Механізми болю

Descartes 1664

Dr Roman Cregg MB BS FRCA
UCL Centre for Anaesthesia

May 2010 for

МЕДИЦИНА БОЛЮ: СУЧАСНІСТЬ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Вступ: біль

- Неприємне чутливе або емоційне відчуття, що пов'язане з реальним або потенціальним ушкодженням тканин.

- Функції:
- стоп сигнал
- Попередження про небезпеку
- Основа навчання
- Примушує людину відпочити

Виникнення болю

- Гострий
  - Приблизно 30 млн. операцій на рік

- Хронічний
  - За визначенням МАВБ (IASP) – у 10-15% популяції
  - ? у дітей
  - частіше у осіб похилого віку
  - частота: жінки > чоловіки
  - хронічний розлитий біль – у 12% популяції

Медицина болю як окрема спеціальність

- Відкриття хірургічної анестезії було однією з великих революцій сучасної медицини.

- Як в Європі, так і в США проходили широкі дебати щодо етики виконання маніпуляцій на непритомному пацієнті, дискусії про вірогідність того, що ***полегшення болю фактично може сповільнити процес одужання***. (Meldrum 2003).

Медицина болю як окрема спеціальність

- Медицина болю відображає роботу ***спеціально кваліфікованих лікарів***, які забезпечують всебічне ведення хворих з
  - гострим,
  - хронічним та
  - онкологічним болем…

Медицина болю як окрема спеціальність

… використовуючи

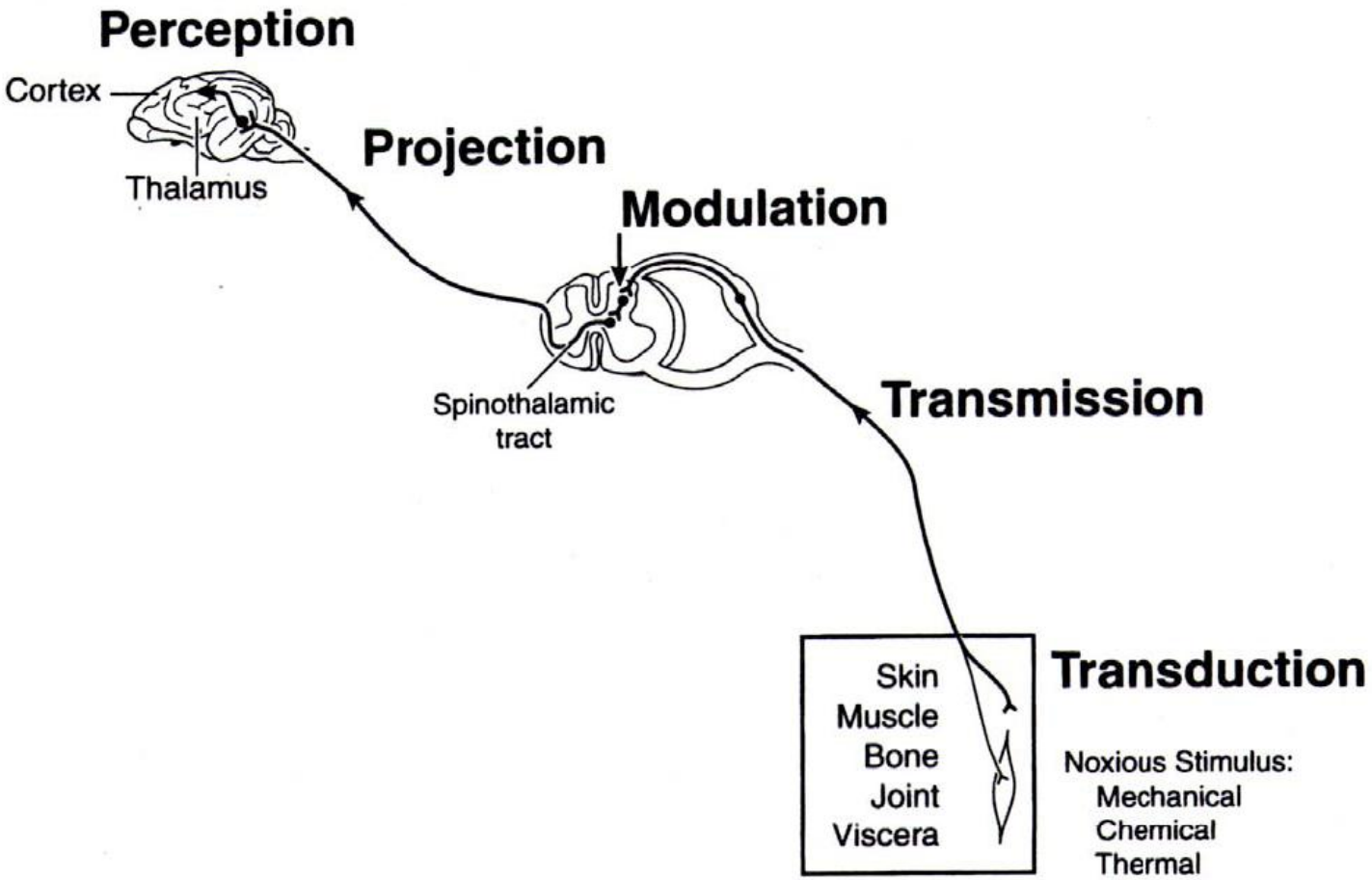
- фізичні,
- фармакологічні,
- інвазивні та
- психологічні методи

у мультидисциплінарних умовах. У цілому комплекс мультидисциплінарного лікування і є менеджментом болю;

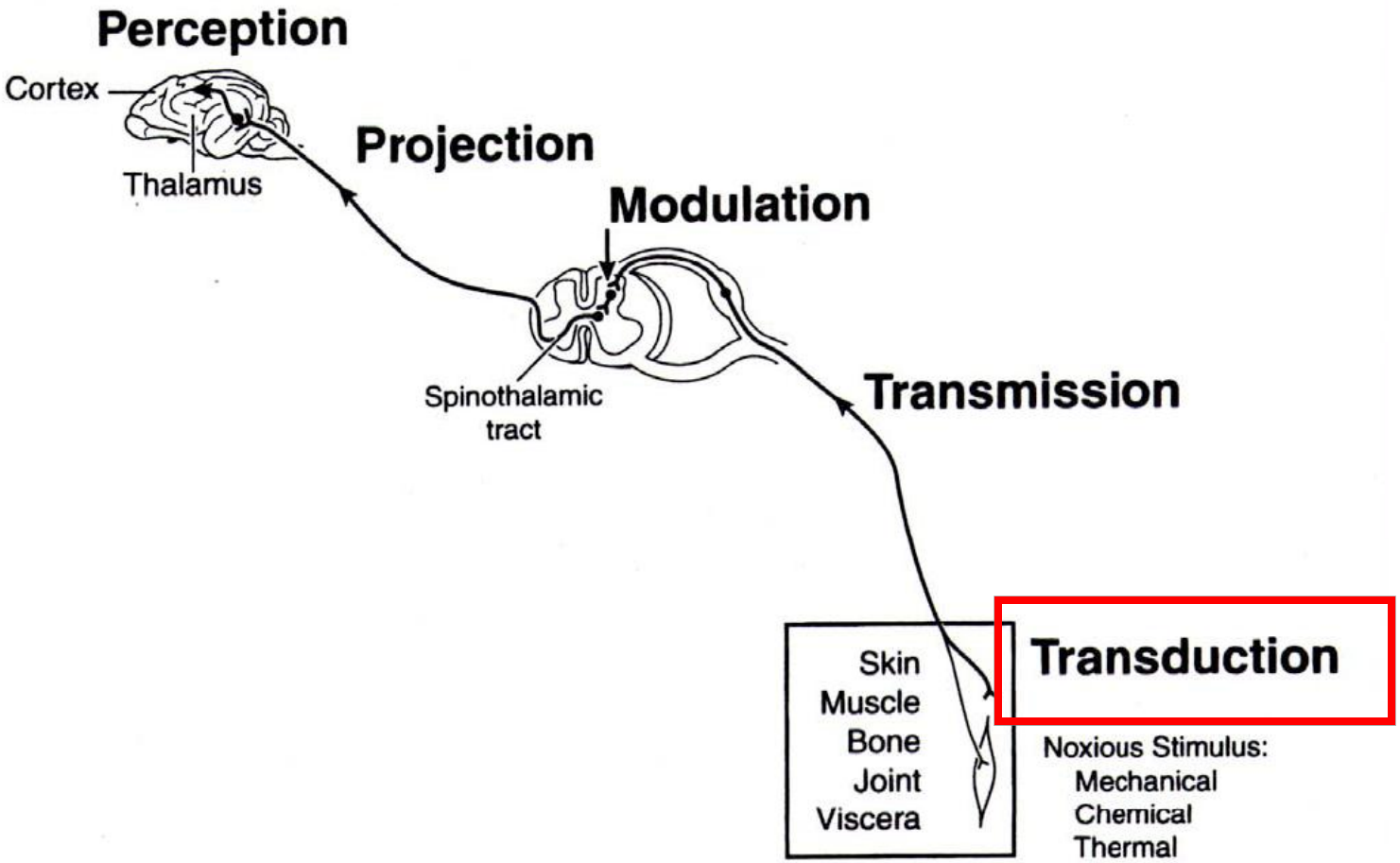
- те, що роблять медичні працівники, є медициною болю.

(Justins 2008)

Механізм болю - огляд

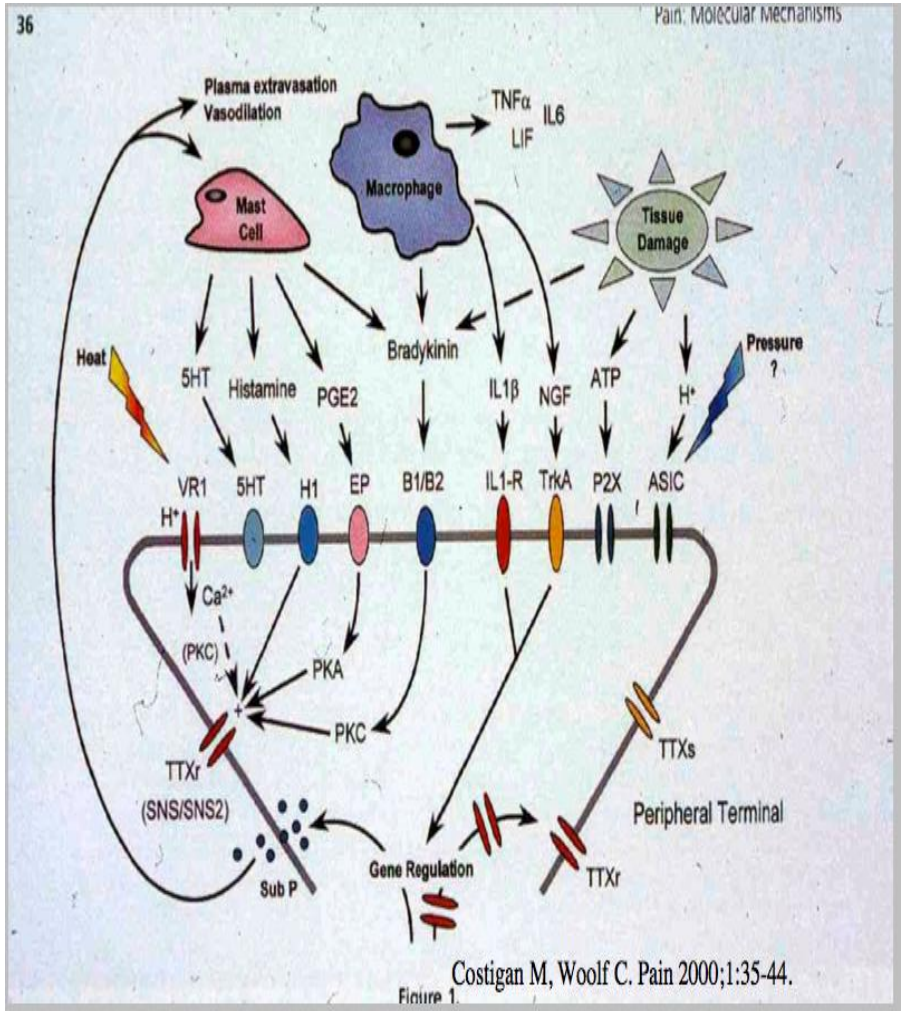


Механізм болю - огляд

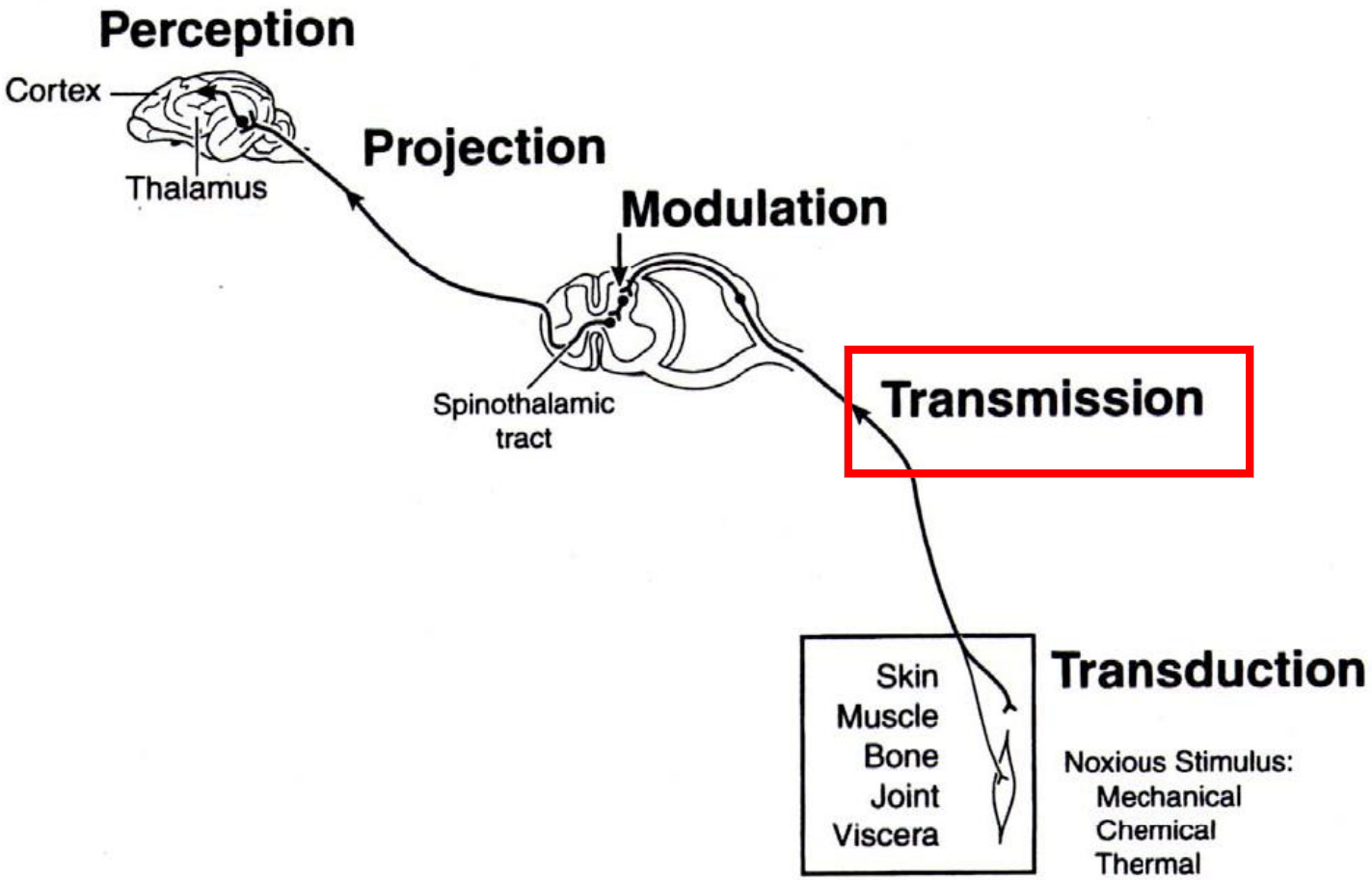


Периферична ноцицепторна активація

- **Ноцицептори –** первинні чутливі нейрони, що приймають участь у сприйнятті больових стимулів.
- Можуть збуджуватися великою кількістю больових стимулів (тепло, тиск, подразнюючі хімічні речовини, ушкодження тканини).
- Нервові закінчення ноцицепторів не локалізовані у спеціальній анатомічній структурі
- Тіла нейронів знаходяться поза спинним мозком у **вузлах задніх корінців** чи трийчастому вузлі

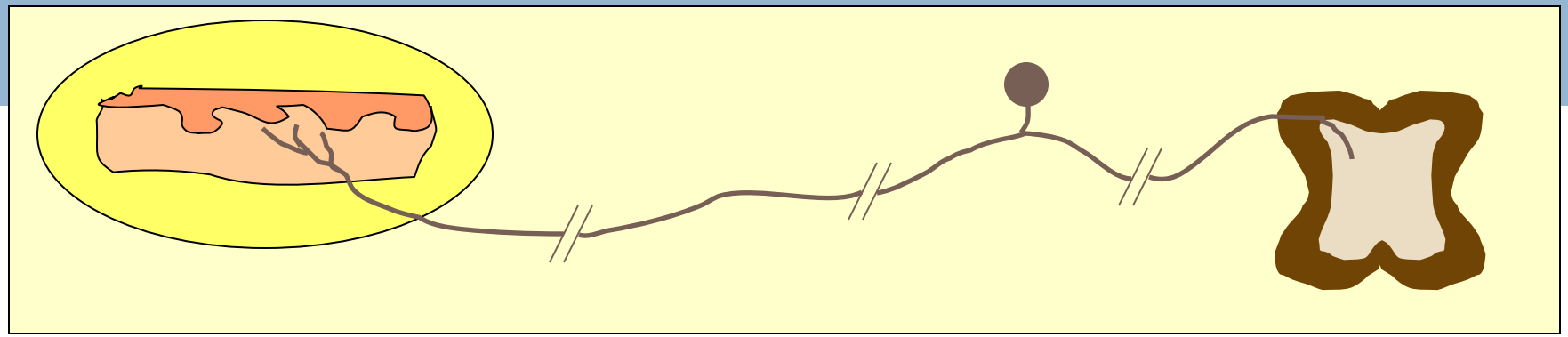


Механізм болю – огляд

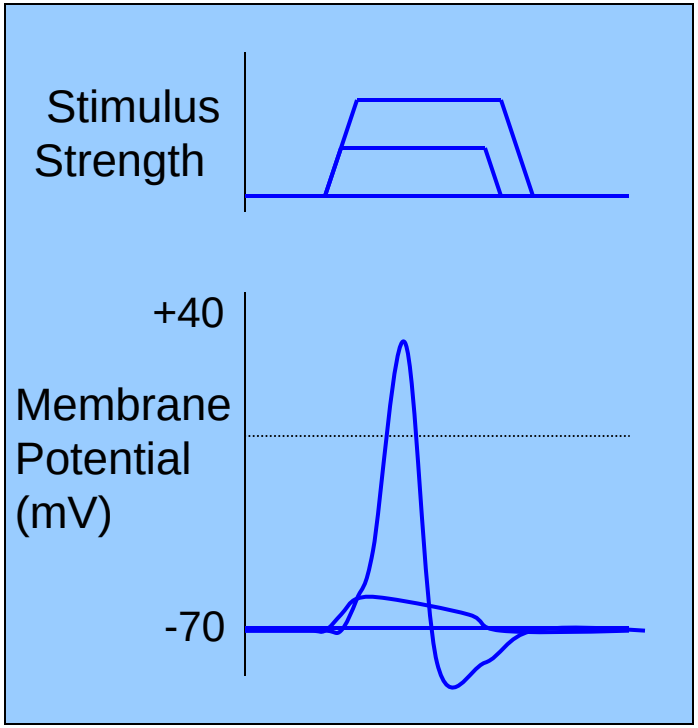


Erlanger-Gasser Classification	Diameter	Myelin	Conduction velocity	Target spinal cord neurons / Lamina location	Associated normal sensory receptors functions	Pathological sensation
Aα	large	Yes	fast		Proprioception (vibration,pressure)	
Aα		Yes	fast			
Aβ		Yes	medium	LT, WDR / III-VI	All cutaneous mechanoreceptors (light touch)	Mechanical allodynia
Aδ (Type 1 and 2)	medium	Thin	medium	WDR / I-II, V	Free nerve endings of touch and pressure, cold thermoreceptors (fast injury response)	Allodynia
C	small	No	slow	NS / I-II, V	Innocuous temperature, itch, Nociception (mechanical, thermal, chemical) – slow injury response	Hyperalgesia

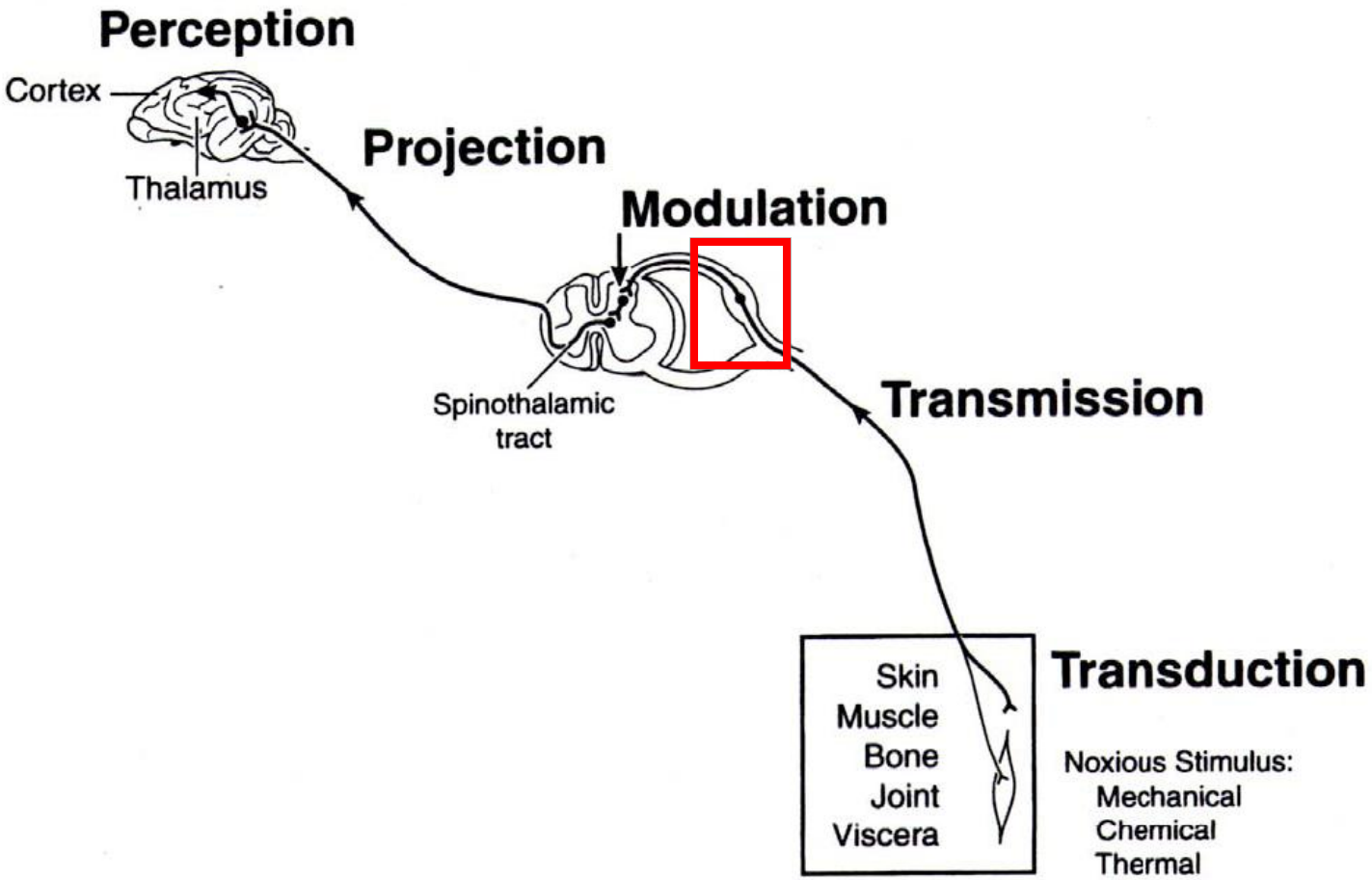
Action potential propagation – when does mechano sensation become painful?



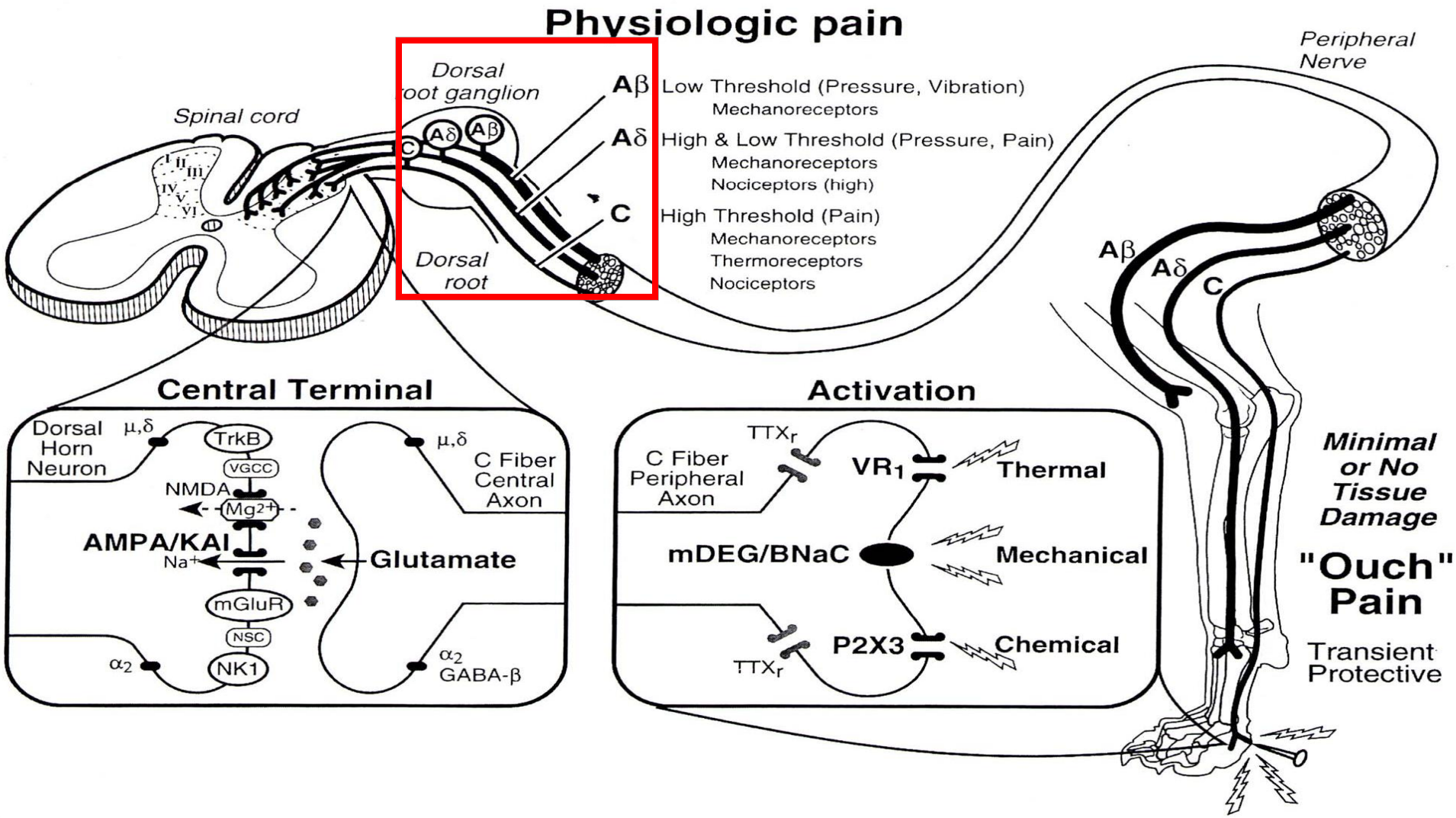
Aβ	Low Threshold Mechanoreceptor
Aδ	High Threshold Mechanoreceptor Heat
C	Pressure Heat/Cold Chemical



Механізм болю – огляд



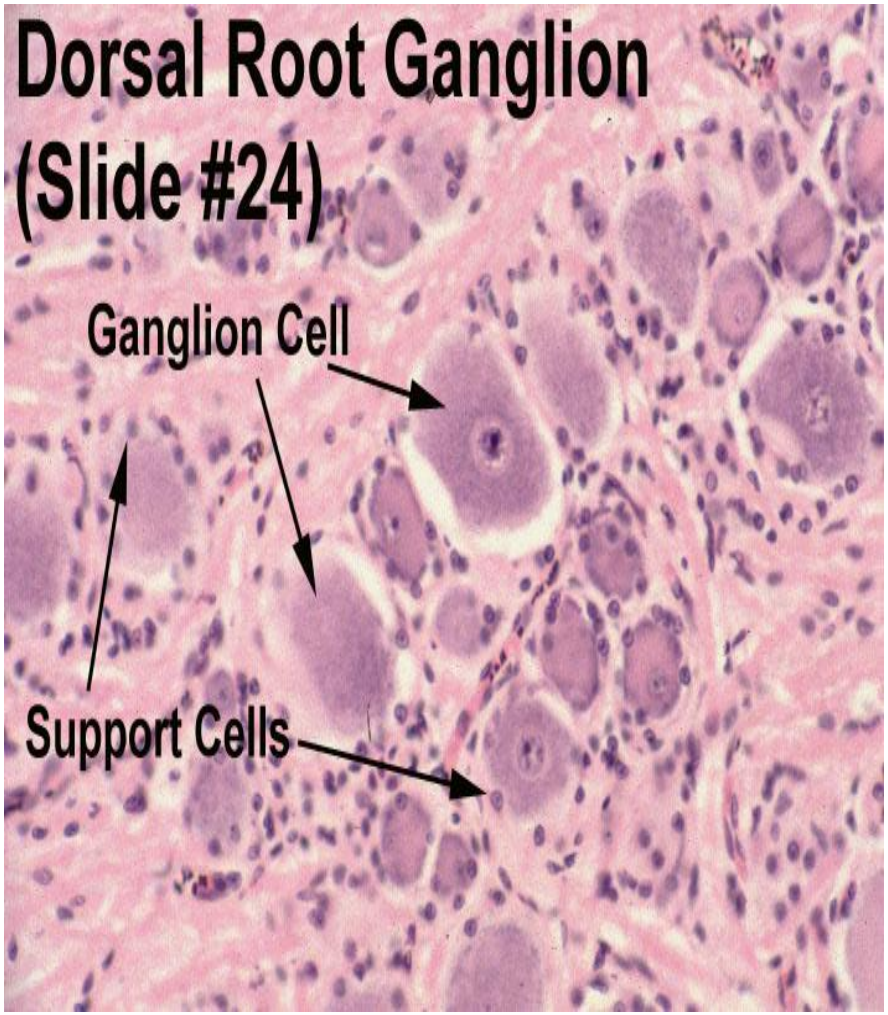
Вузли задніх корінців (DRGs)



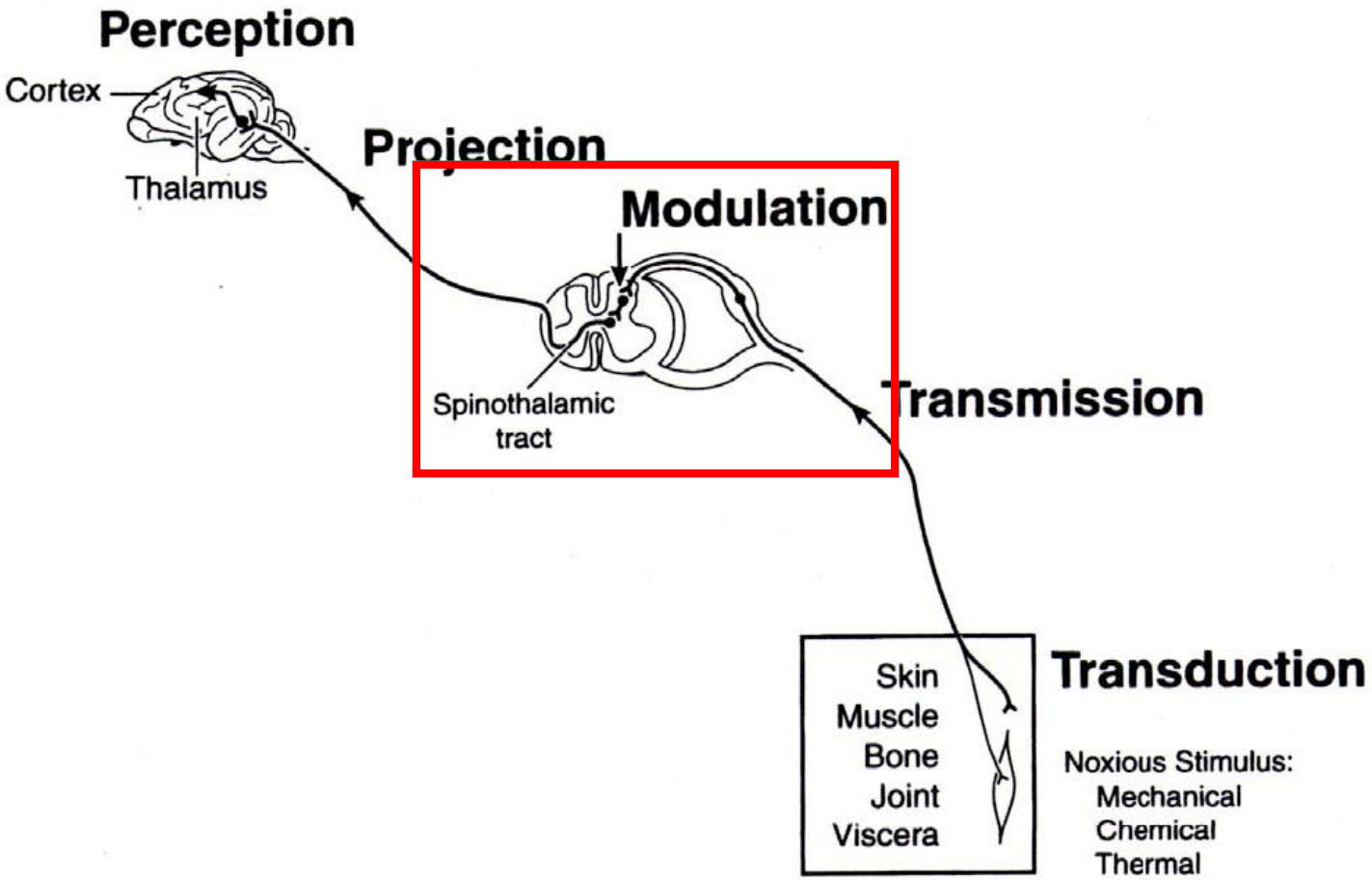
Вузол задніх корінців

- Це парна структура, що локалізована у задньому корінці хребця
- складається з тіл нейронів та аферентних волокон (аксонів) спинальних нервів.
- великий діаметр клітин у вузлі заднього корінця мають мієлінізовані аксони, що в основному відповідають на низькопорогові стимули.
- навпаки, DRG-клітини малого діаметру мають немієлінізовані аксони та є первинними ноцицепторами та терморецепторами

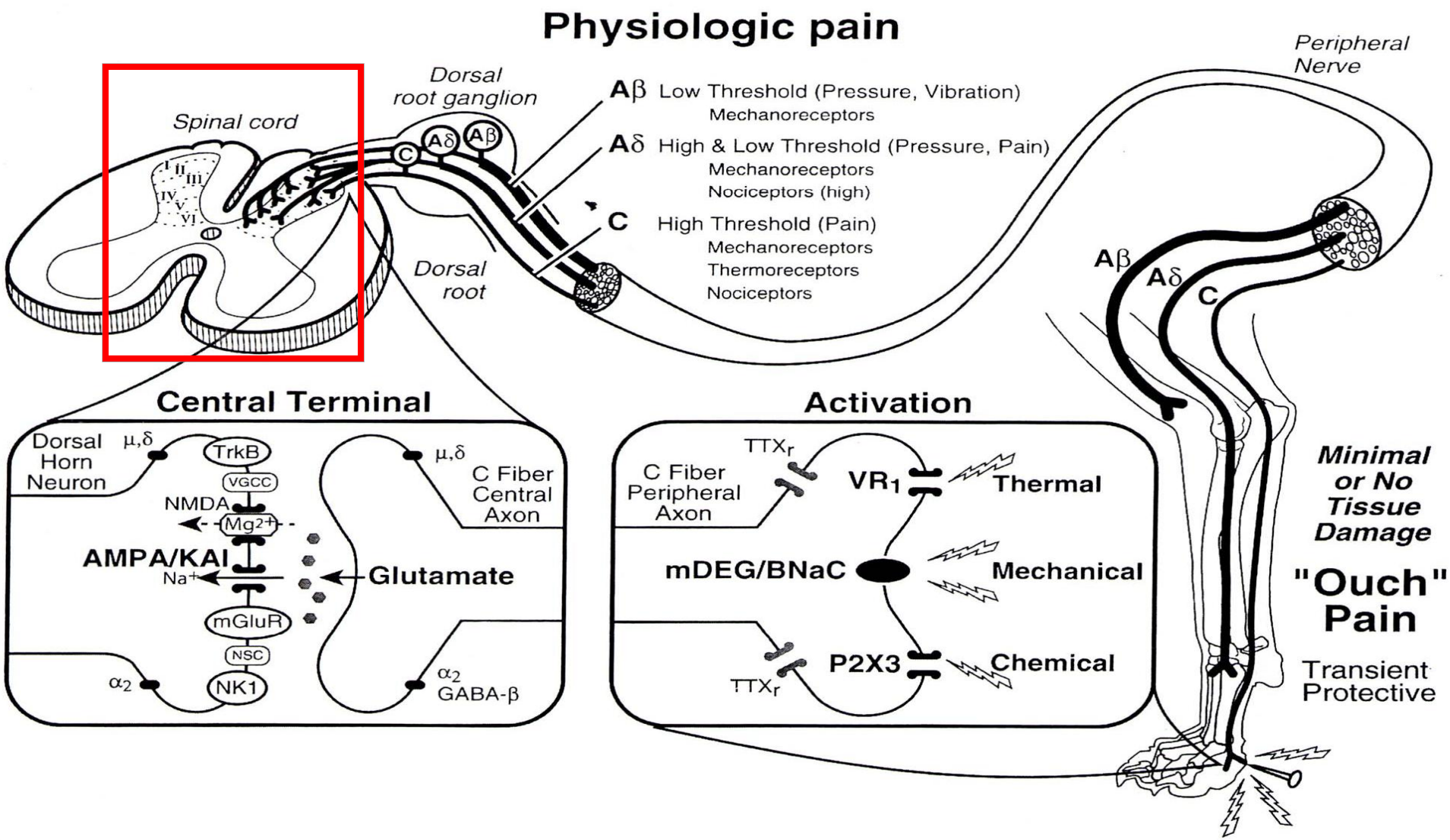
(Bennett, Michael et al. 1998)



Механізм болю – огляд



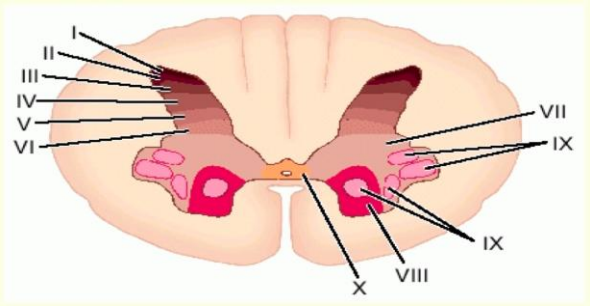
Спинний мозок

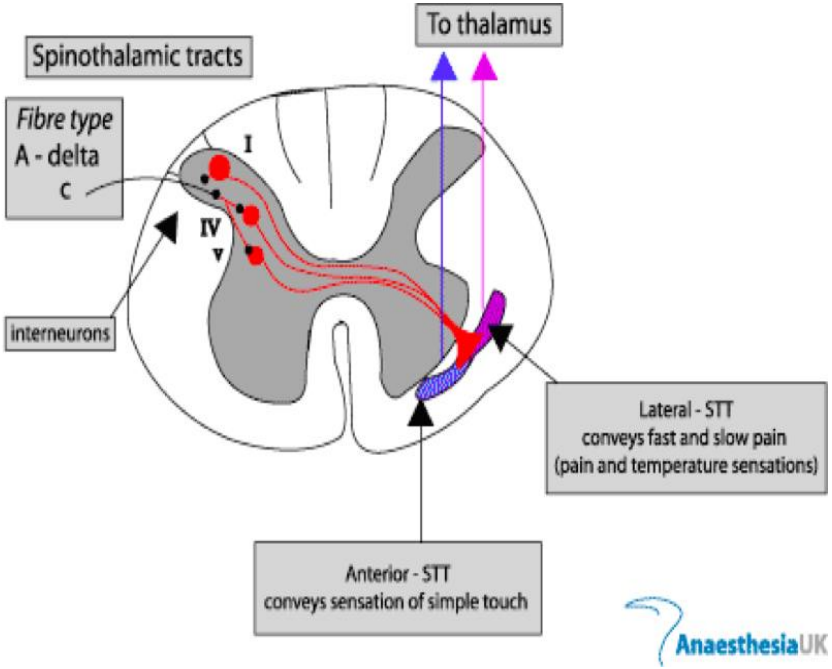


Спинний мозок

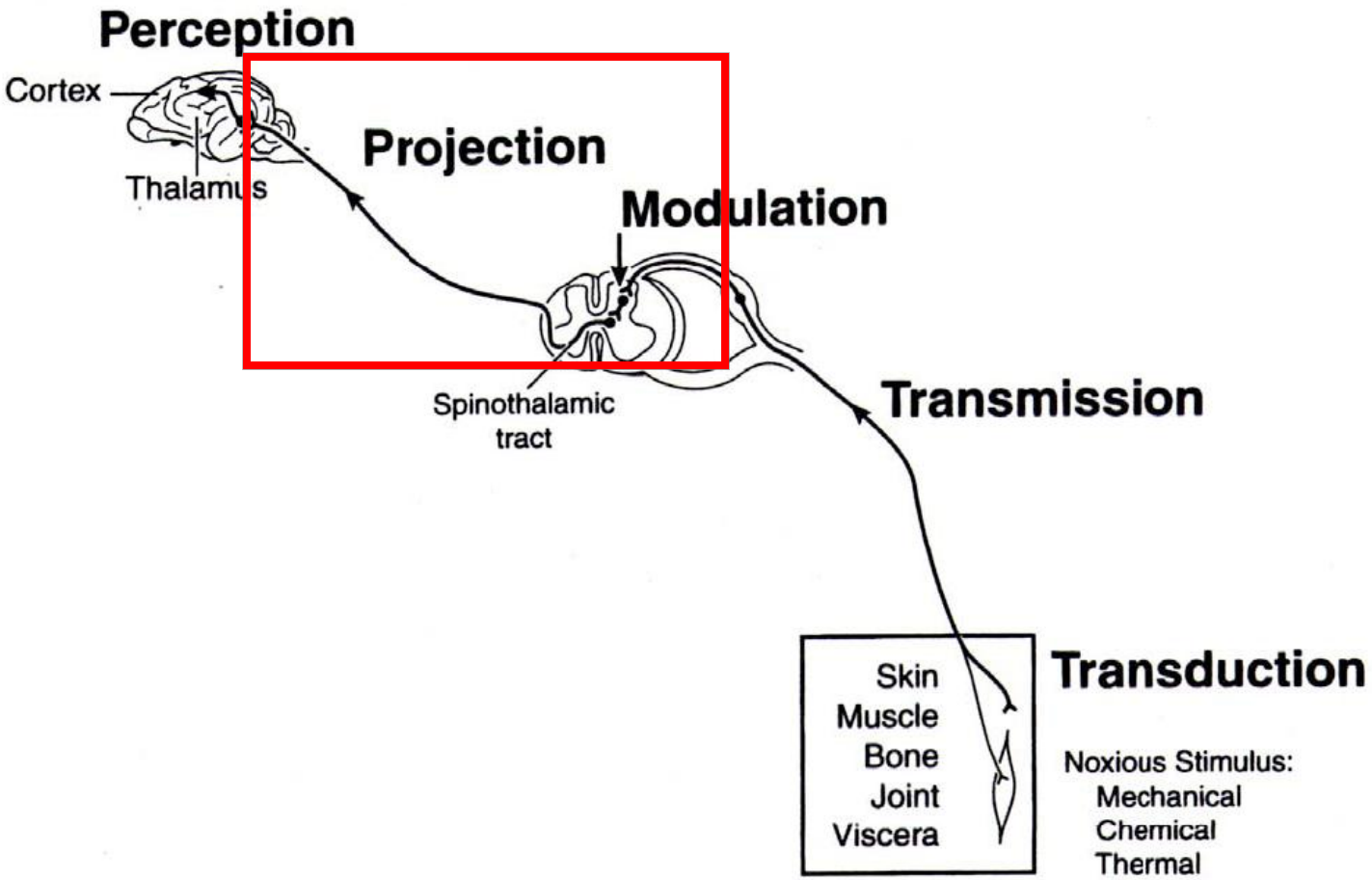
- **Волокна А-дельта** входять у шар I (та V) та мають тут синапс з нейронами другого порядку. Ці нейрони переносять сигнал в таламус та є частиною спиноталамічного тракту (СТТ).

- **Волокна С** входять у спинний мозок та переключаються на інтернейрони в шарі I та шарі II. Аксони клітин СТТ перехрещують спинний мозок та утворюють СТТ. “Повільний” біль також передається через спиноретикулярний тракт.





Механізм болю – огляд

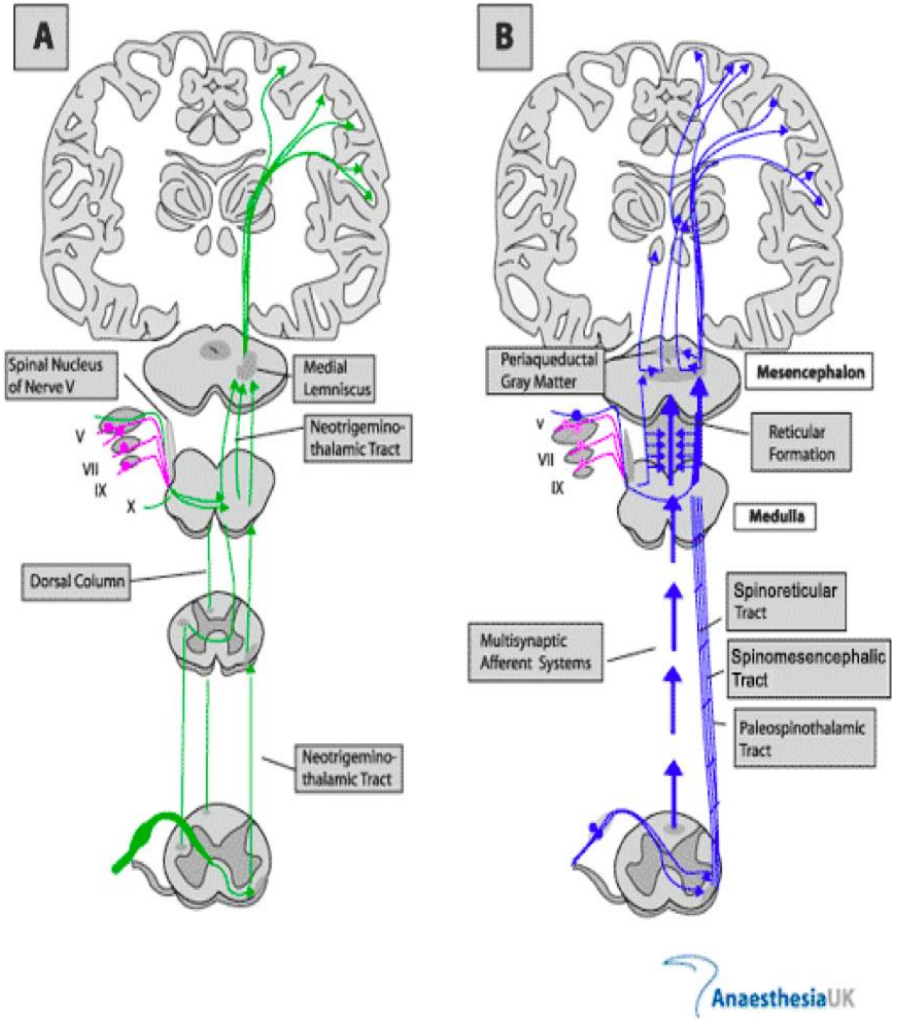


Спиноталамічний тракт (СТТ)

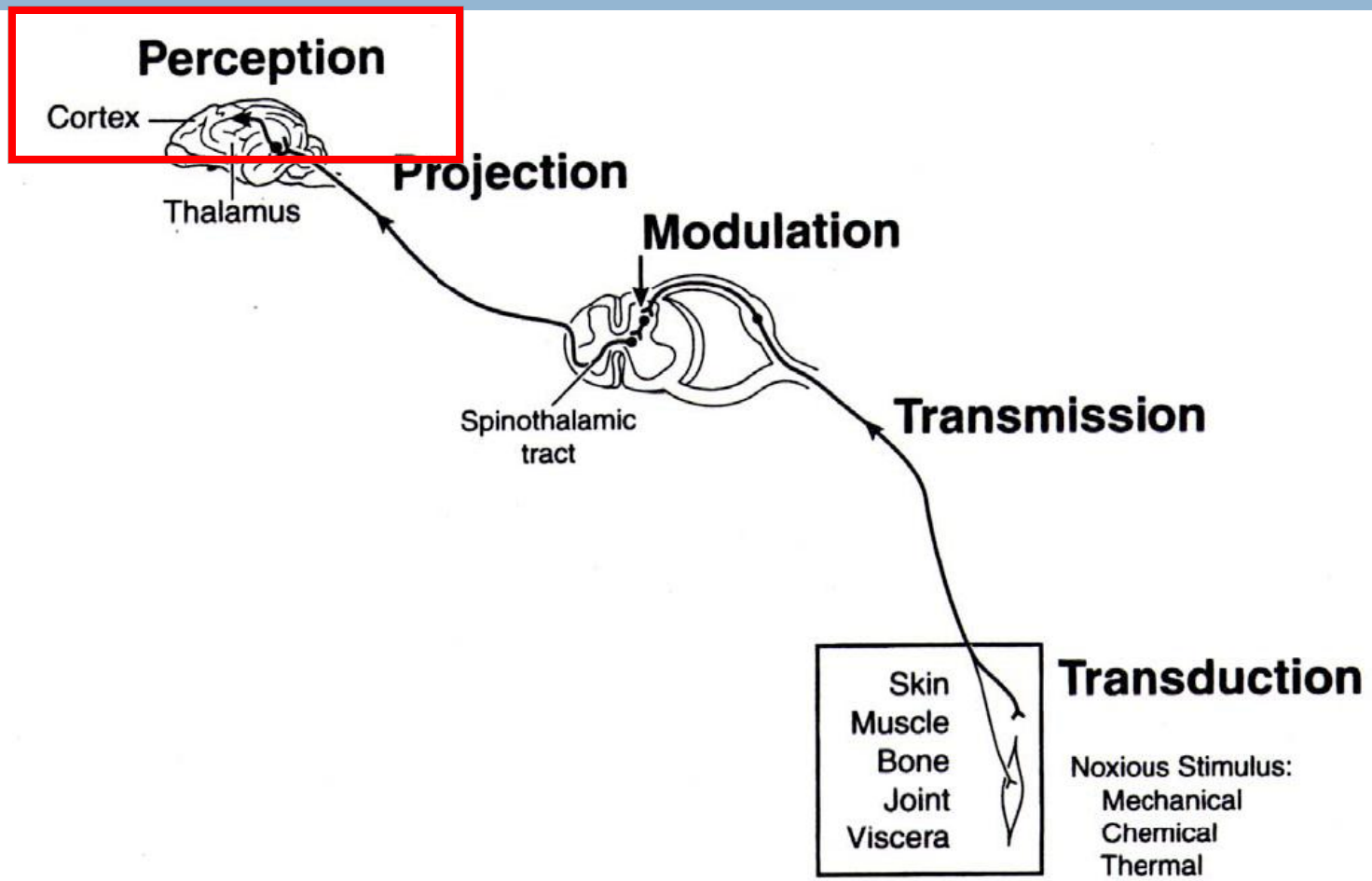
- СТТ може бути поділений на:
  - латеральний
  - передній.

- Біль та температура передається в основному через латеральний СТТ. Останній в свою чергу передає як швидкі больові сигнали, так і повільні.

- СТТ піднімається до продовгуватого та ствола мозку, де знаходиться у відповідному боці протягом всього шляху. Саме тут у стволі мозку різні модальності розділяються на термінальні у таламічних та стволових ядрах.



Механізм болю – огляд



STT axons conducting	Originating from (spinal cord)	Tract	Thalamic nuclei	Sub-cortical targets	Cortical location	Modalities mediated
Fast pain	Lamina I & IV, V	Lateral-STT	Ventroposterolateral nucleus	None	Parietal lobe (SI cortex)	Light touch and pain, Discriminative pain (quality intensity, location)
Slow pain	Lamina I, IV,V, (and VII, VIII)	Lateral-STT and Spinoreticular tract (SRT)	Intra-laminar nuclei (Other midline nuclei)	Hypothalamus Limbic system Autonomic centres	Cingulate gyrus	Affective-arousal components of pain

- У стволі мозку різні модальності розділяються на терміналі таламічних та стволових ядер.

- Відчуття легкого дотику та ноцицепція у цьому місці розділяється у межах таламуса: клітини РО сприймають імпульси як від низько- , так і від високопорогових аферентів. Ці клітини пов'язані з вищими центрами – свідомого сприйняття болю.

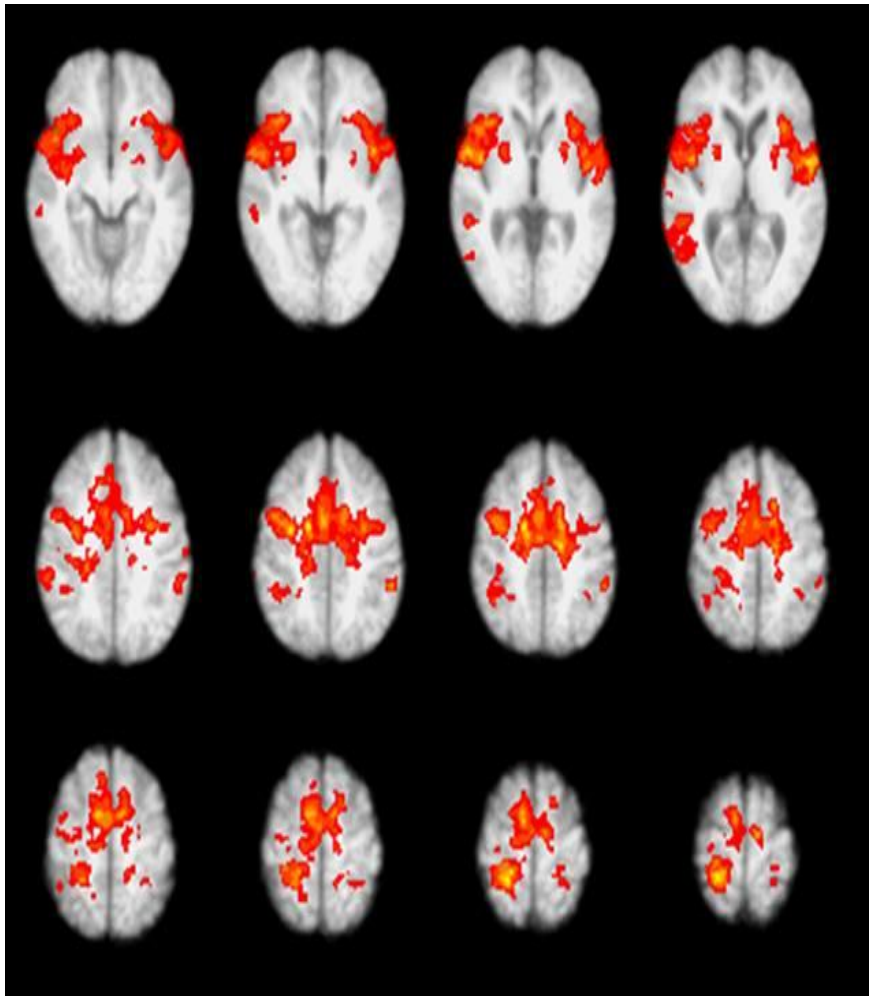
- Повільні больові С волокна аксонів іннервують **ретикулярну формацію** у стовбурі мозку. Ці аксони формують принаймні больовий шлях переднього мозку, пов'язаний з *афективною якістю (неприємне відчуття та страх перед майбутнім ушкодженням) болю,*

- відрізняються від *диференційованої якості* (тип та природа пошкодження). Проекція на ретикулярну формацію може лежати в основі збуджуючих ефектів больових стимулів.

Вищі центри

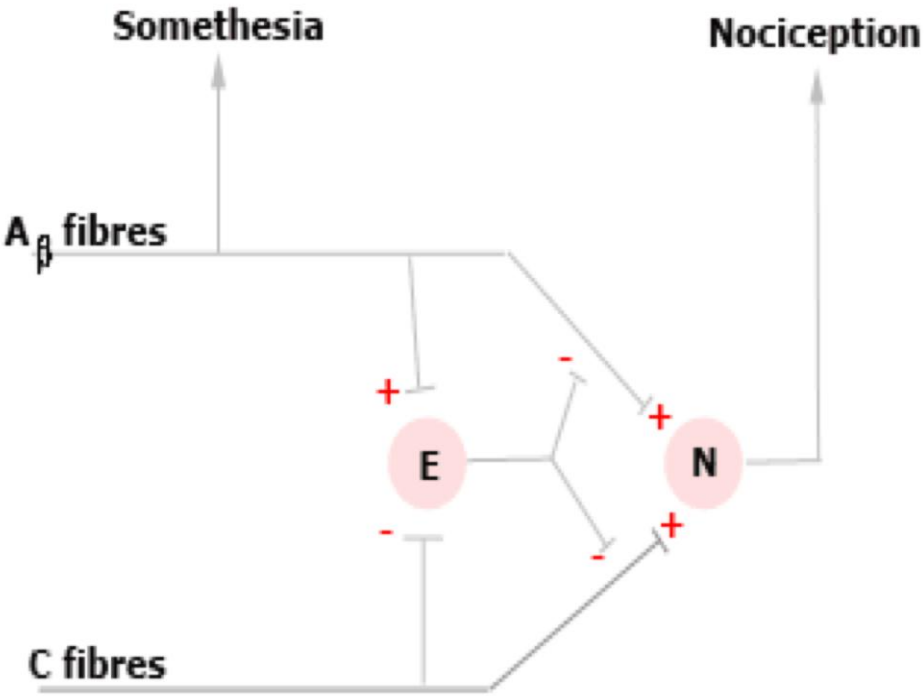
- Потрібне вивчення суб'єктивного досвіду суб'єктивного болю та його модуляцій. Це у свою чергу потребує дослідження моделей людей, що відображають ключові компоненти внутрішньої чутливості та болю, використовуючи неінвазивні візуальні методи, такі як візуальний функціональний магнітний резонанс (FMRI) та/або електроенцефалографія (EEG).

- Irene Tracey (Oxford)



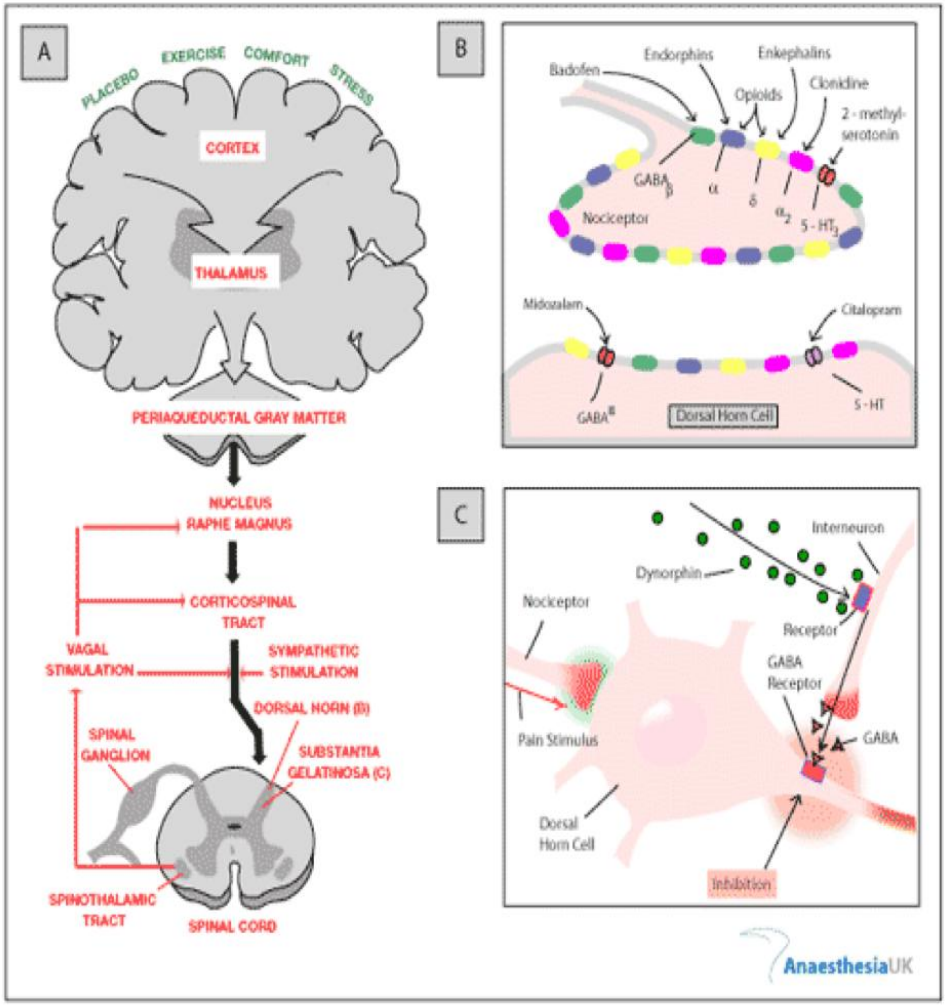
Теорія вхідних воріт

- Розроблена Patrick Wall та Ronald Melzack у 1965 році.
- Біль – це **функція балансу** між потраплянням інформації у спинний мозок *по великих та маленьких нервових волокнах*.
- Передача інформації від первинних аферентів до вторинних нейронів у ЦНС є об'єктом для “пропускання” чи **модуляції**.
- Анатомічно цей процес локалізований у **substantia gelatinosa** спинного мозку.



Антиноцицептивні механізми

- Активуються, коли больові сигнали СТТ досягають стовбуру мозку та таламуса.
- Механізм за своїм походженням є нейрохімічним та опосередкований вивільненням ендорфінів та енкефалінів, переважно у 2 основних зонах:
  - Навколоводопровідна сіра речовина мозку
  - Ядро великого шва
- Опіоїди симулюють ефект цих хімічних речовин та є головним напрямом сучасного менеджменту хронічного болю.



Насамкінець …

Молекулярні погляди на систему болю

Трансдукція

Тепло
TRPV1
TRPV2
TRPV3
TRPV4
P2X3

Холод
TRPM8
TRPA1

Медіатори пошкодження
P2X3 P2Y
Брадикінін B1/2
5-HT3 and other 5HT

Механочутливість
TRPV4
TRPC/V/P?

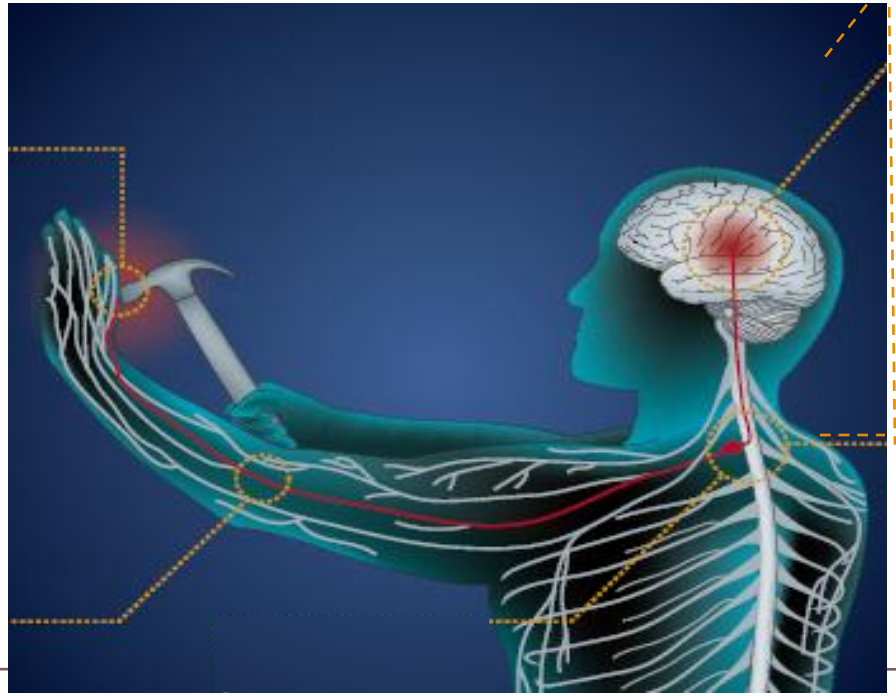
Медіатори запалення та мішені
Простагландини, NGF, IL-1, TNF та ін.
Ліганди та електрично-ворітні канали, наприклад, TRPV1,Nav1.9, Nav1.7, Nav1.8

Передача

Nav1.7, Nav1.8
Nav1.1, Nav1.2,
Nav1.6 (Nav1.3)
Threshold - Nav1.9

Модуляція
Глутамат АТФ
Нейропептиди BDNF
Inhibitory controls
MOR CB1/2 GABA

Мікрогліальна активація
ATP via P2X4,P2X7
CCL2, BDNF, Fractalkine



Щиро дякую!

r.cregg@ucl.ac.uk