

Patomechanizm bólu neuropatycznego

Dla rozwoju nowych strategii leczniczych istotne jest zrozumienie mechanizmów neurofizjologicznych, komórkowych i molekularnych leżących u podłoża bólu neuropatycznego. Opracowano wiele przedklinicznych modeli bólu neuropatycznego.

- W większości badań przedklinicznych stosuje się modele częściowego uszkodzenia nerwu obwodowego u gryzoni. Do popularnych modeli zalicza się przecięcie dwóch z trzech gałęzi obwodowych nerwu kulszowego (*spared nerve injury*), podwiązanie jednego lub więcej nerwów rdzeniowych (*spinal nerve ligation*), przecięcie połowy do 2/3 przekroju nerwu kulszowego (*partial sciatic nerve ligation*); ucisk nerwu kulszowego, a ostatnio także nerwu nadoczodołowego (*chronic constriction injury*). Odmiany tych urazowych uszkodzeń nerwów obejmują modele zapalenie nerwu i rwy kulszowej.
- Inne modele przedkliniczne, które prawdopodobnie lepiej odzwierciedlają kliniczne zespoły bólu neuropatycznego obejmują obwodowe neuropatie indukowane cukrzycą, chemioterapią przeciwnowotworową, lekami antyretrowirusowymi, alkoholem i wirusem ospy wietrznej.
- Mniej powszechne są przedkliniczne modele ośrodkowego bólu neuropatycznego. Badania te prowadzi się na modelach zwierzęcych z urazowym lub indukowanym neurotoksyną uszkodzeniem rdzenia lub doświadczalnym alergicznym zapaleniem mózgu i rdzenia, co odzwierciedla stwardnienie rozsiane.
- Typowe testy obejmują ocenę nadwrażliwości mechanicznej i termicznej (zimno lub ciepło) w obrębie tylnej łapy lub policzka. Ostatnio badacze stosują także testy warunkowanej preferencji lub unikania miejsca, jak również złożone testy behawioralne, jak ukrywanie się (*burrowing*) i unikanie drapieznika w celu oceny wpływu ciągłego lub samoistnego bólu na zachowania w warunkach uszkodzenia nerwu.
- Uszkodzenie nerwu obwodowego indukuje rozległe zmiany molekularne w obrębie pierwotnego neuronu czuciowego od obwodu aż do ciała macierzystego komórki w zwojach grzbietowych, zwoju trójdzielnym, rdzeniu kręgowym i jądrach nerwu trójdzielnego. Prowadzone są intensywne badania, które z tych zmian są kluczowymi czynnikami dla fenotypu bólu neuropatycznego.
- Sensytyzacja ośrodkowa jest ważnym czynnikiem rozwoju przetrwałego bólu i alodynii po urazowym uszkodzeniu nerwu.
- Szeroki zakres zmian molekularnych, anatomicznych i elektrofizjologicznych w sieciach neuronalnych rogów tylnych rdzenia kręgowego jest indukowany przez uszkodzenie nerwu i tkanek, przyczynia się do powstania sensytyzacji ośrodkowej. Do molekuł zaangażowanych w rozwój sensytyzacji ośrodkowej zalicza się receptory, kanały jonowe, wtórne przekaźniki, cytokiny i chemokiny. Czynniki te pochodzą z neuronów, komórek gleju, mediatorów krwiopochodnych oraz napływających komórek układu immunologicznego.
- Wiele z molekuł zaangażowanych w rozwój sensytyzacji ośrodkowej odgrywa także rolę w procesie długoterminowej potencjalizacji, który uważany jest za podstawę generowania i konsolidowania pamięci. W tym aspekcie ból neuropatyczny może być traktowany jako wynik maladaptacyjnego procesu pamięci uszkodzenia.
- Do rozwoju bólu neuropatycznego mogą się także przyczyniać sprzężenia pomiędzy eferentnymi włóknami współczulnymi i aferentnymi włóknami czuciowymi na różnych poziomach układu nerwowego. Sprzęganie zależne od receptorów adrenergicznych może występować na poziomie uszkodzenia nerwu (neuroma) jak również w zwojach grzbietowych, gdzie po urazowym uszkodzeniu nerwu obwodowego zaobserwowano pączkowanie współczulnych włókien eferentnych. To zaburzone pączkowanie może leżeć u podstawy patofizjologicznej aktywacji aferent czuciowych zachodzącej w sieciach neuronalnych rogów tylnych rdzenia kręgowego.
- Dynamiczna alodynia dotykowa, czyli zjawisko generowania bólu przez aktywację mechanoreceptorów o niskim progu pobudliwości mielinowych włókien aferentnych, może wynikać z sensytyzacji ośrodkowej w obrębie specyficznych nocyceptywnych sieci rogów tylnych.
- Do rozwoju ośrodkowej sensytyzacji i nasilenia neuropatycznych dolegliwości bólowych może się przyczyniać brak zstępującej hamującej kontroli z pnia mózgu lub nieprawidłowe zstępujące torowanie w obrębie szlaków nocyceptywnych.
- Brak hamowania GABA-ergicznego na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowego i prawdopodobnie na wyższych korowych piętrach (włącznie z przednim zakrętem obręczy) może się przyczyniać znacząco do rozwoju bólu neuropatycznego po urazowym uszkodzeniu nerwu.



- Dostępne dane wskazują, iż osłabienie hamowania GABA-ergicznego jest w dużej mierze spowodowane złożonymi, następującymi po sobie zjawiskami, które obejmują zależną od ATP aktywację mikrogleju poprzez receptor purynergiczny $P2X_4$. Aktywowane komórki mikrogleju z kolei syntetyzują i uwalniają BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), który działa na receptory TrkB w neuronach rogów tylnych przewodzących bodźce nocyceptywne. Interakcja BDNF-receptor TrkB zmienia gradient chlorkowy w neuronach rogów tylnych, co zmniejsza hamującą kontrolę wywieraną przez interneurony GABA-ergiczne. Efektem tego jest zwiększenie pobudliwości neuronów rogów tylnych, co umożliwia dostęp do obwodów nocyceptywnych nawet bodźcom o niskim nasileniu, co tym samym daje podstawę do zjawiska bólu stałego i alodynii.
- Główna kwestia dotyczy przewidywalnej wiarygodności każdego danego modelu, a mianowicie zakresu, w którym model może być wykorzystywany do przewidywania użyteczności danej metody leczenia w warunkach klinicznych.
- Wsteczna walidacja modeli przedklinicznych jest całkiem dobra w odniesieniu do środków skutecznych klinicznie, które jednocześnie są skuteczne w modelach zwierzęcych. Faktycznie znaczna większość skutecznych klinicznie środków to leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe, których skuteczność potwierdzono w modelach zwierzęcych. To, co jest to bezwzględnie konieczne to udane przeniesienie do warunków klinicznych nowych środków leczniczych, które są skuteczne w modelach zwierzęcych.