



- **OPRACOWANIE NR 3**

Patofizjologia ostrego bólu pooperacyjnego

Wieloletnie badania wykazały, iż ból ostry pooperacyjny ma odrębną patofizjologię, która obejmuje zjawisko sensytyzacji obwodowej i ośrodkowej, jak również czynniki humoralne biorące udział w powstawaniu bólu w spoczynku i podczas ruchu. Może zaburzać funkcjonowanie i często skutkuje opóźnieniem zdrowienia [1,5,15].

Pobudzenie nocyceptorów, sensytyzacja i hiperalgezja:

Chirurgiczne uszkodzenie tkanek prowadzi do aktywacji nocyceptorów i sensytyzacji. Wynikiem tego jest odczucie stałego bólu podczas ruchu i nasilenie odpowiedzi na bodźce w miejscu uszkodzenia (pierwotna hiperalgezja) [2,14].

- Różne procedury chirurgiczne (w tym oczyszczanie tkanek w leczeniu oparzeń) dotyczą różnych organów i specyficznych tkanek w miejscu uszkodzenia oraz w jego sąsiedztwie, w różnorodny sposób sensytyzują nocyceptory i powodują powstawanie różnych wzorców bólu ostrego pooperacyjnego pod względem jego jakości, lokalizacji i nasilenia.
- Mediatorzy uwalnianie miejscowo i systemowo podczas i po zabiegu chirurgicznym, które biorą udział w sensytyzacji nocyceptorów to: prostaglandyny, interleukiny, cytokiny i neurotrofiny (np. czynnik wzrostowy nerwów - *nerve growth factor* NGF, glejowy czynnik neurotroficzny - *glial-derived neurotrophic factor* GDNF, neurotrofina 3 i 5, i mózgowy czynnik neurotroficzny - *brain-derived neurotrophic factor* BDNF) [4,19].
- Obniżone pH tkanek i ciśnienie parcjalne tlenu, oraz zwiększone stężenie mleczanów utrzymuje się w miejscu uszkodzenia przez wiele dni. Te zjawiska mogą przyczyniać się do sensytyzacji obwodowej (np. mięśniowych włókien C) i powstania spontanicznych zachowań bólowych po nacięciu. Ten podobny do niedokrwienia sygnał przetwarzają prawdopodobnie kanały jonowe wrażliwe na kwas (*Acid-sensing ion channels*, np. ASIC3) [1,12,23].
- Obwodowe granulocyty obojętnochłonne biorą udział (neutrophilic granulocytes -NGs) w

sensytyzacji obwodowej i powstawaniu bólu po nacięciu chirurgicznym [3,18]. Endogenna odpowiedź monocytów CD14+ (np. poprzez szlak TLR4) jest związana ze zróżnicowanym w czasie przebiegiem bólu pooperacyjnego [7].

- Podczas operacji mogą zostać uszkodzone nerwy i skutkiem tego mogą wykazywać aktywność spontaniczną. Samoistne potencjały czynnościowe w uszkodzonych nerwach mogą odpowiadać za jakościowe cechy bólu neuropatycznego, który może wystąpić wcześniej w okresie pooperacyjnym i może się przekształcić w przewlekły ból neuropatyczny. [13].

Ośrodkowa sensytyzacja w ostrym bólu pooperacyjnym:

- Napływ dośrodkowych bodźców uszkodzających podczas i po operacji może nasilać odpowiedź neuronów nocyceptywnych w OUN (sensytyzacja ośrodkowa), tym samym zwiększając nasilenie bólu [21].
- Nasilenie sensytyzacji ośrodkowej zależy od wielu czynników, w tym od miejsca operowanego i rozległości uszkodzenia.
- Sensytyzacja na poziomie rdzenia zależna od receptora AMPA (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid - AMPA*) przyczynia się do rozwoju bólu i hiperalgezji po nacięciu. [24].
 - Fosforylacja podjednostki receptora GluR1 dla AMPA w miejscu seryny – 831 przez kinazę proteinową C gamma (PKC) γ , ale nie przez inne konwencjonalne izoformy kinazy (PKC α , β I i β II), prowadzi do zwiększenia migracji receptora AMPA przepuszczalnego dla jonów Ca²⁺ w błonie komórki neuronalnej [22].
 - GluR1 jest regulowany w górę w rdzeniu kręgowym ipsilateralnie do nacięcia poprzez stargazynę, białko przezbłonowe regulujące receptor AMPA [10].
- Inne molekuly zaangażowane w sensytyzację ośrodkową po nacięciu chirurgicznym obejmują fosforylowane zewnątrzkomórkowe kinazy regulowanej sygnałem ERK 1/2 (*phosphorylated extracellular signal-regulated kinases*), BDNF, TNF α , iNOS, fosfatazę kinazy proteinowej aktywowaną mitogenem MKP 3 (*mitogen-activated protein kinase phosphatase*), oksydazę monoaminową MAO B, receptor *toll-like* TLR 4 i cyklooksygenazę COX-2 (między innymi).
- Rdzeniowe mechanizmy hamujące mogą zapobiegać sensytyzacji ośrodkowej po operacji, między innymi np. poprzez rdzeniowe receptory α -adrenergiczne, GABA-ergiczne, lub poprzez nasilenie transportu glutaminianów [11,16, 17].
- Opioidy modulują ośrodkową sensytyzację w sposób złożony. Niektóre badania *in-vitro* wskazują, że opioidy hamują sensytyzację w szlakach nocyceptywnych [6,20]. Badania kliniczne sugerują, że opioidy w rzeczywistości nasilają przewodzenie bólu [9]; a jednym z mechanizmów

może być przykładowo wrażliwa na ketaminę fosforylacja rdzeniowych receptorów NMDA (NR2B w Tyr1472) [8].

Piśmiennictwo:

- [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] Carvalho 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.
- [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 α -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 γ -dependent mechanism. *Neuroscience* 2013;240:361–70.
- [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.

AUTORZY

Timothy J. Brennan, MD, PhD
Samir Gergis Professor and Vice Chair for Research Interim
Director Acute Pain Service
Department of Anesthesia
Roy J. and Lucile A. Carver School of Medicine University of Iowa
Iowa City, Iowa

Esther Pogatzki-Zahn, Prof. Dr.med.
Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine
University Hospital Muenster Albert-Schweitzer-Campus Muenster,
Germany

RECENZENCI

Gregory Terman, MD, PhD
Professor, Department of Anesthesiology and Pain Medicine and the Graduate Program in Neuroscience
University of Washington
Director, Acute Pain Service, University of Washington Medical Center
Seattle, Washington, USA

Patrick Tighe, MD, MS
Associate Professor of Anesthesiology
Program Director, Perioperative Analytics Group Acute and
Perioperative Pain Medicine Faculty Department of
Anesthesiology



© Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP łączy naukowców, klinicystów, świadczeniodawców ochrony zdrowia i decydentów w celu inicjowania i wspierania badań nad bólem i przekładania zdobytej wiedzy na poprawę leczenia bólu na całym świecie.

University of Florida Gainesville,
Florida, USA

TŁUMACZ

Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska

O Międzynarodowym Stowarzyszeniu Badania Bólu *International Association for the Study of Pain®*

IASP jest wiodącym profesjonalnym forum naukowym, praktycznym i edukacyjnym w zakresie bólu. [Uzyskanie członkostwa](#) jest możliwe dla wszystkich zajmujących się zawodowo bólem, w tym badaniem, diagnostyką i leczeniem bólu. IASP zrzesza ponad 7000 członków w 133 krajach, 90 oddziałów krajowych i 20 specjalnych grup roboczych (*Special Interest Groups*).

Jako element Ogólnoświatowego Roku na Rzecz Ulgi w Bólu Pooperacyjnym IASP przedstawia serię opracowań dotyczących specyficznej tematyki związanej z bólem pooperacyjnym. Opracowania te zostały przetłumaczone na wiele języków i są dostępne do nieodpłatnego pobrania. W celu uzyskania dalszych informacji odwiedź stronę www.iasp-pain.org/globalyear.



© Copyright 2017 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP łączy naukowców, klinicystów, świadczeniodawców ochrony zdrowia i decydentów w celu inicjowania i wspierania badań nad bólem i przekładania zdobytej wiedzy na poprawę leczenia bólu na całym świecie.