

Új adatok a neuropátiás fájdalom patomechanizmusához: terápiás evidenciák

TAJTI JÁNOS¹, SZOK DÉLIA¹ ÉS VÉCSEI LÁSZLÓ^{1,2}

¹ Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinika, Szeged

² Magyar Tudományos Akadémia és Szegedi Tudományegyetem Idegtudományi Kutató Csoportja, Szeged

Jelen munkánk irodalmi összefoglaló, melyet a PubMed alapján állítottunk össze. Neuropátiás fájdalom alatt olyan fájdalmat értünk, mely a szomatoszenzoros rendszer károsodásának vagy betegségének következményeként jelentkezik. Patomechanizmusában a perifériás és a centrális szenzitizáció játszik fontos szerepet. Klinikailag égő, lüktető fájdalom és érzészavar (hiperalgécia, allodynia) jellemzi. Terápiájában antidepresszívumok, antiepileptikumok, opioidok és neurostimulációs eljárások használatosak.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(1): 13-17*)

Kulcsszavak: neuropátiás fájdalom, perifériás szenzitizáció, centrális szenzitizáció, terápiás evidenciák

Neuropátiás fájdalom alatt olyan fájdalmat értünk, mely a szomatoszenzoros rendszer károsodásának vagy betegségének következményeként jelentkezik (Jensen és mtsai, 2011). Lokalizáció szempontjából a perifériás vagy a központi idegrendszert érinti. Patomechanizmusa pontosan nem ismert. A legelfogadottabb elméletek szerint a szenzitizáció jelensége áll a kórfolyamat hátterében, mely magába foglalja az elsődleges, a másodlagos és a harmadlagos érző neuronokat, valamint a spinális és cerebrális gliális elemeket. Klinikailag fájdalom (égő, lüktető) és érzészavar (hiperalgécia, allodynia) jellemzi. A diagnózist az anamnézis mellett műszeres vizsgálatok (elektroneuronográfia, kiváltott válaszok) és kérdőíveken (DN4, S-LANSS, painDETECT) alapuló felmérések segítik (Bennett és mtsai, 2005; Bouhassira és mtsai, 2005; Freynhagen és mtsai, 2006; Bennett és Bouhassira, 2007; Bennett és mtsai, 2007; Freynhagen és Bennett, 2009). Terápiájában antidepresszívumok (tricyklusos), antiepileptikumok (pregabalin, gabapentin, lamotrigin), opioidok, felszíni tapaszok (lidokain, kapszaicin) és neurostimulációs eljárások használatosak (Beniczky és mtsai, 2005; Attal és mtsai, 2010).

ESZKÖZÖK, MÓDSZEREK

Az irodalmi áttekintésünk összeállításakor a National Library of Medicine PubMed rendszerének segítségével dolgoztunk. Munkánk során a perifériás

és centrális neuropátiás fájdalom, a szenzitizáció, az allodynia címszavakkal beszűkített adatbázisok alapján tekintettük át a szakirodalmat.

EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

Patomechanizmus

Szenzitizáció alatt értjük a neuronokban nem változó stimulus hatására kialakuló fokozott afferens választ (Goadsby, 2005). A szenzitizációnak két fő formáját különböztetjük meg: a perifériás és a centrális szenzitizációt.

A perifériás szenzitizáció kémiai módon indukált funkcionális plaszticitásváltozás, melynek során a magas ingerküszöbű nociceptorok átalakulnak alacsony ingerküszöbű nociceptorokká (Woolf, 1997). A neuropátiás fájdalom vonatkozásában a perifériás szenzitizáció neuronális elemeit az érző ganglionokban (hátsó gyöki ganglion-DRG, trigeminális ganglion) elhelyezkedő pseudounipoláris idegsejtek képezik. A kémiai stimulus ezen idegsejtek perifériás idegvégződéseire hat. A kémiai ingert a perifériás idegrostok sérülése következtében a nociceptorok környezetében felszabaduló gyulladáshoz vezető mediátorok (prostaglandin E₂, bradykinin, hisztamin, szerotonin, citokinek: interleukin-1, -6, -α, -β, tumor necrosis factor-α) jelentik, melyet „gyulladáshoz vezető levesnek” (inflammatory soup) nevezünk (Biggs és mtsai, 2010;

Finnerup és Jensen, 2006). Az elsődleges neuronok (pszeudounipoláris idegsejtek) perifériás nyúlványának sérülését követően az ideg által ellátott bőrterületen is változások következnek be. A Langerhans sejtek, a keratinociták és a környezetükben lévő hízósejtek aktiválódnak. A Langerhans sejtek száma megnövekszik, a keratinociták immuntulajdonságot mutatnak és együttesen a hízósejtekkel pro-inflammátoros citokinekkal, nitrogén monoxiddal (NO) és növekedési faktorokkal árasztják el a nociceptorok környezetét (Calvo és mtsai, 2012). Közvetlenül a sérülés helyétől disztálisan lévő idegrostokban bekövetkezik a Waller-féle degeneráció, melynek során a Schwann sejtek proliferálnak és kemokineket bocsátanak környezetükbe. Ennek hatására immunsejtek (makrofágok, limfociták) gyülekeznek a sérülés környékére, melyek újabb és nagy mennyiségű gyulladáshoz vezető mediátorokat szabadítanak fel, így a sérült és a közvetlenül mellettük futó ép idegrostok szenzitiválódnak (Calvo és mtsai, 2012). A sérülés közvetlen környezetében az idegnövekedési faktor (NGF) hatására feszültségfüggő Na^+ -ioncsatornák (Na_v) alakulnak ki, melyek ektópiás ingerképző helyként szerepelnek (Finnerup és Jensen, 2006). A ganglionban a szatellita sejtek proliferálódnak, makrofágok szűrnek be környezetükbe, citokineket és kemokineket választanak ki, melyek hatására a DRG neuronok aktiválódnak (Calvo és mtsai, 2012). A perifériás szenzitiváció klinikai jele az égő, lüktető fájdalom. Vékonyrost neuropátiában bőrbioptziák során a Langerhans sejtek nagymértékben megnövekedett számát mutatták ki (Casanova-Molla és mtsai, 2012). Komplex regionális fájdalom szindróma 1-es típusában (CRPS-1) és poszt-herpeszes neuralgiában a keratinocitákban megnövekedett kalcitonin gén-rokon peptid (CGRP) koncentrációt, valamint újonnan képződött feszültségfüggő Na^+ -ioncsatornákat figyeltek meg (Zhao és mtsai, 2008; Hou és mtsai, 2011). Összefüggést mutattak ki humán bőrbioptziák vizsgálata során a neuropátiás fájdalom súlyossága, valamint a gyulladáshoz vezető sejtek száma és a citokinexpresszió foka között (Lindenlaub és Sommer, 2003).

A perifériás szenzitiváció útján hiperreaktív állapotba került elsődleges érző neuronok folyamatosan ingerlik az átkapcsoló (second-order) neuronokat, melynek következtében szenzitiválódnak. Ezt a folyamatot, a másodlagos neuronok szenzitiválódását nevezzük *centrális szenzitivációnak*. Létrehozásában meghatározó a másodlagos neuronokban az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor foszforilációja nyomán kialakult fokozott glutamátérzékenység (Salter, 2012; Wolf, 1997). Az átkapcsoló neuronokban az NO sti-

mulálta nitrogén monoxid szintáz hiperaktivitás is szerepet játszik (Goadsby, 2005; Párdutz és mtsai, 2000).

Az elmúlt évek kísérletes vizsgálatai igazolták, hogy az elsődleges érző neuron perifériás ágának sérülését követően a centrális ágból a gerincvelőben kémiai aktív anyagok, többek között növekedési faktorok szabadulnak fel. Ezek közül a legjelentősebbnek a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) befolyását vélik. A BDNF hatására rezidens mikrogliák aktiválódnak és szintén BDNF-et bocsátanak környezetükbe, melyek hatására a másodlagos érző neuronok hiperaktív állapotba kerülnek és a harmadlagos neuronokat (thalamusz) aktiválják (Biggs és mtsai, 2010).

A másodlagos neuronok szenzitivációját (centrális szenzitiváció) fiziológiailag jellemzi: a kiszélesedett receptormező, a megnövekedett spontán és kiváltott tüzelési frekvencia, valamint a korábban ezen sejtekben ingerületet kiváltani nem képes stimulusok hatásának aktiválódása (Goadsby, 2005; Burstein és mtsai, 2000; Woolf és Salter, 2000).

Klinikailag az átkapcsoló neuronok hiperaktivitása következtében alakul ki a perzisztáló fájdalom (átmeneti stimulálás után hosszan fennmaradó fájdalom), a kisugárzó fájdalom (a fájdalom a nem sérült környező szövetekre is kiterjed), valamint az érzészavar (hiperalgészia és allodynia). Az allodynia olyan érzészavar, melynek során a normál körülmények között fájdalommentlen ingerek fájdalmat váltanak ki (pl. finom tapintásra a beteg tapintás helyett fájdalmat érez).

Terápiás evidenciák

A neuropátiás fájdalom kezelésében a tényeken alapuló orvoslás eredményei alapján az Európai Neurológiai Társaságok Szövetségének (EFNS) 2010-es ajánlása az 1. táblázatban látható. Az Amerikai Neurológiai Akadémia (AAN) fájdalmas diabéteszes neuropátia kezelésében megállapított rangsorolását a 2. táblázat mutatja be. A gyógyszeres kezelésekre nem jól reagáló esetekben az EFNS neurostimulációs eljárásokkal kapcsolatos ajánlását a 3. táblázat ismerteti.

KÖVETKEZTETÉS

A neuropátiás fájdalom hátterében a perifériás és a centrális szenzitiváció folyamata áll. Ez magába foglalja az elsődleges érző neuronok, a gerincvelői átkapcsoló neuronok és a thalamuszban lévő harmadlagos neuronok egységét. Újkeletű megfigyelések alapján a bőrben a keratinociták és Langerhans sejtek, valamint a gerincvelői mikrogliák aktiváció kitüntetett szereppel bír. A neuropátiás fájdalom kezelésében

1. táblázat Az Európai Neurológiai Társaságok Szövetségének (EFNS) 2010-es ajánlása a neuropátiás fájdalom kezelésével kapcsolatban a tényeken alapuló orvoslás eredményei alapján

Etiológia	Első vonalbeli ajánlás	Második vonalbeli ajánlás
Fájdalmas diabéteszes neuropátia	duloxetin, gabapentin, pregabalin, triciklusos antidepresszívumok, venlafaxin ER	opioidok, tramadol
Posztherpeszes neuralgia	gabapentin, pregabalin, triciklusos antidepresszívumok, lidokain tapasz	kapszaicin tapasz, opioidok
Trigemínus neuralgia	karbamazepin, oxkarbazepin	sebészi beavatkozás
Centrális eredetű (stroke, sclerosis multiplex, gerincvelő sérülés) neuropátiás fájdalom	gabapentin, pregabalin, triciklusos antidepresszívumok	kannabinoidok, lamotrigin, opioidok, tramadol

(Attal és mtsai, 2010)

2. táblázat Az Amerikai Neurológiai Akadémia (AAN) rangsorolása a fájdalmas diabéteszes neuropátia kezelésében

A szintű ajánlás	B szintű ajánlás
pregabalin	antikonvulzívumok (gabapentin, valproát)
	antidepresszívumok (venlafaxin, duloxetin, amitriptilin)
	opioidok (morfinszulfát, dextrometorfán, tramadol, oxikodon)
	egyéb (kapszaicin, izoszorbid dinitrát spray, transzkután elektromos idegstimuláció - TENS)

(Bril és mtsai, 2011)

3. táblázat Az EFNS ajánlása a neurostimulációs eljárások alkalmazásával kapcsolatban a gyógyszeres kezelésre nem jól reagáló esetekben

Etiológia	Beavatkozás típusa
gerincvelő sérülés, post-stroke fájdalom	motoros kéreg ingerlése transzkraniális mágneses stimulációval (rTMS)
fantom fájdalom	thalamusz, periakveduktális szürkeállomány ingerlése mély agyi stimulációval (DBS)
komplex regionális fájdalom szindróma, failed back szindróma	gerincvelői hátsókötél epidurális ingerlése gerincvelői stimulációval (SCS)
arcfájdalom, post-stroke fájdalom	motoros kéreg ingerlése motoros kéreg stimulációval (MCS)

(Cruccu és mtsai, 2007)

nincs helye minor analgetikumok, nem-szteroid gyulladásgátlók és anxiolitikumok alkalmazásának. Kívánatos a fentiekben részletezett antiepileptikumok, antidepresszívumok és opioidok adása, szükség szerint kiegészítve neurostimulációs eljárásokkal.

Köszönetnyilvánítás. A munka létrejöttét támogatta: a Magyar Tudományos Akadémia és a Szegedi Tudományegyetem Idegtudományi Kutató Csoportja, a TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052.

Levelező szerző: Dr. Tajti János, SZTE Neurológiai Klinika, 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Tel.: 62/545-355, fax: 62/545-597 e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

IRODALOM

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haandpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neur*, 17:1113-1123.
2. Beniczky S, Tajti J, Varga E, Vécsei L (2005) Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *J Neural Transm*, 112:735-749.
3. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R (2007) Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*, 127:199-203.
4. Bennett MI, Bouhassira D (2007) Epidemiology of neuropathic pain: Can we use the screening tools. *Pain*, 132:12-13.
5. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J (2005) The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinic and postal research. *J Pain*, 6:149-158.
6. Biggs JE, Lu VB, Stebbing MJ, Balasubramanyan S, Smith PA (2010) Is BDNF sufficient for information transfer between microglia and dorsal horn neurons during the onset of central sensitization? *Mol Pain*, 6:44-58.
7. Bouhassira D (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114:29-36.
8. Bril V, England JD, Franklin GM, Backonja M, Cohen JA, Del Toro DR, Feldman EL, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne DW; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (2011) Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy--report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. *Muscle Nerve*, 43:910-917.
9. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH (2000) An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*, 47:614-624.
10. Calvo M, Dawes JM, Bennett DLH (2012) The role of the immune system in the generation of neuropathic pain. *Lancet Neurol*, 11:629-642.
11. Casanova-Molla J, Moral SM, Planas-Rigol E (2012) Epidermal Langerhans cells in small fiber neuropathies. *Pain*, 153:982-989.
12. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS (2007) EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neur*, 14:952-970.
13. Finnerup NB, Jensen TS (2006) Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain – a critical analysis. *Nature Clin Pract Neurol*, 2:107-115.
14. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR (2006) DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*, 22:1911-1920.
15. Freynhagen R, Bennett MI (2009) Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ*, 339:391-395.
16. Goadsby, PJ (2005) Migraine, allodynia, sensitisation and all of that. *Eur Neurol*, 53:10-16.
17. Hou Q, Barr TP, Gee L (2011) Keratinocyte expression of calcitonin gene-related peptide beta: implications for neuropathic and inflammatory pain mechanisms. *Pain*, 152:2036-2051.
18. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, Treede RD (2011) A new definition of neuropathic pain. *Pain*, 152:2204-2205.
19. Lindenlaub T, Sommer C (2003) Cytokines in sural nerve biopsies from inflammatory and non-inflammatory neuropathies. *Acta Neuropathol*, 105:593-602.
20. Párdutz Á, Krizbai I, Multon S, Vécsei L, Schoenen J (2000) Systemic nitroglycerin increases nNOS levels in rat trigeminal nucleus caudalis. *Neuroreport*, 11:3071-3075.
21. Salter MW. Dorsal horn plasticity and neuron-microglia interactions. In: *Pain 2012, Refresher Courses. 14th World Congress on Pain*. Ed.: Tracey I, IASP Press, Seattle, USA 2012.
22. Woolf CJ. Molecular signals responsible for the reorganization of the synaptic circuitry of the dorsal horn after peripheral nerve injury: The mechanisms of tactile allodynia. In: *Molecular Neurobiology of Pain, Progress in Pain Research and Management*. Ed.: Borsook D, IASP Press, Seattle, USA, 1997.
23. Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science*, 288:1765-1769.
24. Zhao P, Barr TP, Hou Q (2008) Voltage-gated sodium channel expression in rat and human epidermal keratinocytes: evidence for a role in pain. *Pain*, 139:90-10.

New data for the pathomechanism of neuropathic pain: therapeutic evidences

The present work is based on literature data from PubMed. Neuropathic pain is caused by a lesion or disease of the somatosensory system. Peripheral and central sensitization play a crucial role in its pathomechanism. The clinical symptoms are mainly characterized by burning and throbbing pain and sensory disturbances like hyperalgesia and allodynia. Therapeutic recommendations are antidepressants, antiepileptics, opioids and neuro-stimulation methods.

Keywords: neuropathic pain, peripheral sensitization, central sensitization, therapeutic evidences