



### • 3. TÁJÉKOZTATÓ KIADVÁNY

## Az Akut Posztoperatív Fájdalom Kórélettana

Több évtizedes kutatás alapján kijelenthető, hogy a műtét utáni akut fájdalomnak önálló kórélettani háttere van, melyben mind a perifériás és centrális szenzitizáció, mind pedig humorális faktorok hozzájárulnak a nyugalmi és mozgás közbeni fájdalom kialakulásához. Mindez gátolja a normál funkciót és gyakran megkésett felépülést eredményez [1,5,15].

#### **Nociceptor-aktiváció, szenzitizáció és hiperalgézia:**

A műtéti szövetkárosodás nociceptor-aktivációhoz és szenzitizációhoz vezet. Ennek eredményeképpen a betegnél tartósan fennálló nyugalmi fájdalom és a sérülés helyét érő stimulusokra adott kórosan megnövekedett válaszreakció (primér hiperalgézia) alakul ki [2,14].

- A különböző sebészi beavatkozások (beleértve az akut égési sérülések ellátásában alkalmazott debridement-t) különböző szerveket, illetve bennük és környezetükben specifikus szöveteket érintenek, melyek a nociceptor-szenzitizáció számos különböző mintázatát képesek létrehozni, valamint különböző minőségű, lokalizációjú és intenzitású posztoperatív fájdalmat eredményeznek.
- A műtét alatt és után lokálisan és szisztémásan felszabaduló, és a nociceptor-szenzitizáció kialakulásához hozzájáruló mediátorok közé tartoznak például prosztaglandinok, interleukinek, citokinek és neurotrofinok (pl. idegnövekedési faktor (NGF; nerve growth factor), a gliális eredetű neurotrofikus faktor (GDNF; glial-derived neurotrophic factor), a neurotrofin (NT)-3, az NT-5, és az agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF; brain-derived neurotrophic factor) [4,19].
- A csökkent szöveti pH és oxigénnyomás továbbá a megnövekedett laktátkoncentráció számos napon keresztül kimutatható a műtéti területen. Ezek a reakciók hozzájárulhatnak a perifériás szenzitizációhoz (pl. az izom C típusú idegrostjai révén) és a spontán fájdalomviselkedéshez egy

műtési metszést követően. A savérzékelő ioncsatornák (pl. ASIC3) feltehetőleg szerepet játszanak ezeknek az ischaemia-szerű jeleknek az átvitelében [1,12,23].

- A perifériás neutrofil granulociták (NG-k) hozzájárulnak a perifériás szenzitizáció és a műtési metszés utáni fájdalom kialakulásához [3,18]. Az endogén CD14+ monocita válaszok (pl. a Toll-szerű receptor 4 (TLR4; Toll-like receptor 4) jelátviteli útvonalon keresztül) összefüggést mutatnak a műtét utáni fájdalom fennállásának időtartamában észlelt különbségekkel [7].
- A műtét kapcsán idegek sérülhetnek meg, melyek így spontán tüzelésbe kezdhetnek. A sérült idegekben kialakuló spontán akciós potenciálok felelhetnek a neuropathiás fájdalom kvalitatív jegyeiért, ami már a korai posztoperatív szakaszban is jelen lehet, s átmehet krónikus neuropathiás fájdalomba is [13].

### Centrális szenzitizáció az akut posztoperatív fájdalomban:

- A fájdalmas bejövő jel a műtét alatt és után felerősítheti a központi idegrendszeri nociceptív neuronok reakcióit (centrális szenzitizáció), ezáltal emelve a fájdalom intenzitását [21].
- A centrális szenzitizáció nagysága számos tényezőtől függ, beleértve a műtési terület elhelyezkedését és a sérülés kiterjedését.
- Az  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazolpropionsav (AMPA) receptorok által közvetített spinális szenzitizáció hozzájárul a fájdalom és a hiperalgézia kialakulásához műtési metszést követően [24].
  - Az AMPA receptor GluR1 alegységének foszforilációja a szerin-831 pozícióban a protein kináz C gamma (PKC $\gamma$ ) által (de nem a többi konvencionális PKC izoforma (PKC $\alpha$ ,  $\beta$ I and  $\beta$ II) által) serkenti a Ca<sup>2+</sup>-áteresztő AMPA receptorok neuronális plazmamembránba történő kikerülését (trafficking) [22].
  - A GluR1 expressziója megnő a gerincvelőben a sebészi metszéssel azonos oldalon a stargazin (egy transzmembrán AMPA receptor szabályzó fehérje) működése révén [10].
- A sebészi metszés utáni centrális szenzitizáció kialakulásában érintett további molekulák többek között pl. a foszforilált extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK)-1, -2, a BDNF, a tumor nekrosis faktor alfa (TNF $\alpha$ ), az indukálható nitrogén oxid szintetáz (iNOS), a mitogén-aktivált protein kináz foszfatáz 3 (MKP3), a monoamin-oxidáz-B (MAO-B), TLR4 receptor és a ciklooxygenáz-2 (COX-2).
- A gerincvelői gátló mechanizmusok megelőzhetik a műtét utáni centrális szenzitizáció kialakulását, több mechanizmus között például a gerincvelői  $\alpha$ -adrenoreceptorok, a  $\gamma$ -aminovajsav (GABA) receptorok vagy a glutamát transzporterek fokozása révén [11,16,17].
- Az opioidok komplex módon modulálják a centrális szenzitizációt. Néhány *in vitro* tanulmány arra utal, hogy az opioidok gátolhatják a nociceptív fájdalomútvonalak szenzitizációját [6,20]. Klinikai vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy az opioidok tulajdonképpen felerősítik a fájdalomátvitelt [9]; az egyik mechanizmus lehet például a gerincvelői NMDA receptorok ketaminérzékeny foszforilációja (az NR2B alegység tirozin-1472 pozíciójában) [8].

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011;S33:152.
- [2] Dahl JB, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 635–51.
- [3] Carreira EU, Carregaro V, Teixeira MM, Moriconi A, Aramini A, Verri WA, Ferreira SH, Cunha FQ, Cunha TM. Neutrophils recruited by CXCR1/2 signalling mediate post-incisional pain. *Eur J Pain* 2013;17:654–63.
- [4] Carv [5] Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, De Kock M. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol* 2013;104:1–37.
- [6] Drdla-Schutting R, Benrath J, Wunderbaldinger G, Sandkühler J. Erasure of a spinal memory trace of pain by a brief, high-dose opioid administration. *Science* 2012;335:235–8.
- [7] Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific immune states before surgery are strong correlates of surgical recovery. *Anesthesiology* 2015;123:1241–55.
- [8] Gu X, Wu X, Liu Y, Cui S, Ma Z. Tyrosine phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: the preventive effect of ketamine. *Mol Pain* 2009;5:76.
- [9] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409–17.
- [10] Guo R, Zhao Y, Zhang M, Wang Y, Shi R, Liu Y, Xu J, Wu A, Yue Y, Wu J, Guan Y, Wang Y. Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain. *Anesthesiology* 2014;121:609–19.
- [11] Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology* 2007;106:557–62.
- [12] Kido K, Gautam M, Benson CJ, Gu H, Brennan TJ. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013;119:1186–97.
- [13] Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153:1478–83.
- [14] Pogatzki EM, Gebhart GF, Brennan TJ. Characterization of A-delta- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol* 2002;87:721–31.
- [15] Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK, Brennan TJ. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2007;21:3–13.
- [16] Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. *Pain*. 2012;153:129–41.
- [17] Reichl S, Segelcke D, Keller V, Jonas R, Boecker A, Wenk M, Evers D, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Activation of glial glutamate transporter via MAPK p38 prevents enhanced and long-lasting non-evoked resting pain after surgical incision in rats. *Neuropharmacology* 2016;105:607–17.
- [18] Sahbaie P, Li X, Shi X, Clark JD. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation. *Anesthesiology*;2012:117:602–12.
- [19] Spofford CM, Brennan TJ. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. *Anesthesiology* 2012;117:161–72.

- [20] Terman GW, Eastman CL, Chavkin C. Mu opiates inhibit long-term potentiation induction in the spinal cord slice. *J Neurophysiol* 2001;85:485–94.
- [21] Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–302.
- [22] Wang Y, Wu J, Guo R, Zhao Y, Zhang M, Chen Z, Wu A, Yue Y. Surgical incision induces phosphorylation of AMPA receptor GluR1 subunits at Serine-831 sites and GluR1 trafficking in spinal cord dorsal horn via a protein kinase C $\gamma$ -dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240:361–70. alho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain* 2008;9:650–7.
- [23] Xu J, Brennan TJ. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:508–14.
- [24] Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM, Brennan TJ. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional pain. *Pain* 2005;114:499–510.

## SZERZŐK

Timothy J. Brennan, MD, PhD  
Samir Gergis professzor és kutatás alelnök  
Az Akut Fájdalomkezelő Szolgálat (Acute Pain Service) megbízott igazgatója  
Aneszteziológiai Osztály (Department of Anesthesia)  
Roy J. és Lucile A. Carver Orvostudományi Kar (Roy J. and Lucile A. Carver School of Medicine)  
Iowai Egyetem (University of Iowa)  
Iowa City, Iowa, Amerikai Egyesült Államok

Esther Pogatzki-Zahn, Prof. Dr. med.  
Aneszteziológiai, Intenzív Terápiás és Fájdalomkezelő Osztály  
Muensteri Egyetemi Kórház  
Albert-Schweitzer-Campus  
Muenster, Németország

## LEKTOROK

Gregory Terman, MD, PhD  
Aneszteziológiai és Fájdalomkezelő Osztály (Department of Anesthesiology and Pain Medicine) és az Idegtudományi Graduális Program (Graduate Program in Neuroscience) professzora  
Washingtoni Egyetem (University of Washington)  
Igazgató, Akut Fájdalomkezelő Szolgálat (Acute Pain Service), Washingtoni Egyetem Egészségügyi Központja (University of Washington Medical Center)  
Seattle, Washington, Amerikai Egyesült Államok

Patrick Tighe, MD, MS  
Az aneszteziológia docense  
Programvezető, Perioperatív Analitikai Csoport (Perioperative Analytics Group)  
Akut és Perioperatív Fájdalomkezelő Fakultás (Acute and Perioperative Pain Medicine Faculty)  
Aneszteziológiai Osztály (Department of Anesthesiology)  
Floridai Egyetem (University of Florida)  
Gainesville, Florida, Amerikai Egyesült Államok



© Copyright 2017. Nemzetközi Fájdalomtársaság (IASP). Minden jog fenntartva.

**Az IASP azzal a céllal hoz össze tudósokat, klinikusokat, egészségügyi ellátókat és törvényhozókat, hogy világszerte előmozdítsa és támogassa a fájdalommal kapcsolatos kutatásokat, és a hatékonyabb fájdalomkezelés érdekében átültesse a megszerzett tudást a klinikai gyakorlatba.**

### A Nemzetközi Fájdalomtársaságról (IASP)<sup>®</sup>

Az IASP a vezető szakmai fórum a fájdalommal kapcsolatos tudomány, orvosi gyakorlat és oktatás tekintetében. [A tagság lehetősége minden olyan szakember számára nyitva áll](#), aki a fájdalom kutatásával, diagnosztikájával vagy kezelésével foglalkozik. Az IASP tagjainak száma meghaladja a 7000 főt, akik 133 ország, 90 nemzeti szervezet és 20 speciális érdekcsoport képviselői.

**A Nemzetközi Műtét Utáni Fájdalomellenes Év keretében az IASP egy Tájékoztató Kiadványokból álló sorozatot adott ki, amely műtét utáni fájdalommal kapcsolatos különböző témakörökkel foglalkozik. A dokumentumok számos különböző nyelvre lettek lefordítva és ingyenesen letölthetők. További információért látogassa meg a [www.iasp-pain.org/globalyear](http://www.iasp-pain.org/globalyear) weboldalt.**

#### FORDÍTOTTA:

Dr. Szalárdy Levente



© Copyright 2017. Nemzetközi Fájdalomtársaság (IASP). Minden jog fenntartva.

**Az IASP azzal a céllal hoz össze tudósokat, klinikusokat, egészségügyi ellátókat és törvényhozókat, hogy világszerte előmozdítsa és támogassa a fájdalommal kapcsolatos kutatásokat, és a hatékonyabb fájdalomkezelés érdekében átültesse a megszerzett tudást a klinikai gyakorlatba.**