOL TRANSMISIJA



NOCICEPTIVNI BOL TRANSMISIJA



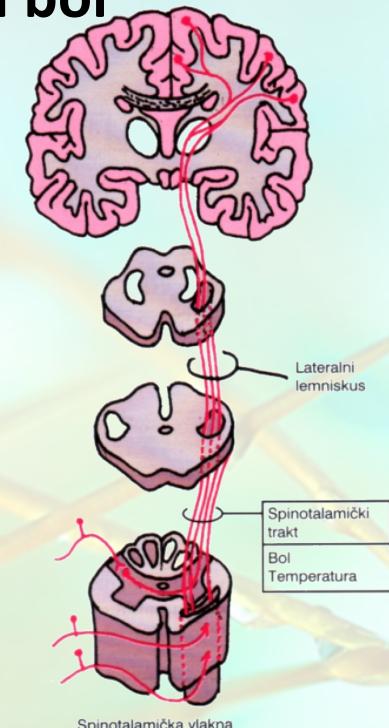
- U kičmenoj moždini dolazi do transmisije na sekundarni neuron
- On nastavlja kontralateralnom stranom kičmene moždine i dolazi u mozak preko *spinotalamičnog puta*

NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA



- **senzorni neuron II** reda polazi iz zadnjih rogova KM kao neospinotalamični filogenetski mlađi - prenosi **akutni bol**
- paleospinotalamični trakt - prenosi **hronični bol**
- vlakna **neospinotalamičnog trakta** se završavaju manjim delom u RF moždanog stabla, većim delom u talamusu
- vlakna **paleospinotalamičnog 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 spinotalamičnog puta**

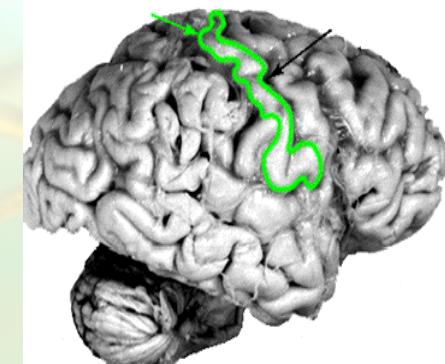


NOCICEPTIVNI BOL

TRANSMISIJA



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



MODULACIJA

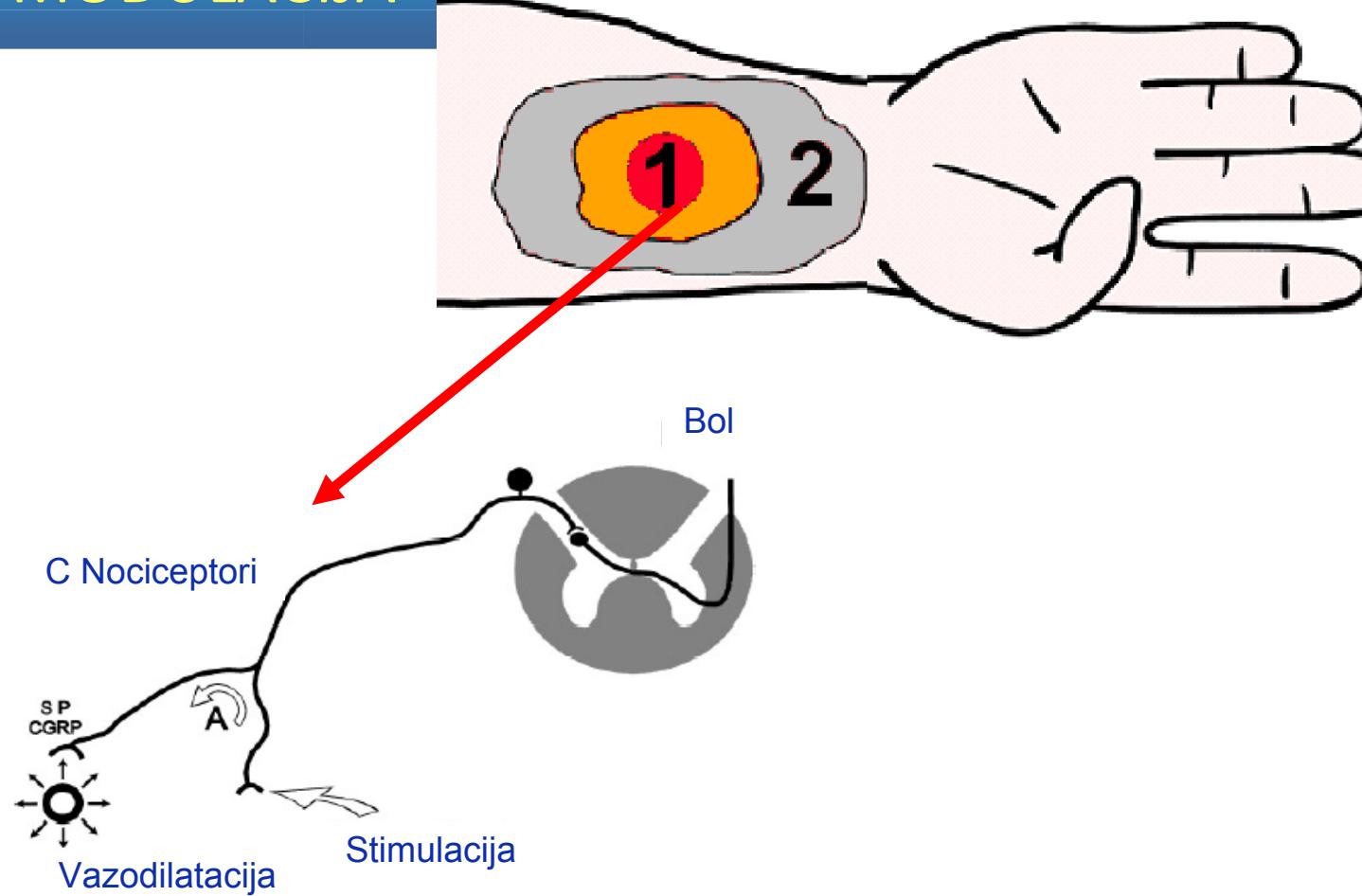


- sastoji se u **kontroli impulsa za bol** na njihovom putu do somatosenzorne kore
- modulacija obuhvata:
 - **Perifernu senzitizaciju**
 - **Centralnu senzitizaciju**
 - **Teoriju kontrole ulaza**
 - **Endogene opioide**

Peripherna i Centralna senzitizacija



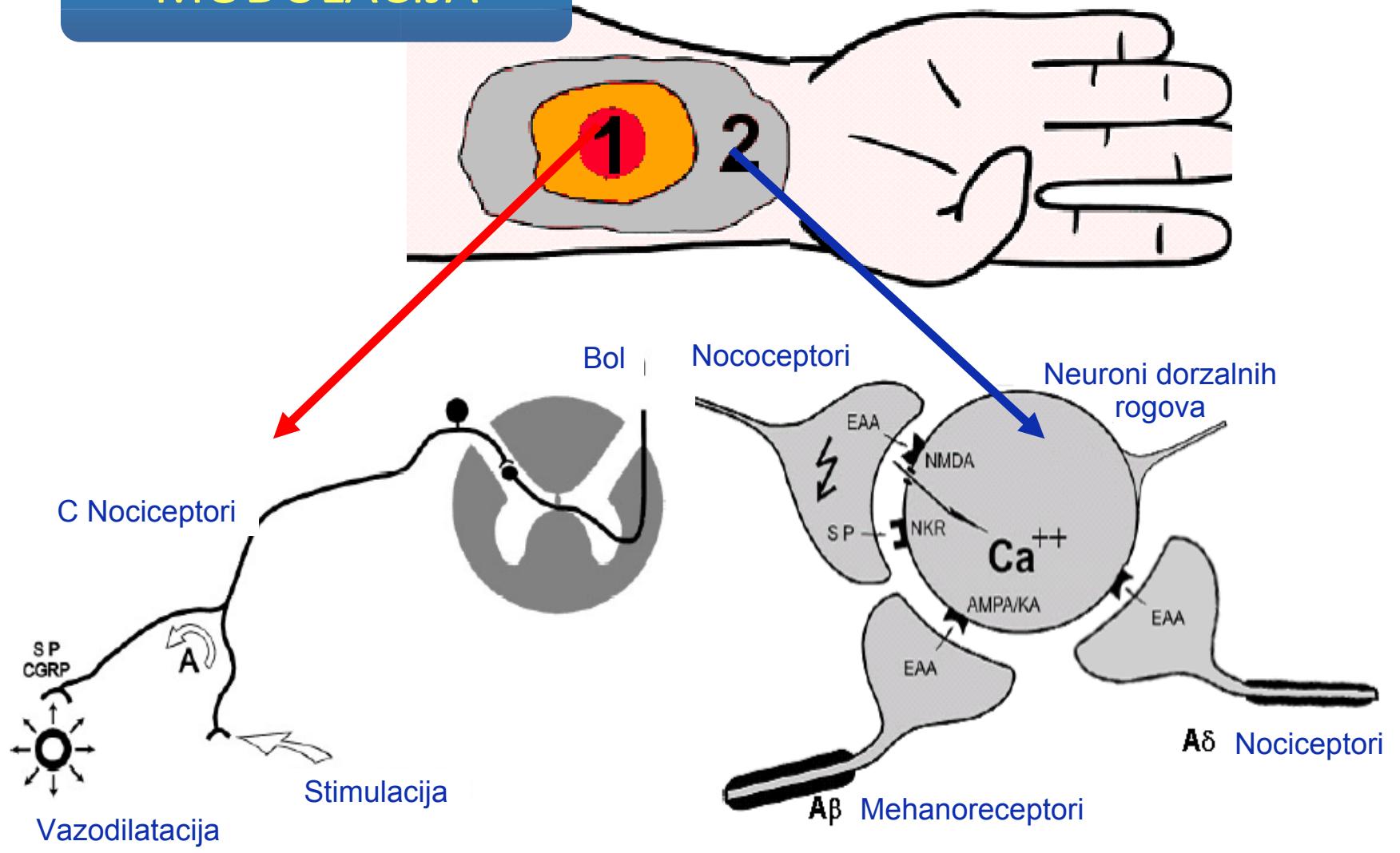
MODULACIJA



Peripherna i Centralna senzitizacija

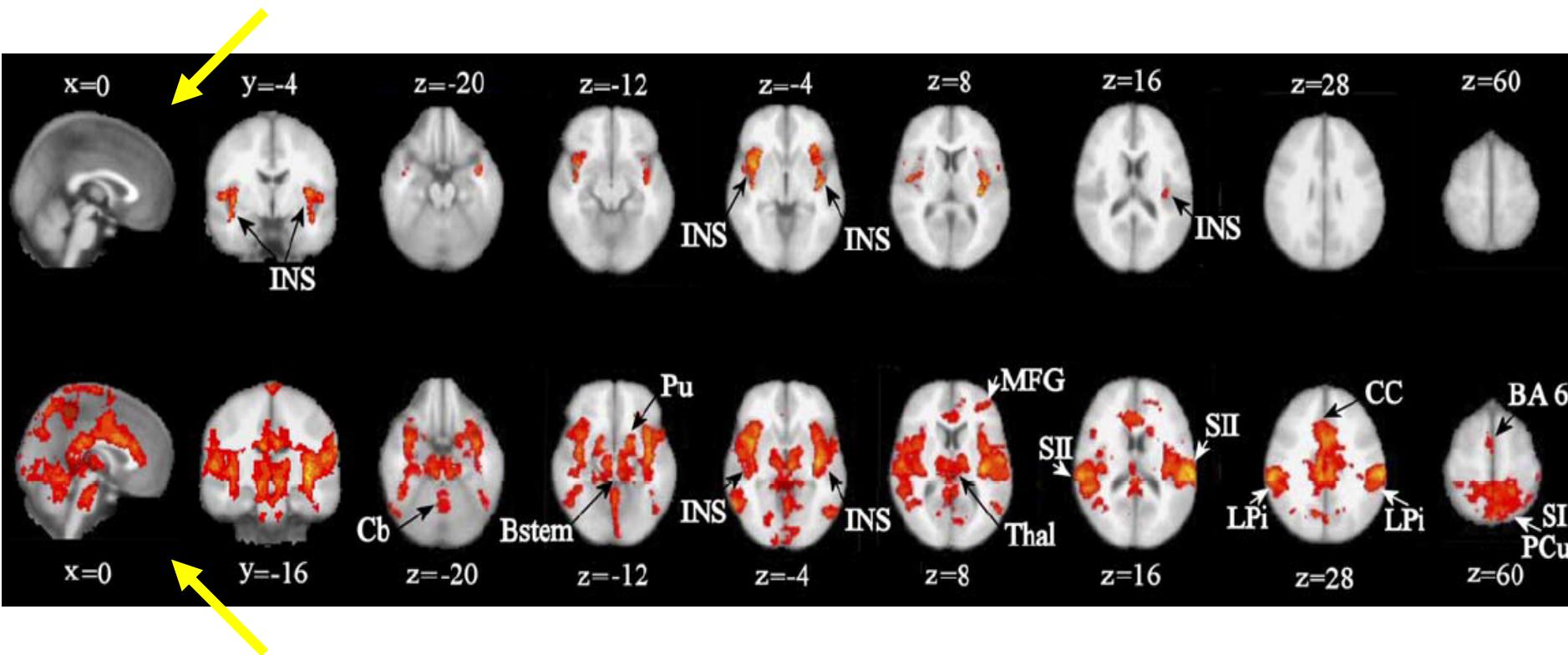


MODULACIJA



fMRI tokom centralne senzitizacije

MODULACIJA

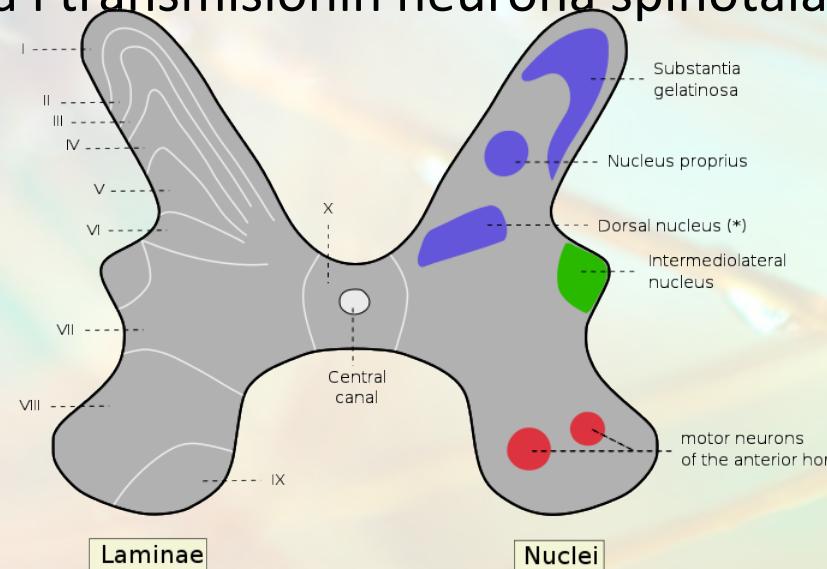


NOCICEPTIVNI BOL

SUBSTANTIA GELATINOSA I TEORIJA KONTROLE ULAZA



- ćelije lamine II zadnjih rogova čine **substanciju gelatinosu**
- to su kratki, inhibitorni interneuroni koji se protežu u laminu I i V
- koji **regulišu transmisiju na I sinapsi** nociceptivnog puta između primarnih aferentnih vlakana i transmisionih neurona spinotalamičnog trakta



* Posterior thoracic nucleus or Column of Clarke

NOCICEPTIVNI BOL

SUBSTANTIA GELATINOSA I TEORIJA KONTROLE ULAZA



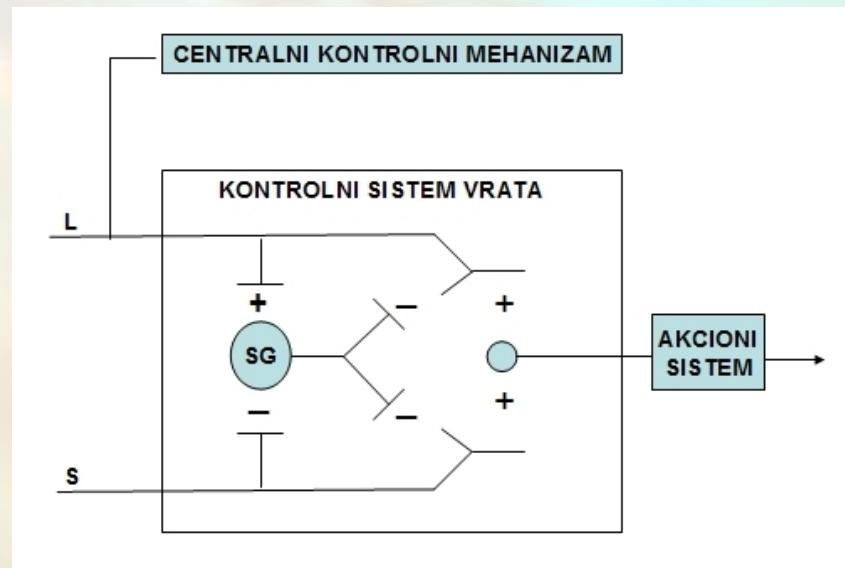
- **teorija kontrole ulaza (vrata)** nastala je 1965.g. autori Wall i Melzack
- suština teorije je **modulacija impulsa za bol** na novou kičmene moždine
- što podrazumeva **ekscitaciju i inhibiciju bola**
- ulaz impulsa za bol nalazi se u zadnjim rogovima KM
(sinapse senzornog neurona I i II reda)
- transmisija kroz sinapse zavisi od odnosa u kompeticiji – nadmetanju između **tankih mijelinskih A-delta i nemijelinskih C-vlakana** i **debelih mijelinskih A-beta vlakana**

NOCICEPTIVNI BOL

SUBSTANTIA GELATINOSA I TEORIJA KONTROLE ULAZA

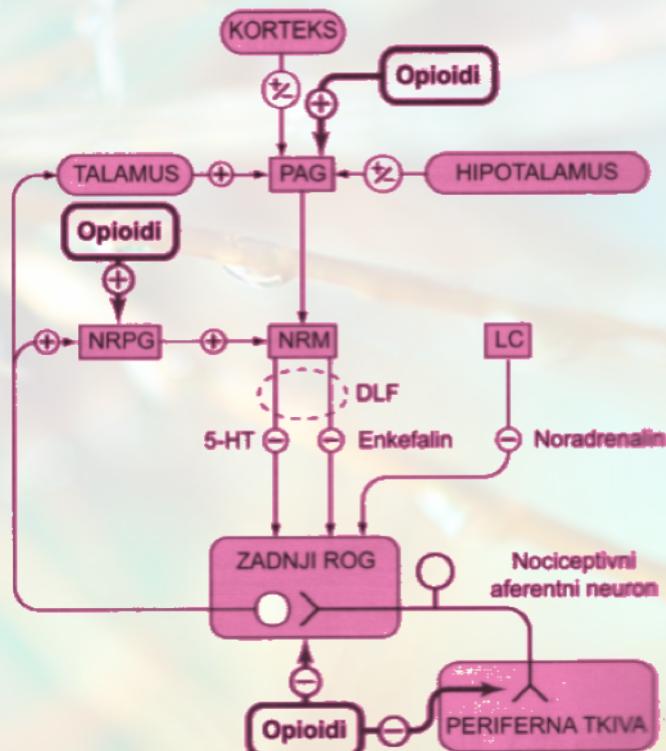


- **transmiterske T ćelije** se nalaze u V lami i na njih deluju obe vrste vlakana direktno i indirektno
- preko inhibitornih interneurona u SG, koji koče transmisiju bola
- **kada se nadraže debela A-beta** vlakna kolaterlanim putem se ekscitiraju inhibitorni interneuroni i signal za bol se ne prenosi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



NOCICEPTIVNI BOL

DESCENDENTNA INHIBITORNA KONTROLA BOLA



- descendantni kontrolni sistem sa prikazanim glavnim mestima delovanja opoida na transmisiju bola (Fields and Basbaum, 1994)

NOCICEPTIVNI BOL

DESCENDENTNA INHIBITORNA KONTROLA BOLA



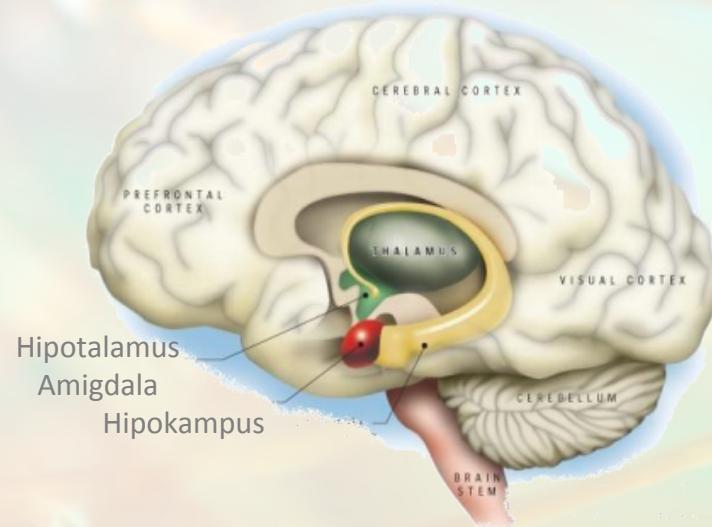
- na kontrolu transmisije utiče **pažnja, emocije, memorija, iskustvo, raspoloženje, sugestija, hipnoza, kulturološki faktori, etnička pripadnost**
- smanjenjem centralnih impulsa – **otvara se ulaz vrata za bol**
- modulacija bola zavisi od odnosa perifernih (afferentnih) i centralnih eferentnih impulsa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

NOCICEPTIVNI BOL

PERCEPCIJA



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





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



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