

Patofyziologie chronické bolesti

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA

Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, 3. LF UK, Praha

V příspěvku je popsána patofyziologie bolesti obecně se zvláštním zohledněním bolesti chronické. Jsou nastíněny základní patofyziologické mechanismy, které mohou být využity v léčbě bolesti. Zvláštní pozornost je věnována i bolesti neuropatické a psychosomatické.

Klíčová slova: chronická bolest, nociceptivní bolest, neuropatická bolest, psychosomatická bolest, psychogenní bolest, percepce bolesti, dráhy bolesti.

Pathophysiology of chronic pain

The paper deals with the pathophysiology of pain in general, with a special regard to chronic pain. The basic pathophysiological mechanisms are outlined that can be used in pain management. Particular attention is paid to neuropathic and psychosomatic pain.

Key words: chronic pain, nociceptive pain, neuropathic pain, psychosomatic pain, psychogenic pain, pain perception, pain pathways.

Chronická bolest se stává jedním z civilizačních onemocnění. Podle světových statistik jí v různých částech světa trpí 10–30% obyvatel, což je velké množství. Tento nárůst se neustále zvyšuje a podíl na tom mají i další civilizační onemocnění, jako je diabetes mellitus, kardiovaskulární a neurovaskulární onemocnění. Nikdo na chronickou bolest neumírá, ale velmi znesnadňuje život.

Pokusíme se nastínit některé principy akutní a chronické bolesti.

Podle definice je bolest nepříjemný smyslový a emoční zážitek spojený se skutečným nebo potenciálním poškozením tkání, nebo popisovaný výrazy pro takové poškození. Bolest je vždy subjektivní.

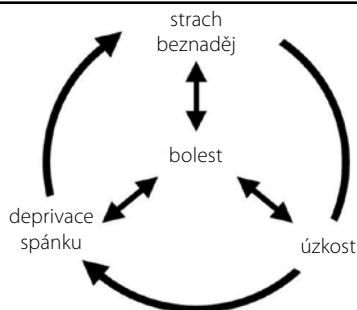
Z této definice bolesti, která byla přijata Světovou asociací pro studium bolesti IASP (International Study of Pain), vyplývá, že definice chronické bolesti je poněkud zanedbána. Je v ní

jasná definice bolesti akutní – skutečné poškození tkáně. Chronicita se projevuje v potenciálním poškození tkáně, nebo je popisována výrazy pro takové poškození. Nevystihuje úplně definici chronické bolesti. Pro chronickou bolest se připravuje nová definice, která ještě není hotová, protože dojit ke konsenzu jakékoli definice je obtížné. Pro obě bolesti platí a pro chronickou zvláště, že bolest je subjektivní.

Důležité je trvání bolesti. Akutní bolest je vyvolána identifikovatelnými podněty. Můžeme je určit a můžeme je odstranit. Je vždy krátkodobá a přestává, jestliže poranění tkáně nebo jiná příčina je odstraněna. Většinou se neopakuje, pokud se neopakuje příčina, jako je tomu např. u kolik. Jsou to záchvaty akutních bolestí, ale opakují se, stejně tak se opakují i záchvaty migrenózní. To je akutní bolest, se kterou si umíme poradit. V tomto případě jde o bolest jako syndrom nebo symptom.

Chronická bolesť je obtížnejšie definovateľná. Príčiny, ktoré jej spôsobujú, nie sú vždy spoľahlivo identifikovateľné. Niekedy sa nepodarí tieto príčiny nájsť a často je intenzita bolesti vyššia, než odpovedá intenzite príslušnej stimulácie. To je tiež mnohdy zdrojom nedorozumení medzi lekárom a pacientom. Pacient udáva vysokú bolesť a lekár nemôže nájsť jej objektívnu príčinu, a preto mu popis tejto bolesti nevie. Chronická bolesť spôsobuje veľké telesné utrpenie, je doprevádzaná psychologickými zmenami a ovplyvňuje kvalitu života. Psychologické zmeny môžu vyvolať anxiu a depresie a môžu prejsť do nemoci sami o sebe. I bolesť bez zjvnej príčiny vyvoláva veľké telesné utrpenie (obrázok 1).

Obrázok 1. Circulus vitiosus (dle Rokyta et al., 2006)



Chronická bolesť bola již pred 20 lety IASP (později i WHO) definovaná jako nozologická jednotka – onemocnění sui generis. Na počátku tohoto bolestivého onemocnění je organická příčina, i když později zmizí, bolest pokračuje. Proto musí být chronická bolesť trvale a opakovaně léčena.

Časově definujeme chronickou bolesť 3–6 měsíců. To je určení arbitrární, které nemusí vždy platit a může se opakovat léta, např. angina pectoris, nebo trvale se opakující migrenózní záchvaty. Chronická nenádorová bolesť je častým typem

chronické bolesti. Velmi časté jsou chronické bolesti zad. Musíme se snažit při léčení chronické bolesti odstraňovat bolesť a stres. Vždy musíme mít na paměti návrat k normálnímu životnímu stylu. Musíme vzít také v úvahu dlouhodobý účinek léků.

Velmi častým zdrojem bolesti je chronická nádorová (maligní) bolesť. U ní se snažíme odstranit příčinu tím, že odstraňujeme nádorové buňky. Ovlivňujeme transmisii bolesti a její percepcii v mozkové kůře a v limbickém systému. Farmakoterapii musíme přizpůsobovat eventuální terapii protinádorové a musíme zvažovat hledisko celkového stavu organizmu a očekávanou délku života. Chronické bolesti způsobují nejenom bolesť, ale i utrpení. Může celou bolesť zhoršovat. Je doprovázeno dalšími stresovými faktory (stresorový circulus vitiosus) např. nespavostí a strachem. Může být i nechutenství, obštipace a bolestivé chování.

Všechny složky řídicích systémů (nejstarší imunologický, mladší endokrinní a nejmladší nervový s psychikou) jsou atakovány (obrázok 3).

Bolesť nociceptivní (nociceptorová, noci-senzorická) vzniká v nocisenzorech. Jsou to:

1. vysokoprahové mechanoreceptory
2. polymodální receptory Ruffiniho a Krauseho tělíska reagující na zvýšení nebo snížení teploty
3. vlastní receptory bolesti, které jsou za normálních okolností mlčící (silent) a uplatňují se pouze když nastane bolesť. To jsou receptory, které jsou na zakončení aferentních nervových vláken. Mají svá uspořádání a jsou citlivé na některé látky, které generují heat shock proteiny (proteiny tepelného šoku).

Bolesť nociceptivní může být také chronická. Většina chronických bolestí je smíšená. **Neuropatická bolesť** je bolesť, která nezačíná

na nocisenzorech, ale v primárných aferentných vláknach. To jsou nemyelinizovaná vlákna C (rychlost vedení 0,5–3,5 m/s). Dále jsou to A δ .

Mezi periferními vlákny vzniká efaptický přenos. Efapse znamená, že vzruchy přeskakují mezi vlákny. Tak vznikají neuropatie a polyneuropatie. To je častý příznak diabetické polyneuropatie. Příčinou efapse je i pučení, neboli sprouting mezi vlákny (obrázek 4).

Bolestivé chování hraje velmi důležitou úlohu. Podle bolestivého chování posuzujeme bolest u člověka.

Jestliže uvažujeme o patofyziologii bolesti, rozlišujeme 4 komponenty:

1. senzorio-diskriminační
2. afektivně-emocionální
3. vegetativní (autonomní)
4. motorická

U chronické bolesti je senzorio-diskriminační komponenta podobná bolesti akutní. Bolest začíná na periférii, je vedena z nocisenzorů (nociceptorů, nocireceptorů) do míchy pomalu vedoucími slabě myelinizovanými vlákny A δ (717 m/s), nebo nemyelinizovanými C vlákny (0,5–3 m/s). V míše se přivádí do zadních rohů míšních do oblastí Rexedových zón. Již tam je určitá algeziotopie. Bolest povrchová a akutní se především vede do povrchových Rexedových zón – substantia gelatinosa Rolandi (I. a II. Rexedova zóna) a nucleus proprius (I., II. a III. Rexedova zóna). Hluboká bolest se vede do hlubších Rexedových zón (vrstvy IV., V., VII., VIII. a X.) (obrázek 2).

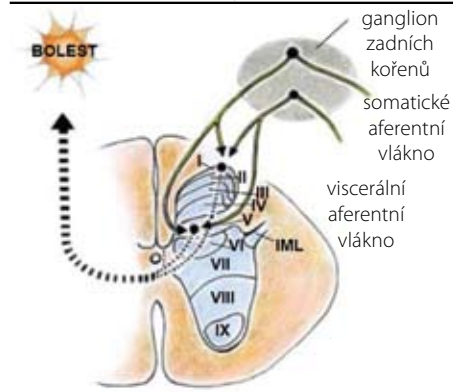
Efaptickému přenosu nemůžeme zabránit, ale musíme bolest tlumit na vyšších etážích v míše a v mozku. V poslední době tlumíme bolest lidokainovými náplastmi, kdy se tlumí vznik akč-

ního potenciálu na periferních nervech. Většina bolestí je smíšených nociceptivních i neuropatických. U neuropatické bolesti je změna uspořádání neuronálních odpovědí. Je to podobné jako u akutních bolestí, kdy elektrická aktivita neuronů v míše i v mozku je chaotická. Při bolestivé stimulaci se uspořádává a nastává její změna. U neuropatické bolesti se vyskytují rovněž kanálopatie, kdy se mění aktivita sodíkových, draslíkových a vápníkových kanálů. Bolest neuropatická je jednou z nejobtížnější léčitelných chronických bolestí.

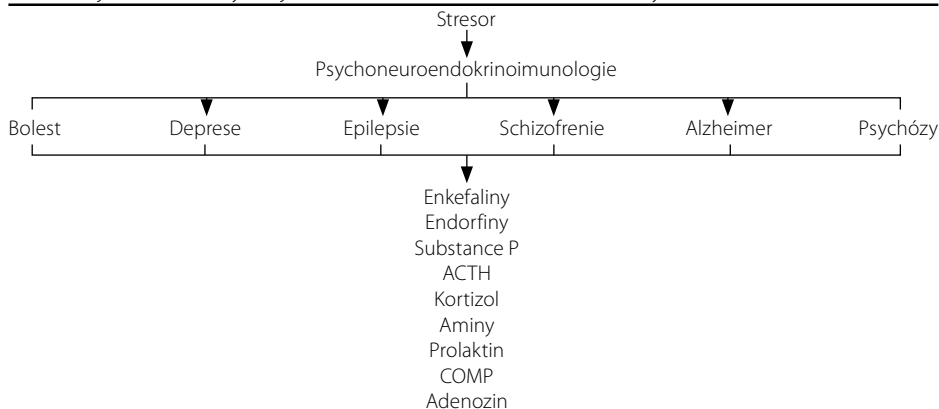
Vznik bolesti na nocisenzorech

O tom, že existují specifické nocisenzory je důkaz ten, že existuje jedno onemocnění, které se nazývá vrozená insenzitivita k bolesti. Člověk při ní má zachovány všechny senzorio-systémy, vše vnímá, ale kromě bolesti. Tu nevnímá. Bolest je tedy senzorio-entita a tímto způsobem je pacient izolovaně poškozený. Vrozená insenzitivita k bolesti je velmi vzácná. Na světě bylo popsáno asi 200 případů. Při tomto onemocnění se zvyšuje množství A δ a C vláken. Bolest se vede rychleji.

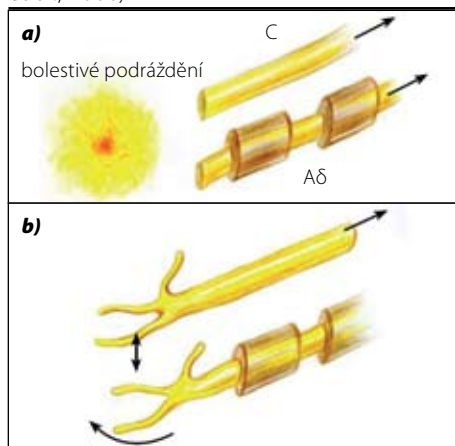
Obrázek 2. Algeziotopie somatických a viscerálních bolestí (dle Rokyta et al., 2006)



Obrázek 3. Působení stresoru na řídicí systémy s následkem vzniku různých onemocnění. U všech jsou změněny stejné biochemické ukazatele (dle Rokyta et al., 2006)



Obrázek 4. Sprouting (pučení) (dle Rokyta et al., 2006)



Je i zvýšené množství nocisenzorů. Můžeme ji léčit podáváním látek, které zvyšují působení endorfinů, enkefalinů a dynorfinu. Jsou to zejména naloxon a naltrexon. Při podání těchto dvou látek se bolest obnoví. Zjistí se to tak, že u dítěte se bolest neobjeví, když si ukousne kousek ja-

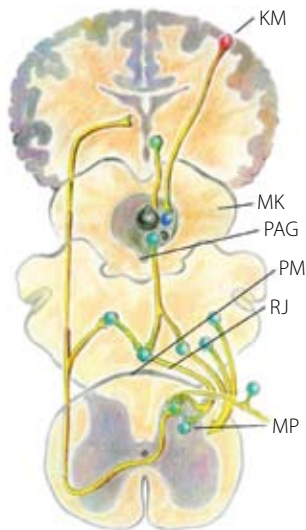
zyku nebo prstíčku. Je nutné překonat období, než si dítě zvykne na to, že to nesmí provádět, protože by si mohlo ublížit. Časté jsou zlomeniny a dítě neví, že má zlomeninu, ale nemůže chodit. Má mechanickou překážku, ale nic ho nebolí. Působením naloxonu a naltrexonu se to zlepšilo. Bohužel tyto látky působí krátkodobě, a proto je obtížné jimi toto onemocnění soustavně léčit.

Endorfiny, enkefaliny a dynorfiny jsou součástí descendentního systému, který tlumí bolest a který začíná v prodloužené míše v oblasti rafeárních jader (nucleus raphe magnus a nucleus raphe dorsalis) a dále v periaqueductální šedi (PAG), která se objevuje v okolí Silviova kanálku (aqueductus Silvii), což je spojnice 3 a 4 komory mozkové (obrázek 5). Bohužel tato vrozená insenzitivita k bolesti je doprovázena často dalšími onemocněními, jako jsou epilepsie nebo částečná mentální retardace.

Bolest chronická je směsicí bolesti nociceptivní a neuropatické.

Při chronické bolesti se uplatňuje velmi často psychosomatická složka. Psychosomatická půso-

Obrázek 5. Hlavní místa tvorby endogenních opioidů v mozku. KM – kůra mozková, MK – mozkový kmen, PAG – periakveduktální šed', PM – prodloužená mícha, RJ – rafeální jádra, MP – mícha páteří (dle Rokyta et al., 2006)



bení si vysvětlujeme tak, že psychický stav člověka a jeho psychologie mohou působit na vznik somatických potíží. Je třeba jasně rozlišit psychosomatickou bolest od psychogenní bolesti. Psychogenní bolest je bolest, která se vyskytuje u psychicky nemocných lidí s psychiatrickými diagnózami, především schizofrenií, bipolární poruchou a depresí. Nezačíná na periférii, ani na nocisenzorech, ani na nervových vláknech, ale je generována v oblasti mozkové kůry a v oblasti limbického systému.

Vraťme se k psychosomatickému onemocnění. To je častý příznak právě chronické bolesti. Dlouhodobý stres může vyvolat psychosomatické onemocnění. Co způsobí stres? Stres způsobí svalový spazmus, ten má za následek změny. Již při malé

změně může nastat bolestivá reakce. Nejčastější onemocnění jsou bolesti zad. Víme, že 82% populace trpí alespoň jednou za život bolestmi zad a asi 40% je psychosomatického původu. Jak to vznikne? Ženy trpí bolestmi zad častěji než muži a mají nižší práh bolesti. Tito lidé mají trvale zvýšený tonus svalstva a tím se jim uvolňují některé stresové hormony a nastávají změny, které mohou způsobit bolest. Při léčbě těchto psychosomatických potíží musíme používat vhodné psychologické metody. Psychotherapie je založená na tom, že se uvolňují endogenní opioidy, které jsem již zmínil (β-endorfin, dynorfin, enkefaliny a endomorfín). To je používání placebo efektu. Placebo efekt je fyziologicky vysvětlitelný jev, při kterém se zmíněné látky uvolňují. Má velký význam a každý lékař by měl placebo efekt používat. Placebo efekt je znám celá staletí. Používají jej nejen lékaři, ale také různí léčitelé a lidé, kteří se snaží ovlivnit nemoci. Placebo efekt má nevýhodu v tom, že je pouze krátkodobý, musí se pořád opakovat. Je založen na důvěře v lékaře, nebo v léčitele a na víře v účinek metod, které se používají. V opačném případě můžeme psychologicky i uškodit, to pak není placebo, nýbrž nocebo (škodlivý vliv našeho psychologického nebo i iatrogenního působení).

Pro bolest platí, že v centrálních částech je určitá algeziotopografie. Akutní bolest se vede do laterálních talamických jader do ventrobazálního komplexu (nucleus VB, který se skládá z nc ventroposterolateralis (VPL) a ventroposteromedialis (VPM)). Odtud se vede do gyrus postcentralis do Brodmanových areí 3, 2, 1.

Chronická bolest a zejména hluboká viscerální bolest se vede jinými drahami: drahou spinoretikulotalamickou přes retikulární formaci do mediálních talamických jader – jader intra-

laminárných – CM – centrum medianum, CL – nucleus centralis lateralis, pF – nucleus parafascicularis. Odtud se vede převážně do limbického systému, do inzuly, na mediální stranu frontálního laloku a také do gyrus cinguli, především do přední cingulární kůry – ACC anterior cingular cortex. Je zajímavé, že do těchto oblastí se vede nejenom bolest, ale projikují se sem i záležitosti, které souvisí se stresem, a to jak pozitivní – radosti, nebo i potíže různého typu. Je to určitý check point stresových situací.

Chronická bolest je doprovázena emočně afektivní složkou. I pro ni existují dráhy. Ty vedou do oblasti nucleus parafascicularis v prodloužené míše a z něj se projikují do dvou mozkových jader – do hypotalamu a amygdaly. Hypotalamus je sídlem řízení našich neuroendokrinních situací a souvisejících projevů, amygdala je sídlem různých fenomenů, jako je např. agrese.

U chronické bolesti může být stresová analgezie. Kromě opioidního systému jsou i další systémy, které mohou ovlivňovat bolest. Je to systém DNIC – diffuse noxious inhibitory control, který začíná v prodloužené míše v předním ventrálním jádře. Aktivace tohoto systému tlumí bolest. Kromě zmíněných opioidů jsou ještě další modulatory bolesti: nociceptin, kanabioidy, oleomid, galanin, GABA, neuropeptid Y, oxytocin, orexin, dopamin, noradrenalin, ghrelin, glutamát, substance P, serotonin, cholecystokinin, neurotensin, melanokortin, kokain a amfetamin regulující transkript (CART – kokain and amphetamin regulated transcript). Všechny tyto látky mají vliv na bolest.

Podle Neradilka (2006), který vychází z konceptuálního modelu bolesti podle Loesera a Fordyce, jsou to čtyři složky, které bychom měli odstraňovat u chronické bolesti:

1. nocicepce
2. bolest jako senzorycký vjem
3. psychickou reakci na bolest – utrpení
4. bolestivé chování

K bolestivému chování patří i únik do bolesti, který u některých lidí může znamenat výrazný zisk.

Z patofyziologických poznatků vyplývá, že u léčby chronické bolesti nemůžeme počítat s tím, že vyléčíme všechny příznaky, ale že se bude jednat o snížení intenzity chronické bolesti a zlepšení kvality života. To platí v medicíně obecně, již netvrdíme, že člověka vyléčíme, ale naopak konstatujeme, že mu jenom pomůžeme.

Je důležité, aby lékař znal patofyziologické principy a aby věděl, že bolest je nutné odstraňovat a také odstraňovat utrpení.

Důležité jsou i ostatní psychologické komponenty. Pojednali jsme o placebo efektu, ale vedle víry existuje i naděje, která je důležitá. Významné je naučit se zvládat zátěž, protože v patofyziologii chronické bolesti hraje velkou roli.

*Publikace byla podpořena
Výzkumným záměrem MŠMT 0021620816.*

Literatura

1. Bolest, eds Rokyta R, Kršiak M, Kozák J. Tigis, Praha, 2006: 684.
2. Rokyta R. Patofyziologie bolesti s ohledem na klinické souvislosti in Bolest, eds Rokyta R, Kršiak M, Kozák J, Tigis, Praha, 2006: 77–86.
3. Wall and Melzacks Textbook of pain eds S. B. MacMahon and M. Koltzenburg, 5th Edition, Elsevier, 2006: 1239.

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc., FCMA

*Ústav normální, patologické
a klinické fyziologie, 3. LF UK
Ke Karlovu 4, 120 00 Praha 2
richard.rokyta@lf3.cuni.cz*
