

Pomiary bólu neuropatycznego

Zbigniew Dunajski

Odpowiedzi mózgu wywołane stymulacją nerwów pośrodkowego lub strzałkowego u pacjentów cierpiących permanentny ból neuropatyczny zawierają dodatkowe fale, gdy pacjent odczuwa ból. Po zastosowaniu środka uśmierzającego, gdy pacjent przestaje odczuwać ból, fale te znikają. Amplituda fal dodatkowych zależy od intensywności bólu.

Istnienie wrażeń jest związane nie tylko z receptorami, ale i z procesami przetwarzania informacji w mózgu. Wrażenia takie jak przyjemność, ból są trudne do pomiaru ze względu na brak wystarczająco precyzyjnych definicji i wzorców odniesienia. Istnieje już duża wiedza o mechanizmach i drogach przekazywania informacji bólowych od uszkodzonej tkanki do mózgu, natomiast mało wiemy o procesach i ośrodkach przetwarzania tych informacji w mózgu oraz podejmowaniu decyzji o tym, że odczuwane wrażenie określamy jako ból. Międzynarodowe Stowarzyszenie Badania Bólu, IASP, (*International Association for Study of Pain*) zdefiniowało ból jako „nieprzyjemne zmysłowe lub emocjonalne doznanie związane z istniejącym lub potencjalnym (zagrożającym) uszkodzeniem tkanki, lub opisanym jako takie uszkodzenie”. Przedstawiona definicja bólu jest daleka od ścisłości pozwalającej na obiektywne stwierdzenie istnienia bólu i na oszacowanie jego intensywności. Najczęściej stosowaną metodą jest subiektywna ocena przez osobę badaną intensywności bólu w skali od 1 do 10. W ostatnich latach obserwuje się rozwój badań bólu wywołanego bodźcami bólowymi, tzw. bólu laboratoryjnego.

Bodźce bólowe są przetwarzane przez wolne zakończenia nerwów znajdujących się w narządach końcowych (np. skórze), które przetwarzają fizyczne cechy bodźców chemicznych, termicznych, lub mechanicznych na sygnały elektryczne. Informacje te po przekazaniu do mózgu pozwalają odczuć ból w określonym miejscu.

Ból dzieli się na dwie grupy: nociceptywny (związany z uszkodzeniem tkanki) i neuropatyczny (związany z niewłaściwym funkcjonowaniem systemu nerwowego). Wrażenie bólu neuropatycznego może powstać bez bodźca zewnętrznego. W obu przypadkach sygnały bólowe od receptorów bólowych, którymi są wolne zakończenia dendrytów komórek nerwowych, są transmitowane do rdzenia kręgowego, gdzie zachodzą złożone interakcje.

Sygnał elektryczny jest przekazywany przez cienkie włókna nerwowe, oznaczane A_δ , w otoczce mielinowej (stanowiącej warstwę izolacyjną dla prądu elektrycznego) i włókna bez otoczki mielinowej C. Włókna A_δ są wrażliwe zarówno na bodźce mechaniczne jak i termomechaniczne, reagują na bodźce głównie w sposób stopniowany, tj. zwiększając liczbę impulsów ze wzrostem natężenia bodźca bólowego. Włókna C zawierają różne struktury, które reagują na bodźce chemiczne, termiczne i mecha-

niczne. Transmitują one informację bólową o bodźcach uszkodzających tkankę zadziwiająco wolno, z prędkością około 1 m/s. Informacje przekazywane przez włókna bez otoczki mielinowej, o mniejszej prędkości propagacji impulsu elektrycznego, wywołują wrażenie tępego, wolno narastającego bólu piekącego, w przeciwieństwie do ostrego bólu kłującego związanego z szybkim przewodzeniem sygnału przez włókna A_δ o średnicy 1-5 μm . Wrażenia dotyku przekazywane są przez grube włókna A_β o średnicy 5-12 μm . Szybkość transmisji fali pobudzenia wzdłuż włókien nerwowych zależy od ich średnicy, w grubszych włókienach prędkość przewodzenia jest większa.

Włókna tych neuronów przekazują informację do mózgu, przechodzą przez linie środkową w rdzeniu kręgowym i biegną do głowy po przeciwnej stronie rdzenia. Następnie sygnały są transmitowane do pnia mózgu i dalej rozdzielane do odpowiednich obszarów kory mózgowej. Modułacja sygnałów biegnących do i od mózgu, następująca w niższych centrach mózgu, może częściowo wyjaśnić brak powiązania między impulsami bólowymi a brakiem reakcji człowieka zranionego podczas walki na wojnie lub w zawodach. Mechanizm, dzięki któremu występuje modułacja i percepcja bólu, nie jest znany.

Celem opisanych niżej badań była próba opracowania obiektywnej metody badania bólu chronicznego, w tym bólu fantomowego tj. odczuwanego np. w amputowanych kończynach. Metoda taka potrzebna jest do obiektywnej oceny bólu i stosowanych metod terapeutycznych. Badania przeprowadzono dla przypadków dobrze określonego miejsca bólu chronicznego w kończynach u pacjentów, których poddano operacji mającej na celu eliminację bólu, jednak nie osiągnięto zamierzonego celu.

Metoda pomiaru

Prezentowana metoda polega na porównaniu odpowiedzi mózgu wywołanych stymulacją nerwu pośrodkowego lub strzałkowego, zależnie od miejsca pochodzenia bólu, kończyny chorej i zdrowej. W badaniach można wykorzystywać potencjały wywołane mierzone na powierzchni głowy lub pole magnetyczne mierzone nad głową. *Potencjały wywołane* odzwierciedlają aktywność makroskopową zbioru neuronów, znajdujących się w określonym obszarze mózgu, pobudzonych działaniem bodźca zewnętrznego [1, 2, 3]. Jeżeli kilka struktur mózgowych jest aktywnych jednocześnie, to ich potencjały są nałożone na powierzchni głowy (superpozycja). Rejestrowane w wybranym punkcie na głowie sygnały odzwierciedlają sumę potencjałów wywołanych prądami w wielu generatorach. Dla uzyskania zapisów potencja-

Prof. dr hab. Zbigniew Dunajski – Instytut Inżynierii Precyzyjnej i Biomedycznej, Wydział Mechatroniki Politechniki Warszawskiej oraz Zakład Biofizyki Akademii Medycznej w Warszawie.

łów wywołanych o wymaganym stosunku sygnału do szumu jest niezbędna rejestracja dużej liczby odpowiedzi, np. odpowiedzi na 1000 bodźców i ich uśrednienia w celu zmniejszenia szumów. Stosowanie takiej liczby bodźców zmniejsza amplitudę i latencję (czas mierzony od początku bodźca, po którym widoczna jest wybrana fala) odpowiedzi, gdyż następuje proces adaptacji. Może również zmienić się percepcja bólu. Zmniejszenie liczby bodźców można uzyskać zastępując pomiary potencjałów pomiarami pól magnetycznych generowanych przez te same ośrodki aktywne w mózgu. Uzyskanie wymaganego stosunku sygnału do szumu odpowiedzi magnetycznych wymaga zastosowania znacznie mniejszej liczby bodźców, np. 200–300. Dlatego pomiar pól magnetycznych mózgu wywołanych stymulacją nerwów jest preferowany w opisanym metodzie.

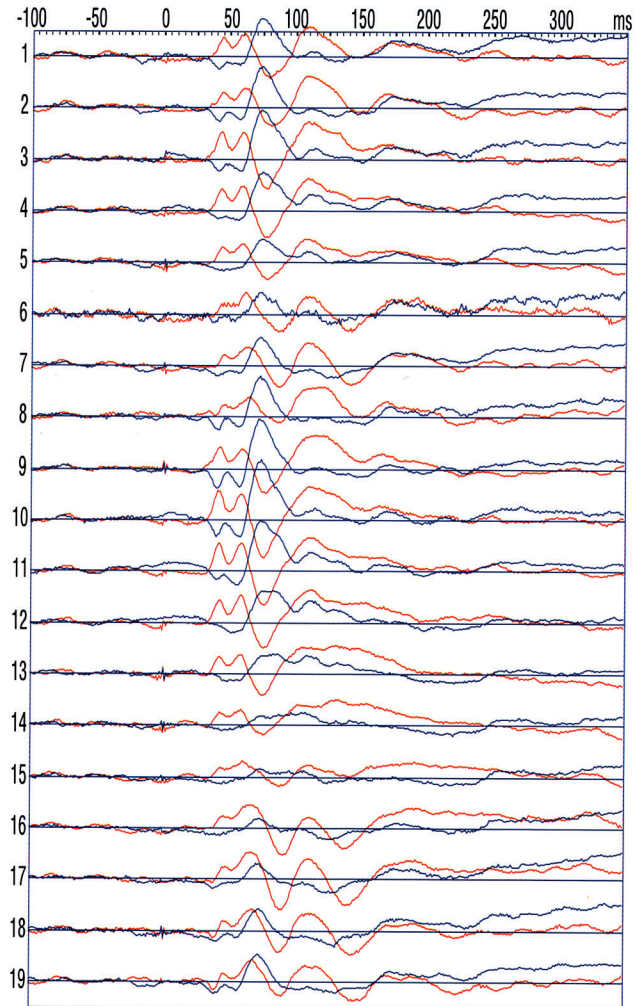
Pola magnetyczne były mierzone magnetometrem wielokanałowym z czujnikami nadprzewodzącymi, dcSQUID-ami. Magnetometry z SQUID-em wykonanym z nadprzewodników niskotemperaturowych są obecnie najczulszymi znanymi miernikami pola magnetycznego. Największa czułość, jaką się uzyskuje wynosi ok. $2 \text{ fT}/\sqrt{\text{Hz}}$, w zakresie częstotliwości 1–100 Hz [5]. W celu zapewnienia małych szumów magnetycznych pomiary były wykonywane w pomieszczeniu ekranowanym magnetycznie, znajdującym się na Uniwersytecie Twente (Holandia). Sygnały z magnetometru były wzmacniane i filtrowane filtrem cyfrowym w paśmie 0,1 do 450 Hz. Sygnały zostały zapisane przy częstotliwości próbkowania 1000 Hz. Ten sam system akwizycji i przetwarzania danych był stosowany również przy pomiarze potencjałów wywołanych.

Do stymulacji nerwów stosowano prostokątny bodziec prądu stałego o czasie trwania 0,6 ms i częstotliwości powtarzania zmiennej losowo w granicach od 0,8 Hz do 1,2 Hz, w celu wyeliminowania efektu przyzwyczajenia i związanych z tym zmian morfologii odpowiedzi. Bodźce doprowadzano do kończyny za pomocą dwóch elektrod filcowych nasączonych roztworem soli fizjologicznej. Do zmiany intensywności bólu odczuwanego przez pacjenta stosowano znaną metodę uśmierzania bólu przez stymulację włókien nerwowych w rdzeniu kręgowym SCS (*Spinal Cord Stimulation*) za pomocą elektrody wszczepionej w tym celu do rdzenia kręgowego [7].

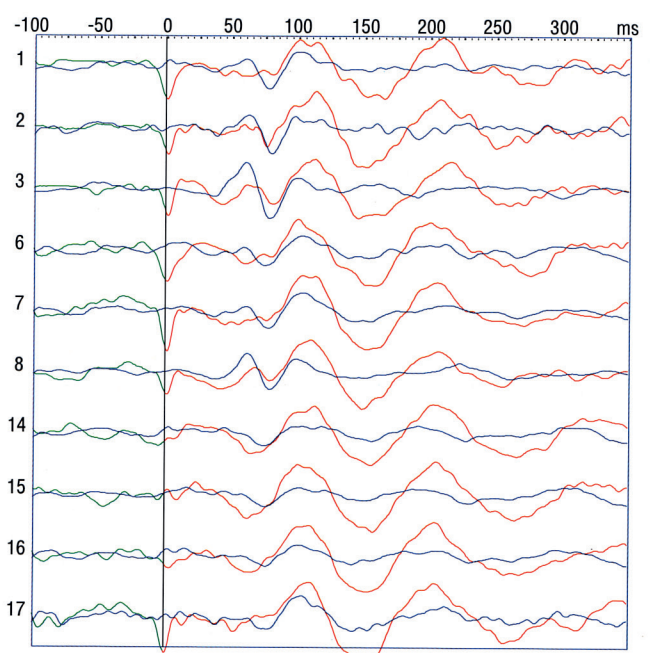
Wyniki badań

Przebadano 27 pacjentów z chronicznym bólem neuropatycznym. Większość z nich była potencjalnymi kandydatami do stałego stosowania SCS ze względu na małą skuteczność farmakologicznych środków przeciwbólowych. Poniżej opisane są trzy charakterystyczne przypadki ilustrujące możliwości proponowanej metody oszacowania bólu.

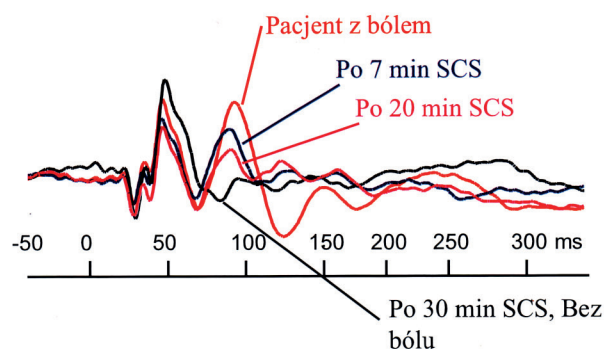
Na rys. 1 pokazane są pola magnetyczne odpowiedzi wywołanych u pacjenta z bólem chronicznym w nodze. Kilka lat przed opisanym badaniem pacjent (lat 47) przeszedł operację złamanej nogi. Po operacji okazało się, że odczuwa on silny ból ciągły w okolicach kostki, wynikający z uszkodzenia nerwu. Zmniejszone było również czucie w tej nodze. Ból nie malał mimo leczenia



Rys. 1. Odpowiedzi wywołane mózgu stymulacją nerwu strzałkowego u pacjenta z bólem. Linia niebieska – stymulowana noga zdrowa, linia czerwona – stymulowana noga chora



Rys. 2. Odpowiedzi wywołane stymulacją nerwu strzałkowego nogi chorej: linia czerwona – pacjent z bólem, linia niebieska – po uśmierzaniu bólu



Rys. 3. Zmiany amplitudy fali odzwierciedlającej intensywność bólu w zależności od czasu trwania stymulacji włókien w rdzeniu kręgowym (SCS).

farmakologicznego i zabiegów chirurgicznych. Na badania pacjent był przywożony na wózku inwalidzkim i wymagał pomocy przy poruszaniu się w pokoju badań. Zbadano odpowiedzi wywołane stymulacją nerwów strzałkowego i pośrodkowego. Badania wykazały, że odpowiedzi wywołane stymulacją nerwu strzałkowego mierzone nad przeciwległą półkulą mózgu mają największe amplitudy fal powodowanych procesami przetwarzania informacji bólowej. Pola magnetyczne wywołane stymulacją nerwu strzałkowego nogi zdrowej (linia niebieska) i chorej (linia czerwona), mierzone nad przeciwną półkulą mózgu, pokazane są na rys. 1. Czas oznaczony jako 0 ms jest chwilą podania bodźca stymulującego nerw strzałkowy. Jak widać odpowiedzi wywołane stymulacją nerwów w obu nogach zawierają te same fale począwszy od pierwszej występującej po czasie 40 ms, oznaczającej dotarcie fali pobudzenia do kory mózgowej oraz fal 60 ms i 75 ms do fali o latencji (opóźnieniu) ok. 90 ms. Po upływie tego czasu odpowiedzi wywołane stymulacją nogi chorej zawierają dodatkowe fale o latencji ok. 110 ms i 150 ms. Widać to najlepiej w kanałach 1, 2, 3, 18, 19. Fale te związane są z percepcją bólu. Znikają, gdy pacjent przestaje odczuwać ból po zastosowaniu środka znieczulającego. Fale te są również widoczne w zapisach uzyskanych po stymulacji nogi zdrowej, mają one jednak znacznie mniejsze amplitudy. Przeprowadzona analiza statystyczna (ANOVA) wykazała istotne różnice między zapisami w odpowiedziach na stymulację nogi zdrowej i chorej, $t = 4,05$ oraz $p < 0,0001$.

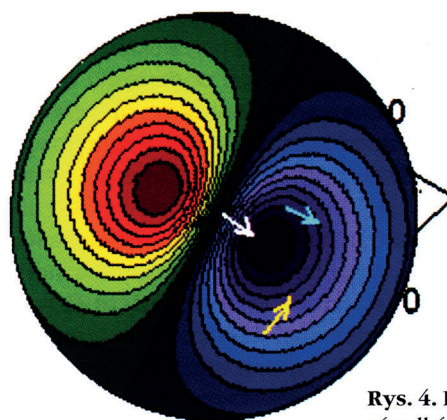
W przeprowadzonych badaniach do zmniejszania bólu stosowano metodę blokowania przewodzenia nerwów w rdzeniu kręgowym przewodzących informacje bólowe (SCS). W tym celu do rdzenia kręgowego wprowadzano elektrodę, którą podawano impulsy prądowe stymulujące neuron pośredni blokujący przewodnictwo informacji bólowej. Po wykonaniu badań wszczepiono na stałe stymulator i elektrodę, które służyły do eliminacji bólu. Pokazane fale znikają również po podaniu leków anestetycznych.

Wyniki badań innego pacjenta odczuwającego ból ciągły i sztywność nogi pokazano na rys. 2. Odpowiedzi wywołane stymulacją nerwu strzałkowego pacjenta z bólem (linia czerwona), nałożone są na odpowiedzi zarejestrowane w tych samych punktach pomiaru na głowie po zniesieniu bólu przez zastosowanie SCS. Gdy pacjent odczuwał

ból odpowiedzi wywołane zawierają dodatkowe fale o latencji 110 ms, 150 ms i 210 ms. Fala o latencji 150 ms u tego pacjenta ma największą amplitudę. Znika ona po zastosowaniu SCS, gdy pacjent przestał odczuwać ból.

Podobne zjawisko występuje przy stymulacji nerwu pośrodkowego. Na rys. 3 pokazano zmiany odpowiedzi wywołanych stymulacją nerwu pośrodkowego, zarejestrowane w jednym punkcie na głowie, dla różnych intensywności bólu zależnych od czasu trwania stymulacji włókien nerwowych w rdzeniu kręgowym (SCS). Osoba badana 25 lat wcześniej miała wypadek, w którym straciła dwa palce prawej ręki. Po dwudziestu trzech latach pacjent zaczął odczuwać ból w brakujących palcach, tzw. ból fantomowy. Narzekał na kłujący i piekący ból oraz nadmierną wrażliwość na zimno dłoni. Ze względu na miejsce występowania bólu w badaniach zastosowano stymulację nerwu pośrodkowego. Krzywa czerwona pokazuje odpowiedzi wywołane stymulacją nerwu pośrodkowego, gdy pacjent odczuwał maksymalny ból. Po wykonaniu tych pomiarów zaczęto stymulację rdzenia kręgowego SCS, która trwała 7 minut. Elektroda stymulująca była wszczepiona między 2. i 3. kręgiem szyjnym. Po 7 minutach ponownie zmierzono odpowiedzi wywołane stymulacją nerwu pośrodkowego. Wyniki pokazuje zapis na rys. 3 oznaczony kolorem niebieskim. Następnie ponownie stymulowano rdzeń kręgowy przez 13 min, po czym rejestrowano odpowiedzi wywołane. Po 30 minutach stymulacji pacjent przestał odczuwać ból, a odpowiedzi wywołane stymulacją ręki chorej były takie same jak ręki zdrowej. Jak widać z rys. 3, odpowiedzi z kory mózgowej o latencji od 30 ms do 70 ms nie są zmienione, są takie jak przy stymulacji ręki zdrowej. Natomiast fala o latencji 90 ms i następne zmieniają amplitudę zależnie od czasu stymulacji rdzenia kręgowego, co jest związane z intensywnością bólu odczuwanego przez pacjenta. Zmniejszanie intensywności bólu było oceniane również przez pacjenta w skali 1 do 10. Zmiany odczuwanego bólu są wywołane stymulacją włókien nerwowych transmitujących informacje bólową. Dla wszystkich przebadanych pacjentów fale o latencji 90-100 ms wywołane stymulacją nerwu pośrodkowego miały znacznie większe amplitudy w porównaniu do grupy kontrolnej zdrowych osób.

Przeprowadzona analiza wykazała, że źródła fal związanych z percepcją bólu pokazanych na powyższych rysunkach znajdują się w różnych miejscach w mózgu. Na rys. 4



Rys. 4. Lokalizacja ośrodków aktywnych

pokazano lokalizację źródeł fal o latencji 40 ms oraz 110 ms i 140 ms pokazanych na rys. 1. Źródła były modelowane dipolem prądowym, a do lokalizacji zastosowano program wykorzystujący algorytm Marquarda. Ponieważ położenie źródła fali o latencji 40 ms jest znane, może ono służyć jako punkt odniesienia do lokalizacji pozostałych źródeł.

Podsumowanie

Przedstawiona metoda badania bólu neuropatycznego została zastosowana do badania 27 pacjentów cierpiących ból chroniczny. U wszystkich badanych występowały dodatkowe fale w odpowiedziach wywołanych, gdy stymulowano kończynę bołącą. Amplituda tych fal zależała od intensywności odczuwanego bólu. Dodatkowe fale zniknęły po zastosowaniu metod eliminacji bólu za pomocą stymulacji włókien nerwowych w rdzeniu kręgowym, zgodnie z teorią mechanizmu przekazywania bólu (*gate control*) opisaną w [7, 8]. W kilku przypadkach udało się udowodnić istnienie bólu, chociaż wcześniejsza diagnoza lekarska nie dawała podstaw do takiego stwierdzenia. Badania wykazały, że proponowana metoda może być stosowana do obiektywnej oceny bólu neuropatycznego. Szerszy opis wyników badań i patologii badanych pacjentów jest zamieszczony w pracach [4, 6].

Bibliografia

1. Bromm B.: Consciousness, pain, and cortical activity. In: B. Bromm and J. E. Desmedt (Eds.), *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition, Advances in Pain Research and Therapy Vol. 22*, Raven Press, New York, 1995, pp. 35–59.
2. Dowman R.: SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. II. Effects of stimulus intensity on topographic pattern and amplitude. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 92 (1994) pp. 303–315.
3. Dowman R., Darcey, T. M. SEP topographies elicited by innocuous and noxious sural nerve stimulation. III. Dipole source localization analysis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 92 (1994) pp. 373–391.
4. Theuvsen P. J., Dunajski Z., Peters M. J., J. M. van Ree: Responses to median and tibial nerve stimulation in patients with chronic neuropathic pain, *Brain Topography* vol. 11, No 4, 1999, pp. 305–313.
5. Dunajski Z.: *Biomagnetyzm*, WKiŁ, Warszawa 1990.
6. Dunajski Z.: Brain evoked responses to median and tibial nerve stimulation as an indicator of pain perception in neuropathic pain. *Mat. Intern. Conference BIOMAG2000, Helsinki na CD oraz proceedings*.
7. Linderöth B.: Dorsal column stimulation and pain. Ph Thesis D., Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 1994.
8. Melzack R.: Phantom-limb pain and the brain. In: B. Bromm and J. E. Desmedt (Eds.), *Pain and the Brain: From Nociception to Cognition, Advances in Pain Research and Therapy Vol. 22*, Raven Press, New York, 1995, pp. 73–82.

Streszczenia artykułów naukowych

Pomiary bólu neuropatycznego, Zbigniew Dunajski – s. 10

Prezentowana metoda polega na porównaniu odpowiedzi mózgu wywołanych stymulacją nerwu pośrodkowego lub strzałkowego zależnie od miejsca pochodzenia bólu. Można wykorzystać potencjały wywołane mierzone na powierzchni głowy lub pole magnetyczne mierzone nad głową.

A method of neuropathic pain measurements, Zbigniew Dunajski – p. 10

Brain evoked responses were measured in patients with pain. The evoked responses can be used as an objective method for the evaluation of pain intensity. 27 patients suffering unilateral neuropathic pain were examined.