

A neurogén-neuropátiás és krónikus fájdalom anatómiája, prevenciója és kezelése

Dr. Komoly Sámuel
tanszékvezető egyetemi tanár
PTE OEC ÁOK Neurológiai Klinika

Az előadás vázlatja

- Néhány gondolat a fájdalommal kapcsolatos vélekedésekről
- Fájdalom kategóriák („osztályozás”)
- Fájdalom agykérgi reprezentációja
- Az központi idegrendszer leszálló, fájdalom gátló rendszerei
- Fájdalom-szenzitizáció, krónikus fájdalom
- Antidepresszánsok szerepe a (krónikus) fájdalom kezelésében

Fájdalom gyakorisága: minden harmadik ember a Földön....

- „Over one-third of the world's population suffers from persistent or recurrent pain, costing the American public alone approximately **\$100 billion** each year in health care, compensation, and litigation.” Loeser, J. D., Butler, S. H., Chapman, C. R. & Turk, K. C., eds. (2001) *Bonica's Management of Pain* (Lippincott, Philadelphia)

Akut és krónikus fájdalommal járó betegségek prevalenciája

Magyarországon

(becsült adatok)

■ Migrén:	1 000 000
■ Tenziós fejfájás (minimum)	1 000 000
■ Derékfájás (minimum)	1 000 000
(„point prev: 5-30%, „life time” prev. 60-70%)	
■ Diabeteses polyneuropathia	30-50 000
■ Parkinson kór és szindrómák	15-20 000
■ Sclerosis multiplex	6-8000

Bevezetés

- A laikusok, de sajnos az orvosok többsége is *szervi eredetűnek tart minden fájdalmat, sokszor sok és felesleges vizsgálatot kér, illetve végez, végeztet, hogy „logikus” magyarázatot találjon a fájdalomra.*

Bevezetés

- *„Kell ott lenni valaminek” szemlélet uralkodik, és vezet téves diagnózisokhoz, felesleges kezelésekhez, műtétekhez, számos esetben indokolatlan rokkantósításhoz.*

(P)

Bevezetés

- A fájdalom objektíven nem mérhető. Az fájdalom megélése, a fájdalomra adott reakció nagymértékben függ az *érintett neveltetésétől, fájdalomra vonatkozó vélekedéseitől, társadalmi szociális helyzetétől, aktuális pszichés és fizikai állapotától.*

Bevezetés

- *„mindenki tudja, hogy a gerincmeszesedés, porckorong-kopás-sérvésedés fájdalmat okoz, honnan veszi ez az orvos, hogy nem ez okozza a fájdalmamat... - sorolhatnám a hasonló reakciókat. (Wall)*

Bevezetés

- A laikus köztudatból szinte teljesen hiányzik az **idegi-neuropathiás fájdalom** létezésének ismerete (talán az arcidegzsába az egyetlen kivétel),
- pszichogén (állandó somatoform fájdalom zavar) is ismeretlen fogalom

Bevezetés

- a **fibromyalgia** létezéséről, **szomatizációs** eredetű fájdalomról, a *depresszióhoz társuló* fájdalomról **szintén alig hall a laikus közönség.** Sajnálatos, hogy hasonló ismerethiánnyal találkozhatunk az orvoskollégák széles körében is.

Bevezetés

- A neurogén-neuropathiás, szomatizációs zavarral, depresszióval magyarázható fájdalmak kezelésében a közismerten fájdalomcsillapító hatású gyógyszerek pl. aszpirin, amidazofen, NSAID-ok, paracetamol stb. *hatása* (az esetek döntő többségében) elégtelen.

Bevezetés

- Ezeknek a gyógyszereknek a neurogén-neuropathiás fájdalomban történő alkalmazásával betegeinket csak az ilyen típusú szerek gyakori, akár *életet veszélyeztető mellékhatásainak, gyógyszeraddikció* veszélyének tesszük ki.

Bevezetés

- A fájdalomban szenvedők 30-50%-ban szignifikáns *javulás bizonyítható placebó adása után.*
- A fájdalmat kezelő orvos akkor jár el helyesen, ha a tényeken alapuló orvoslás ajánlásainak figyelembe vétele mellett tudatosan törekszik a *placebó hatás felhasználására is a fájdalom kezelése során.*
- *Leghatásosabb placebó a jó orvos hozzáértése, megnyugtató és pozitív kisugárzása.*

Bevezetés

- A szakirodalom ismeri a **placebó ellentétjét a „nocebo”** fogalmát is.
- A szorongó, kapkodó, szakmailag műveletlen, frusztrált orvos nocebo („**maladaptativ response**”) hatása még az igazoltan hatékony szereket is hatástalanná teheti a fájdalom kezelésében, és bizonyítottan hozzájárul a **krónikus fájdalomszindróma kialakulásához.** (BMJ 2003;326:301)

A fájdalom „mérése”

Vizuális analóg skála

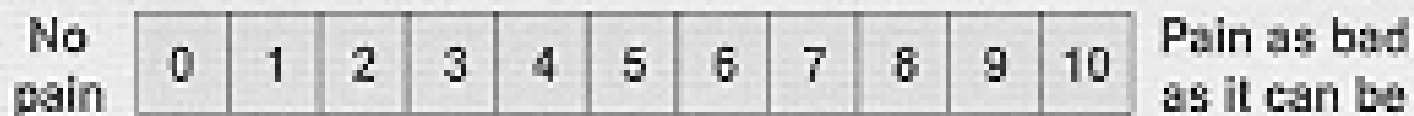
Numeric Pain Intensity Scale

Draw a vertical line to indicate your current level of pain:



Box Intensity Scale

Place an X on the scale below to indicate your current level of pain:



Az előadás vázlatja

- Néhány gondolat a fájdalommal kapcsolatos vélekedésekről
- **Fájdalom kategóriák („osztályozás”)**
- Fájdalom agykérgi reprezentációja
- Az központi idegrendszer leszálló, fájdalom gátló rendszerei
- Fájdalom-szenzitizáció, krónikus fájdalom
- Antidepresszánsok szerepe a (krónikus) fájdalom kezelésében

A fájdalom „típusai”

- **„hasznos” fájdalom**
 - a betegség első jele lehet, véd a sérülésektől
- **értelmetlen fájdalom**
 - *gyógyíthatatlan* betegek fájdalma
 - *degeneratív* betegségekben fellépő fájdalom (pl. discopathia, ízületi betegségek),
 - *neurológiai* betegségekben pl. SM-ben, stroke után polyneuropathiában, kialakuló fájdalom
 - *Neuralgiák, önálló fejfájás szindrómák*
 - *pszichogén fájdalmak* („állandó somatoform fájdalom-zavar”depresszió)

Fájdalom felosztás eredet szerint

- **nociceptív-fájdalom** (külső, belső-visceralis)
- **idegi fájdalom** (neuropathiás, paradox, morphin rezisztens”

környéki idegrendszer: polyneuropathia
(ephapsis, ectopias ingerképzés)
post zoosteres neuralgia
komplex regionális fájdalom-
szindróma

központi idegrendszer: thalamus fájdalom, post
stroke fájdalom, trigeminus neuralgia
(SM-ben), migrain

- **kevert (nociceptív+idegi) fájdalom**

Fájdalom keletkezésének egyik lehetséges mechanizmusa SM-ben

- „Spinal Glia and **Proinflammatory Cytokines** Mediate Neuropathic Pain in Rats” The Journal of Neuroscience, February 1, 2003

Akut és krónikus fájdalom

International Association for the Study of Pain (IASP)

- Akut fájdalom: kevesebb mint 3 hónap alatt (spontán) megszűnik („Acute pain is self-limiting by definition”)
- Rekuráló fájdalom: lehet akut, vagy krónikus
- Krónikus fájdalom: fennállása több mint 3 hónap (Merskey et al 1994).

Az előadás vázlatja

- Néhány gondolat a fájdalommal kapcsolatos vélekedésekről
- Fájdalom kategóriák („osztályozás”)
- **Fájdalom agykérgi reprezentációja**
- Az központi idegrendszer leszálló, fájdalom gátló rendszerei
- Fájdalom-szenzitizáció, krónikus fájdalom
- Antidepresszánsok szerepe a (krónikus) fájdalom kezelésében

A fájdalommal kapcsolatos agykérgi területek (Palkovits M, Orv Hetil 2000:141:2231)

- | | |
|--|---|
| ■ Elsődleges érző kéreg (B 3, 1, 2) | Fájdalom lokalizálása |
| ■ Másodlagos érzőkéreg (B 5, 7b) | Fájdalom felismerése |
| ■ Limbicus kéreg (elülső cingulum) (B24) | Fájdalom motivációja, félelem, szorongás, |
| ■ Praefrontalis area (B 11) | Színezete, gátlás |

A fájdalom hatásai

- a fájdalmat észleljük, felismerjük, lokalizáljuk,
- A fájdalom stressz: azonnali hatást gyakorol az autonóm (vegetatív) idegrendszerre, egyes hormonokra
- megváltoztatja a viselkedésünket, félelmet, szorongást (agressziót) vált ki,
- emlékezünk rá
- **A fájdalom tartós fennállása depresszió, „fájdalomszemélyiség” kialakulásához vezethet** (Kovács és mtsi, Clin Neurosci/Idegyógy Szle 2000:53:148-157)

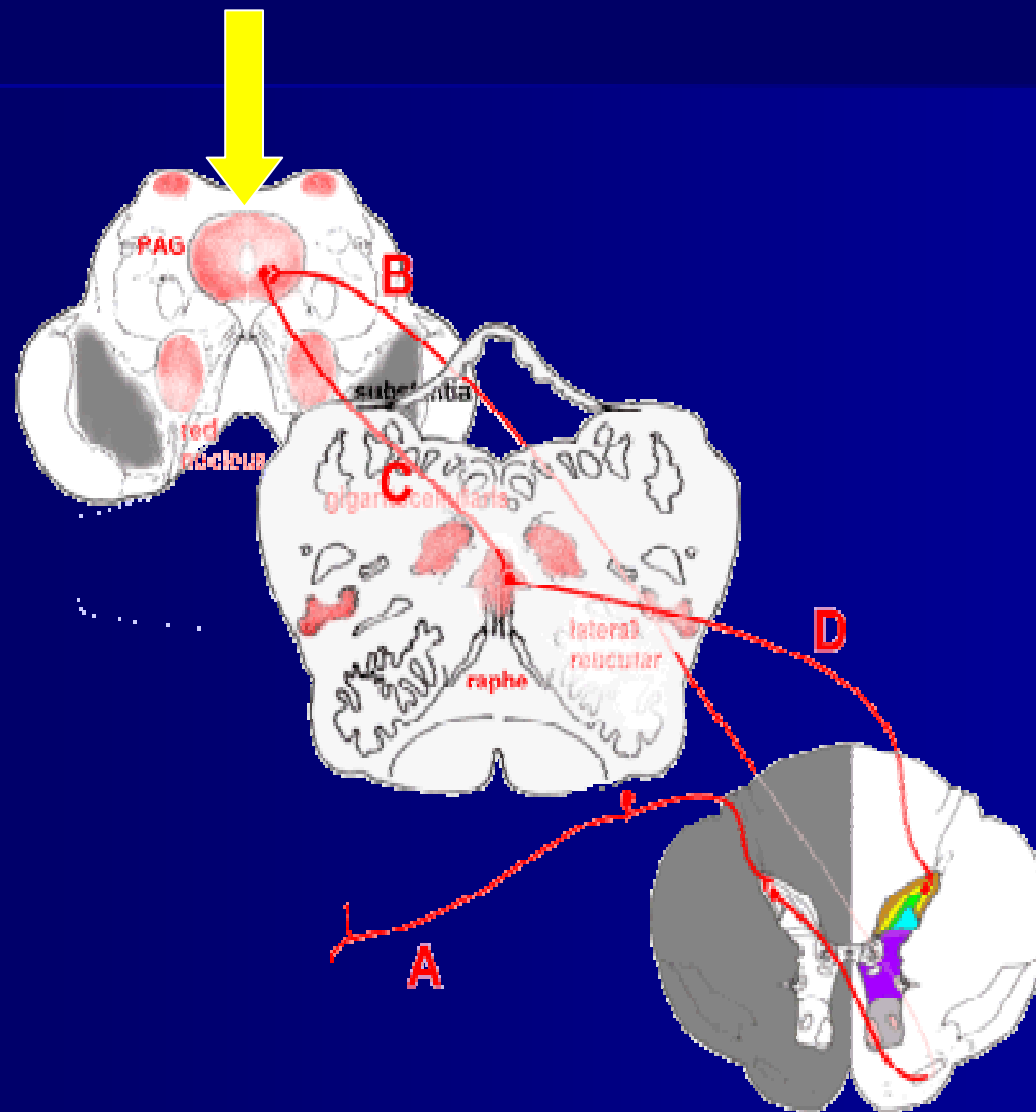
Az előadás vázlatja

- Néhány gondolat a fájdalommal kapcsolatos vélekedésekről
- Fájdalom kategóriák („osztályozás”)
- Fájdalom agykérgi reprezentációja
- **Az központi idegrendszer leszálló, fájdalom gátló rendszerei**
- Fájdalom-szenzitizáció, krónikus fájdalom
- Antidepresszánsok szerepe a (krónikus) fájdalom kezelésében

Centrális fájdalomgátló rendszer

„Az akut fájdalom azonnal ingerületbe hozza az agy spinalis és supraspinalis fájdalom csillapító rendszerét, mely gátolja a gerincvelő érző idegsejtjeit” (Palkovits M, Orv Hetil 2000:141:2231)

Centrális fájdalomgátlás anatómiai vázlata: periaqueductalis szürkeállomány



Centrális fájdalom-gátlás (modulálás): periaqueductalis szürkeállomány

- Figyelemelterelés befolyásolja a **periaqueductalis szürkeállomány** aktivitását – fMRI vizsgálat (The Journal of Neuroscience, April 1, 2002, 22(7):2748–2752)
- a **periaqueductalis szürkeállomány** innervációt kap a **frontalis cortexből**, *hypothalamusból*, *insularis cortexből* and *amygdalából*
- A caudalis **periaqueductalis szürkeállomány** (**serotonerg, adrenerg**) rostokat küld a *rostralis ventromedialis nyúltvelőbe* (RVM), amiből rostok szállnak le a **gerincvelő hátsó szarvába**, a fájdalom transzmissziójában szerepet játszó neuronokhoz (**endorfin felszabadulás**)

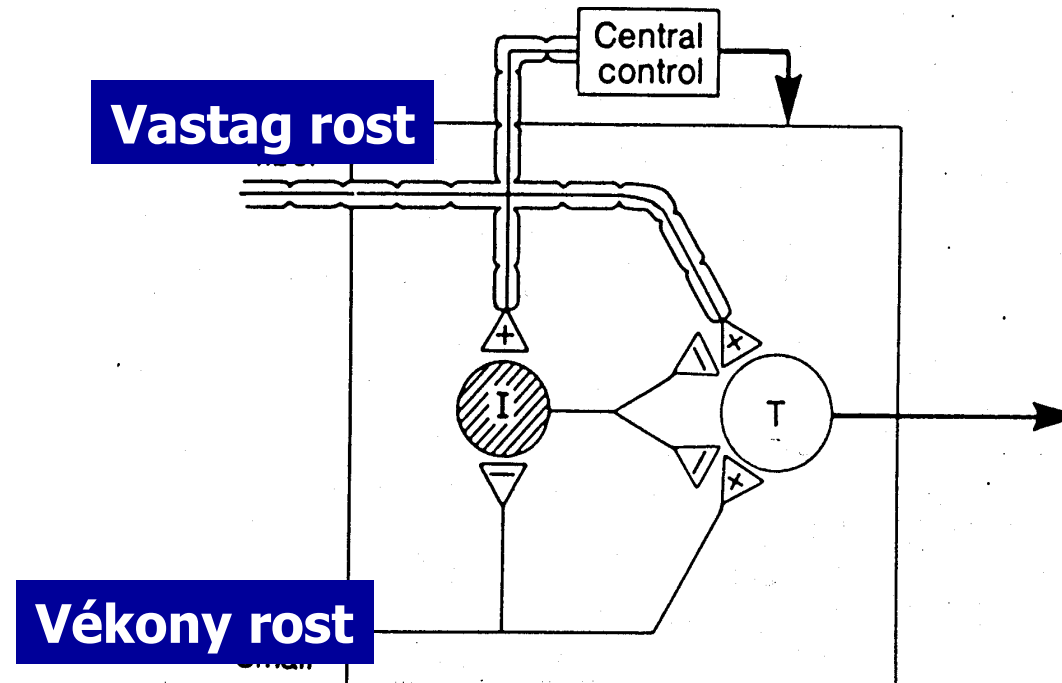
Centrális fájdalom-gátlás emberben: periaqueductalis szürkeállomány

- **Chronic stimulation of the periaqueductal gray (PAG) and periventricular gray (PVG) matter in humans** with the anatomic site of electrode placement as determined at autopsy, and documents the histologic reactions to electrode implantation and electrical stimulation of the area.
- **All patients obtained complete analgesia with stimulation, although 3 subsequently found the stimulation to have diminished efficacy.** (Brain Res 1986;371:231-6)

Centrális fájdalom-gátlás (modulálás): periaqueductalis szürkeállomány

A periaqueductalis szürkeállományon keresztül valósul meg a corticalis kontroll (placebo-nocebo hatás), stressz fájdalom-moduláló hatása

Gerincvelői „kapu-mechanizmus” „gate control theory”



Melzack és Wall híres kapu-teóriájában feltüntetett „**central-control**” anatómiailag értelmezhetővé vált periaqueductalis szürkeállomány fájdalom-gátló funkciójának megismerésével

Az előadás vázlatja

- Néhány gondolat a fájdalommal kapcsolatos vélekedésekről
- Fájdalom kategóriák („osztályozás”)
- Fájdalom agykérgi reprezentációja
- Az központi idegrendszer leszálló, fájdalom gátló rendszerei
- **Fájdalom-szenzitizáció, krónikus fájdalom**
- Antidepresszánsok szerepe a (krónikus) fájdalom kezelésében

Krónikus fájdalom idegi-strukturális komponensei (Arch Neurology 2001:58:1547-1550)

- Nem múltó nociceptív ingerek (pl. daganatok esetén) a folyamatosan fennálló perifériás ingerek megváltoztatják a környéki és központi idegrendszerben a fájdalom ingerek feldolgozását \processing\, ennek eredményeként nem-fájdalmas ingerek is fájdalom érzetet okoznak
- ezt a jelenséget **fájdalom-szenzitivizációnak** hívják

Neuropathias centrális fájdalom

(Arch Neurology 2001;58:1547-1550)

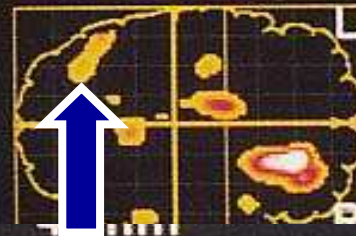
- **Nociceptorok hypersensibilitása**, perifériás idegsérülések miatti állandó ingerek, a gerincvelői hátsó szarvban elhelyezkedő, a fájdalmat a centrum felé projiciáló neuronokon az **NMDA receptorok tartós aktivitása alakul ki**.
- A periferiáról retrograd transporttal beszállított idegnövekedési faktor (NGF) **natrium csatornák expresszióját növeli**. GABA szint csökken, **cholecystokinin szint nő** – ez **antagonizálja a morfin (endorfin) hatást**, gátló **interneuronok elpusztulnak** ... vastag rostok P-anyagot kezdenek termelni ...
- **Következmény**: allodynia, hyperpathia, hyperalgesia- agyi struktúrák sensitizációja

Centrális szenzitzáció

Egészséges kontroll

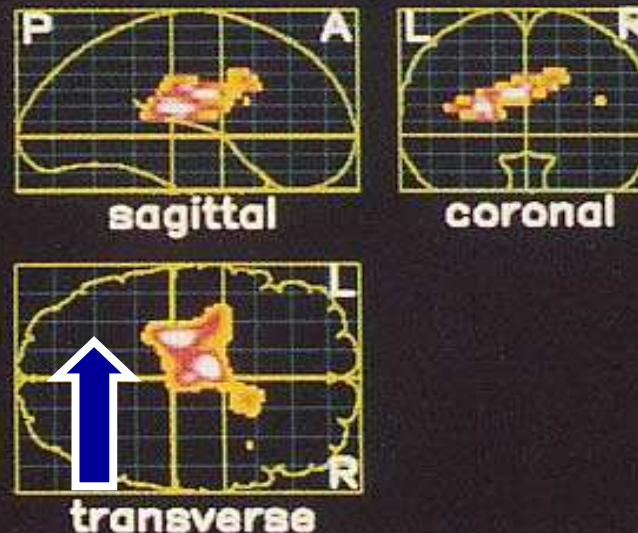


Azonos hő- ingerre
adott válasz



Kék nyíl:
dorsolateralis
prefrontális
cortex (krónikus
fájdalom-szindró-
mában atrofiáját
igazolták)

Krónikus (arc)fájdalom



Az orvos (negatív) szerepe a krónikus fájdalom kialakulásában - **iatrogéniák**

- Indokolatlan vizsgálatok, kezelések, műtétek krónikussá tehetnek egy akut fájdalmat, ***fájdalomszemélyiség*** kialakulásához ***vezethetnek*** (Kovács és mtsi, Clin Neurosci/Idegyógy Szle 2000:53:148-157))
- *Pain prone personality* (önbüntetés, veszteségélmények, sikertelenség stb.

A krónikus fájdalom kialakulásával összefüggő faktorok

- Női nem (p=0.003)
- 35 évnél magasabb kor (p < 0.001)
- szociális helyzet (elégedett-e munkájával?)
- „council rented house” (p < 0.001)
- nyugdíjas (p < 0.001)
- betegség-rokkantság miatt munkaképtelen (p < 0.001)

(Lancet 1999:354:1248)

- Alexithymia belső érzéseiket, élményeiket nem tudják verbalizálni „testük beszél a szavak helyett”
- **Lelki probléma testi dimenzióba helyezése lehetővé teszi a legitimációt, törődést vált ki** „a család egyensúlya a betegségen nyugszik” – Halász Péter

Az orvos (negatív) szerepe a krónikus fájdalom kialakulásában - **iatrogéniák**

- **Use positive language in managing pain"** (BMJ 2003:326:301)
- „Az orvos ne a saját szorongását kezelje, hanem a beteget” (Komoly S)
- Indokolatlan vizsgálatok, kezelések, műtétek elkerülése *(Kovács és mtsi, Clin Neurosci/Idegyógy Szle 2000:53:148-157))*

Az orvos (negatív) szerepe a krónikus fájdalom kialakulásában: **krónikus derékfájásban végzett műtétek iatrogén hatása**

- „Whereas the patients who had ***undergone surgery remained nearly unchanged with regard to their somatisation***”
- „the patients with ***no previous surgery improved significantly*** „

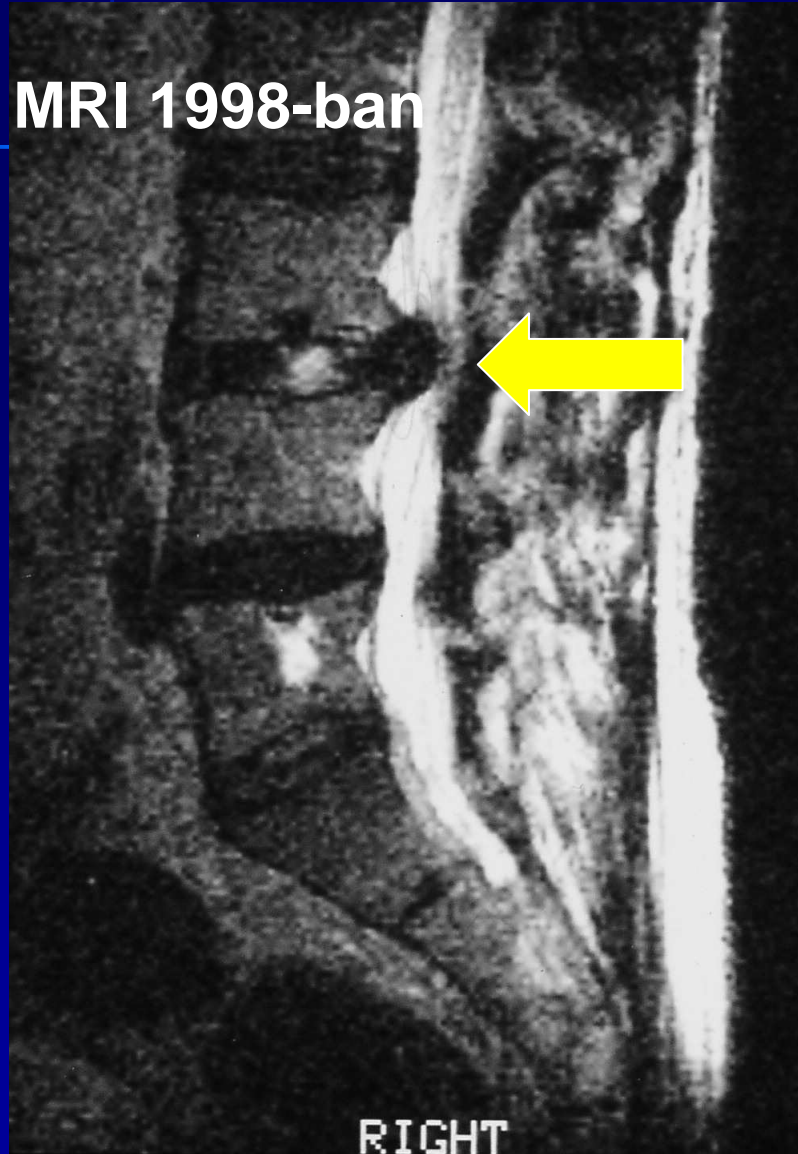
Health-related quality of life and somatisation in patients with long-term low back pain: a prospective study with **109 patients** Spine. 2001 Oct 15;26(20)

A derékfájás diagnosztikája és terápiaja

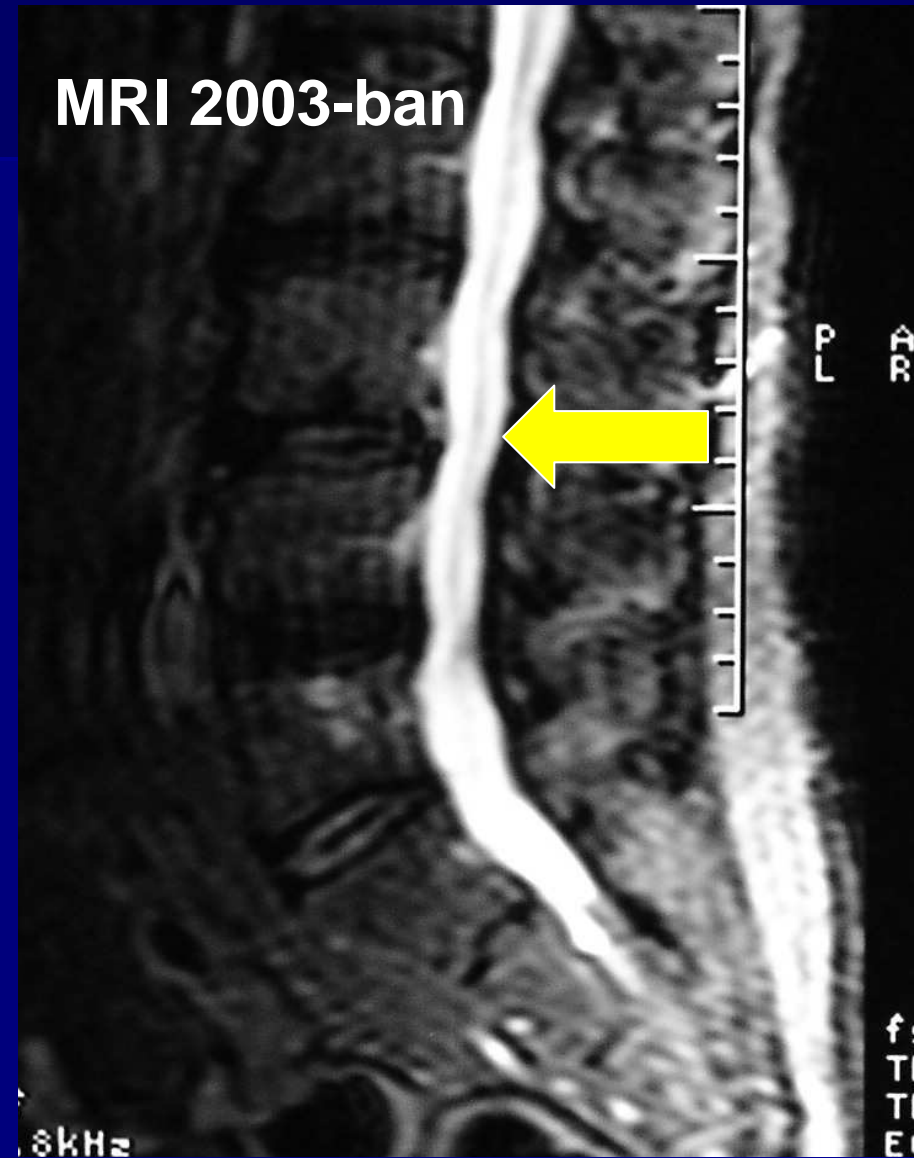
- Műtéti indikáció: cauda szindróma (vizeletelakadás), gyorsan kialakuló súlyos paresis (**Módszertani ajánlás LAM 1997:7:242-254**)
- Minden alsóvégtagi izom 3 gyökből kap beidegzést: **perifériás regeneráció** (Muscle & Nerve 14:1213-1218, 1991)

Lumbalis porckorong sérv műtét nélküli gyógyulása

MRI 1998-ban



MRI 2003-ban



Krónikus fájdalom-szindróma prevenciója

- **Az akut fájdalom adequat kezelése**
 - Hatékony fájdalomcsillapítás: fizikai módszerek (pl. hűtés, rögzítés) kellő mennyiségű és hatáserősségű gyógyszer **(szükség szerint traquillan is!)**
 - felesleges vizsgálatok-beavatkozások kerülése
 - A beteg társadalmi-szociális környezetének ismerete, a beteg személyiség vonásainak figyelembe vétele, esetleges depressziós voltának mérlegelése

Krónikus derékfájás és depresszió

A depresszív zavarok előfordulása kb. három-öttször gyakoribb a krónikus derékfájós betegek körében, mint az átlagnépességben (Sullivan és mtsai 1992; Bartkó és Linka 1997)

A primer depressziók egyik speciális formája: az **atípusos depresszió**

Bartkó Gy, Linka E Psychiat Hung 1997:12:27-33

- rendszerint enyhe a hangulatzavar
- dominál a szorongás
- fokozott interperszonális szenzitivitás
- vegetatív típusú alcsoportjában **kifejezett szomatizációs készség** - fejfájás, derékfájás, zsibbadás, arcfájdalom stb
- nagyfokú fáradékonyság

Antidepresszánsok szerepe a (krónikus) fájdalom kezelésében

- Antidepresszánsoknak van **direkt fájdalomcsillapító hatása** (*Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics Pain, 2003, 103:49-55.*)
- Krónikus fájdalomban a **major depresszió** 20-50%, dysthymia még magasabb

Antidepresszánsok szerepe a (krónikus) fájdalom kezelésében

- **Tricyclikus antidepresszánsok**
(adrenerg+serotoninerger hatás, Na csatorna blokkoló hatás) – Teperin, Melipramin, Anafranil, **alacsony kezdő dózis**, fokozatos emelést, kellő ideig
- **Serotonin visszavétel gátló szerek**
(SSRI) –krónikus fájdalom kezelésében nagyobb dózisban adandók

Antidepressants in neuropathic pain (systematic review of randomised controlled trials)

Pain 1996;68(2-3):217-

- Az esetek több mint 50%-ban eredményesen csökkentik a fájdalmat
- 3 közül 2 esetben szignifikánsan csökkentik a fájdalmat posztzoszteres neuralgiában
- atípusos arcfájdalomban a „combined odds ratio for benefit” 4.1 (2.3-7.5), „number needed to treat” (NNT) 2.8 (2-4.7),
- a tricyclikus antidepresszánsok kombinálása nem növeli a hatékonyságot
- Paroxetin és mianserin kevésbé volt hatékony mint az imipramin, de állatkísérletek is igazolták, hogy a SSRI-knek, köztük a sertralinnak is van direkt fájdalomcsillapító hatása (J Anesth. 2001;15(3):154-8).

Treatment of **fibromyalgia** with **antidepressants**: a meta-analysis.

J Gen Intern Med 2000 Sep;15(9):659-66

- *Az antidepresszánszal kezelt fibromyalgiában szenvedőknek 4x nagyobb az esélye fájdalmuk csökkenésére*
- *Az antidepresszáns kezelés javítja az alvást, csökkenti a fáradékonyságot és az izomfájdalmat*

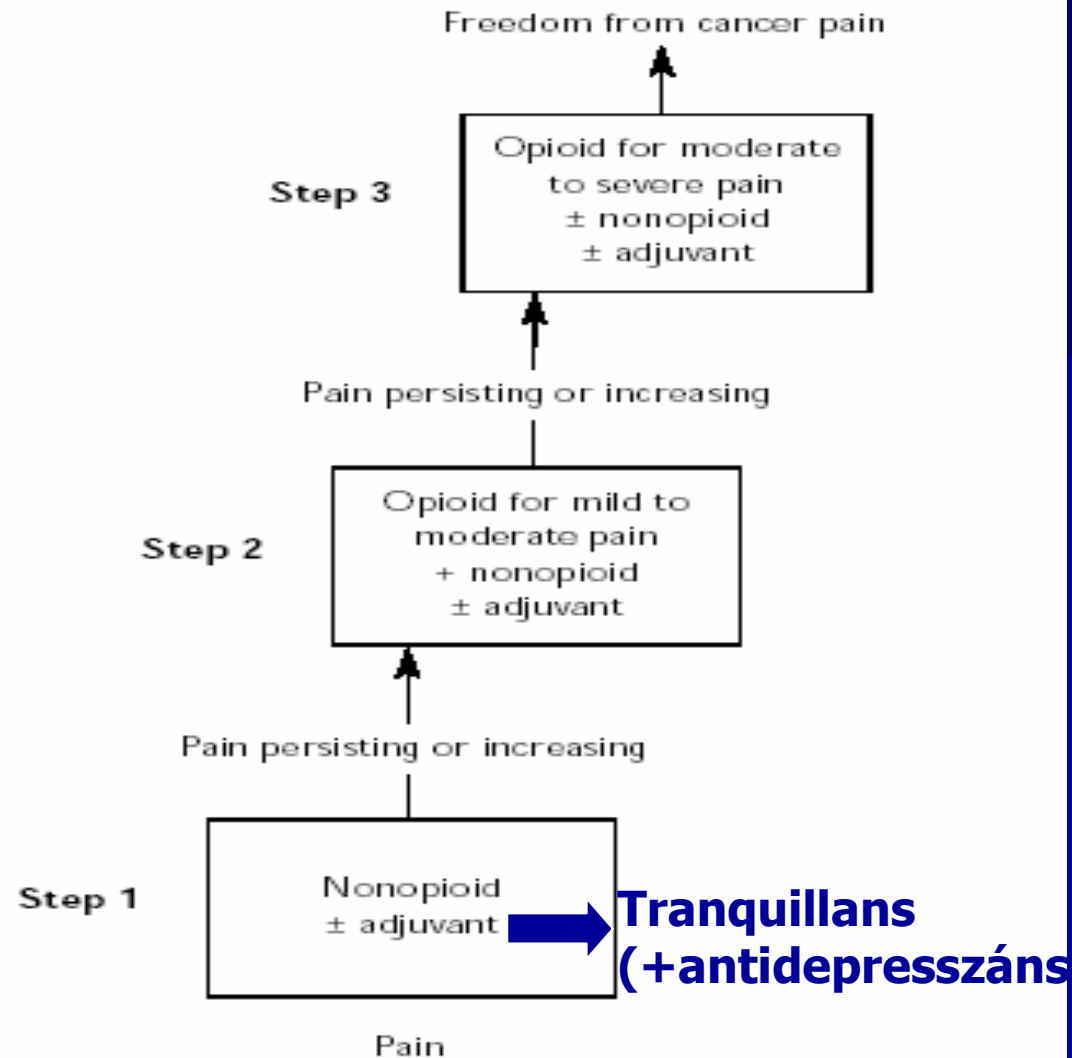


Figure 1. The World Health Organization 3-step analgesic ladder. (Adapted with permission from World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Geneva: The Organization; 1990.)

Összefoglalás

- Az akut fájdalmakat akután és effektíven csökkenteni kell!
- Az akut fájdalom **krónikussá válásában**, (különösen derékfájás esetén) jelentős szerepe a **iatrogéniának**, a beteg **szociokulturális miliójének**.
- A krónikus fájdalom kialakulásában és fenntartásában **idegrendszeri strukturális változások** is szerepet játszanak (perifériás, gerincvelői és agyi szenzitizáció)

Összefoglalás

- A krónikus fájdalom gyakran szövődik depresszióval, mindkét állapot kialakulásában a **szeroenerg és a noradrenerg rendszer diszfunkciója** központi szerepet játszik (Magni 1987).