



2014-2015
SVETSKA
GODINA
PROTIV
NEUROPATSKOG
BOLA

International Association for the Study of Pain

2014-2015

Mehanizmi neuropatskog bola

Razumevanje neurofizioloških, celularnih i molekularnih mehanizama, koji dovode do neuropatskog bola, važno je za razvoj novih terapijskih strategija. Razvijeno je više prekliničkih modela neuropatskog bola.

- Većina prekliničkih studija koristi model periferne lezije nerva kod glodara. U uobičajene modele spadaju presecanje dve ili tri distalne grane n. ischiadicus-a (engl. *spared nerve injury*); presecanje ili podvezivanje jednog ili više spinalnih nerava (podvezivanje spinalnih nerava); presecanje polovine do dve trećine dijametra n. ischiadicus-a (parcijalno podvezivanje n. ischiadicus-a); konstrikcija n. ischiadicus-a, a od nedavno i n. infraorbitalis-a (hronična konstrikcijnska lezija). Varijacije ovih traumatskih nervnih lezija uključuju modele neuritisa.
- Drugi preklinički modeli, koji možda bolje oponašaju kliničko neuropatsko bolno stanje, uključuju periferne neuropatije izazvane šećernom bolešću, hemoterapijom kancera, antiretroviralnom terapijom, alkoholom i varicela zoster virusom.
- Ređe su prekliničke studije, koje se bave centralnim neuropatskim bolom. Ove studije koriste modele glodara za traumatske ili neurotoksinima izazvane lezije kičmene moždine ili eksperimentalne alergijske encefalomijelitise za modele multiple skleroze.
- Tipičan cilj testiranja je mehanička i termička (toplo ili hladno) hipersenzitivnost stražnje šape i/ili obraza. U novije vreme, istraživači koriste testove kompleksnog ponašanja i izbegavanja ponašanja radi procene uticaja ponašanja na neuropatski bol.
- Povreda perifernog nerva izaziva ekstenzivne molekularne promene u primarnom senzornom neuronu, od periferije do čeljijskog tela u dorzalnom korenu, trigeminalnom ganglionu, kičmenoj moždini i trigeminalnom nukleusu. Koja će od ovih promena dati osnovni doprinos fenotipu neuropatskog bola predmet je intenzivnog istraživanja.
- Centralna senzitivizacija važan je doprinos perzistentnom bolu i alodiniji, koji se javljaju nakon traumatske povrede nerva.
- Širok spektar molekularnih, anatomskih i elektrofizioloških promena u putevima dorzalnog roga kičmene moždine, izazvani povredama nerva i tkiva, doprinose centralnoj senzitivizaciji. Molekululi, koji učestvuju u centralnoj senzitivizaciji su receptori, jonski kanali, sekundarni glasnici, citokini i hemokini. Ovi molekuli potiču od neurona, glia, krvnih medijatora i invazivnih imunih ćelija.
- Mnogi molekuli uključeni u centralnu senzitivizaciju, doprinose takođe procesu dugotrajne potencijacije, za koju se smatra da je supstrat za generisanje memorije i konsolidacije. U ovom pogledu, neuropatsko bolno stanje može biti smatrano kao rezultat neprilagođene memorije na povredu.
- Povezivanje simpatičkih eferentnih i senzornih aferentnih vlakana na različitim mestima, može takođe doprineti razvoju neuropatskog bola. Nakon traumatske povrede perifernog nerva, adrenoreceptorskim posredovanjem, na mestu povrede nerva (neuroma) kao i u ganglijama dorzalnih korenova, izdanci simpatičkih eferentnih vlakana mogu biti primećeni. Ovi aberantni izdanci mogu biti u osnovi patofiziološke aktivacije aferentnih senzornih vlakana i transmisije bola u dorzalnim rogovima.
- Dinamička taktilna alodinija, odnosno stvaranje bola aktivacijom mehanoreceptorskih aferentnih mijelinskih vlakana niskog praga, može nastati kao rezultat centralne senzitivizacije normalno specifičnih-nociceptivnih sistema u dorzalnim rogovima.
- Gubitak descendentne inhibitorne kontrole moždanog stabla ili abnormalna descendenta facilitacija transmisije bola u kičmenoj moždini, može takođe doprineti centralnoj senzitivizaciji i pogoršanju neuropatskog bolnog stanja.
- Gubitak GABA-ergičke inhibicije na nivou dorzalnih rogova kičmene moždine, i verovatno, višim kortikalnim centrima (uključujući i prednji gyrus cingulatum), mogu značajno doprineti neuropatskom bolnom stanju nakon povrede nerva.
- Raspoloživi podaci ukazuju da je smanjenje GABA-ergičke inhibicije, uglavnom, prouzrokovano kompleksnim tokom događaja, koji uključuju ATP-posredovanu aktivaciju mikroglije preko P2X₄ purinergičkih receptora. Aktivisane mikroglije, za uzvrat, sintetišu i oslobađaju *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*, koji deluje na TrkB receptore na neuronima dorzalnih rogova, koji prenose nociceptivne poruke. BDNF-TrkB interakcija menja gradijent hlora u neuronima dorzalnih rogova, što smanjuje ispoljavanje inhibitorne kontrole GABA-ergičkih interneurona. Posledica ovoga je povećanje ekscitabilnosti neurona dorzalnih rogova i omogućavanje da čak i niskopražni *input* pristupi nociceptivnom sistemu i postane supstrat za bol i alodiniju.



-
- Glavno pitanje tiče se prediktivne validnosti bilo kog modela, odnosno, opsega do kojeg se model može upotrebiti u svrhu predikcije korisnosti različitih terapijskih modaliteta u kliničkom radu.
 - Validacija prekliničkih modela je veoma jaka u tome da agensi, koji su klinički efektivni, generalno su efektivni i na životinjskim modelima. U stvari, velika većina efektivnih jedinjenja u kliničkoj praksi su antikonvulzanti i antidepressanti, koji su se pokazali efektivnim i na životinjskim modelima. Neophodno je upravo uspešno prevođenje novih terapeutika, koji su pokazali efikasnost na životinjskim modelima, u kliničku praksu.