

## **Neurofizjologia i patofizjologia stawów: Nerwy, pola receptorowe, sensytyzacja**

**Hans-Georg Schaible, Prof. Dr. med.**

Choroby stawów są istotnymi źródłami ostrego i przewlekłego bólu. Najczęstszymi przyczynami są: choroba zwyrodnieniowa stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, dna moczanowa i inne formy zapalenia stawów, jak również urazy sportowe. Zazwyczaj pacjenci cierpią z powodu bólu w trakcie chodzenia, ale w zaawansowanych stadiach ból może występować także w trakcie spoczynku (Philipps i Clauw 2013; Schaible 2012).

Stawy są unerwione przez grube zmielinizowane włókna A $\beta$  (wyposażone w zakończenia korpuskularne), cienkie zmielinizowane włókna A $\delta$ , niezmielinizowane włókna czuciowe C i włókna współczulne pozazwojowe C. Znaczna większość włókien A $\beta$  i około połowa włókien A $\delta$  jest nienocyceptywna, ponieważ silnie reagują na bodźce nieuszkodzające, takie jak ruchy wykonywane w zakresie pracy. Z kolei pozostałe włókna A $\delta$  i większość włókien C jest nocyceptywna, ponieważ preferencyjnie lub wyłącznie reagują na bodziec uszkodzający w stawie.

Ponadto pewien odsetek włókien czuciowych C stanowią ciche nocyceptory, nie reagujące na żadną stymulację aplikowaną na zdrowy staw. Zakończenia czuciowe włókien nocyceptywnych są zlokalizowane we wszystkich strukturach stawu z wyjątkiem chrząstki, która nie jest unerwiona (Schaible 2013).

W chorobach stawów, takich jak zapalenie stawów, nocyceptory stawu są bardziej wrażliwe na mechaniczną stymulację. Ich próg pobudzenia jest obniżony i obejmuje bodźce nieszkodliwe, a reakcje na bodźce podprogowe są znacznie nasilone. Dodatkowo ciche nocyceptory także stają się wrażliwe na bodźce mechaniczne (Schaible 2013). Proces sensytyzacji jest generowany przez mediatory zapalne, które oddziałują na receptory błonowe w zakończeniach nocyceptywnych, w ten sposób aktywując dalsze przekaźniki, które pobudzają kanały jonowe do przewodzenia bodźca i zwiększają pobudliwość kanałów jonowych bramkowanych napięciem.

Mediatory zapalne, takie jak bradykinina i prostaglandyna E<sub>2</sub> powodują krótkotrwałą sensytyzację o kilkuminutowym opóźnieniu. Prozapalne cytokiny takie jak TNF- $\alpha$ , interleukina-6, i interleukina-17 wywołują powoli rozwijającą się, ale stałą sensytyzację na bodźce mechaniczne (Schaible 2013, 2014). Innym mediatorem dającym efekt długotrwałej hiperalgezji w obrębie stawu jest czynnik wzrostu nerwów NGF (Ashraf et al. 2014). Nocyceptory stawowe także wykazują ekspresję receptorów dla mediatorów, które mają działanie hamujące (np. receptory dla opioidów i somatostatyny) (Schaible 2013).

Nocyceptory stawowe aktywują synaptycznie neurony na poziomie rdzenia kręgowego. Zazwyczaj neurony rdzenia kręgowego stymulowane ze stawu wykazują konwergencję na stymulację ze stawu i przyległych mięśni, a wiele z nich także ze skóry. Ta konwergencja jest podłożem bólu rzutowanego do obszarów poza stawem w czasie działania bodźca uszkodzającego staw (Arendt-Nielsen et al. 2014). Co istotne, zwiększona stymulacja ze stawu związana z obwodową sensytyzacją uruchamia proces sensytyzacji ośrodkowej, w czasie którego odpowiednie neurony rdzenia kręgowego stają się nadpobudliwe. Na tym poziomie neurony wykazują obniżony próg pobudliwości na bodźce mechaniczne aplikowane na staw, silniejsze reakcje na bodźce ponadprogowe i często poszerzenie pól receptorowych (Schaible 2013). W sensytyzację rdzeniową zaangażowane są receptory NMDA i inne, jak również być może komórki gleju (Ogbonna et al. 2013). Sensytyzacja rdzeniowa powoduje poszerzenie obszarów hiperalgezji w kończynie dolnej, typowy objaw u pacjentów z silnym bólem stawów (Arendt-Nielsen et al. 2014).

Wstępujące neurony rdzenia kręgowego stymulowane ze stawów aktywują korową matrycę bólową (ang. *cortical pain matrix*), wzbudzając w ten sposób świadome doznania bólowe (Kulkarni et al. 2009). Dodatkowo aktywują one jądro migdałowate, które bierze udział w procesach strachu (Neugebauer et al. 2004). Wstępujące drogi przewodzenia bólu i przetwarzanie korowe zwiększają aktywność zstępujących dróg hamujących. Zstępujące szlaki hamujące są bardziej aktywne w ostrych stadiach zapalenia stawów, natomiast niektóre jego formy jak DNIC (*diffuse noxious inhibitory control*), są mniej skuteczne w przypadku przewlekłego bólu stawów (Arendt-Nielsen et al. 2014, Kosek and Ordeberg 2000).

Zmniejszenie aktywności zstępujących dróg hamujących wraz z obwodową i ośrodkową sensytyzacją przyczynia się do stanu nadwrażliwości, która występuje u wielu pacjentów z chorobami stawów.

### **Piśmiennictwo**

1. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Association between experimental pain biomarkers and serologic markers in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:3317-26.
2. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1710-8.
3. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following surgical pain relief. *Pain* 2000;88:69–78.
4. Kulkarni B, Bentley DE, Elliott R, Julyan PJ, Boger E, Watson A, Boyle Y, El-Deredy W, Jones AK. Arthritic pain is processed in brain areas concerned with emotions and fear. *Arthritis Rheum* 2007;56:1345–54.
5. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist* 2004;10:221-34.

6. Ogonna AC, Clark AK, Gentry C, Hobbs C, Malcangio M. Pain-like behavior and spinal changes in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis in C57Bl/6 mice. *Eur J Pain* 2013;17:514-26.
7. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2013;65:291-302.
8. Schaible H-G. Joint Pain: Basic Mechanisms. In Wall and Melzack's *Textbook of Pain*, sixth edition, edited by SB McMahon, I Tracey, M Koltzenburg, DC Turk. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, 2013, pp. 609-619.
9. Schaible H-G. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:470.
10. Schaible H-G. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 2012;14:549-56.