

E. A. ADRIAN

FIZJOLOGICZNY MECHANIZM BÓLU

Nie zamierzam usprawiedliwiać wyboru tematu niniejszego odczytu; zjawisko bólu stanowi problem zarówno dla fizjologii jak i medycyny w ogóle, przy czym jest to problem równie praktyczny, jak i akademicki. Odczuwamy potrzebę poznania procesów zachodzących w układzie nerwowym podczas doznań bólowych i to zarówno, aby zwiększyć naszą wiedzę o fizjologii czucia, jak i w celu wykorzystania tej wiedzy w leczeniu bólu jaki cierpimy w chorobie i przy zranieniu.

Przepraszam natomiast za to, iż będziemy musieli poświęcić sporo czasu na rozważania nierozstrzygniętych zagadnień dotyczących sygnałów nerwowych wywołujących ból, lecz myślę, że warto zwrócić uwagę Państwa na współczesny stan wiedzy w tym zakresie; nie jest ona zadowolająca, lecz osiągnęła już to stadium kiedy jakaś nowa idea lub obserwacja może ukazać cały przedmiot w nowym świetle.

Wątpliwości zaczynają się już przy badaniu struktur obwodowych, gdyż nie wiemy jaki rodzaj sygnalizacji docierający do ośrodkowego układu nerwowego wywołuje ból i towarzyszące mu reakcje.

Gdy zaistniała po raz pierwszy możliwość rejestracji impulsów w czuciowych włóknach nerwowych wydawało się, że nie powinno być większych trudności ze zbadaniem sygnałów bólowych. Jeśli można izolować pojedyncze włókna nerwowe i rejestrować w nich impulsy, to powinno być możliwe wykrycie czy impulsy wywołujące ból biegną jakimś określonym rodzajem włókien, lub czy posiadają jakiś określony charakter — określoną częstość bądź wzorzec impulsów itd. Wkrótce jednak stało się jasne, że trudności do pokonania jest jeszcze wiele, o wiele łatwiej bowiem jest rejestrować impulsy w dużych włóknach niż w małych.

Średnica włókien w pniu nerwowym waha się od 18 mikronów w najgrubszych włóknach do ułamka mikronu w najcieńszych aksonach. Gasser i Erlanger stwierdzili, że włókna dzielą się na trzy główne grupy: włókna A z osłonką rdzenną, których średnica wynosi 2—16 μ , a szybkość przewodzenia impulsów — od 10 do 120 m/sék., włókna B układu wegetatyw-

nego przewodzące z szybkością 10—20 m/sek. i bezrdzenne włókna C o szybkości przewodzenia 0,5—2 m/sek. Ranson odkrył w 1919 r., iż liczne z włókien bezrdzennych wchodzi do rdzenia kręgowego przez tylne korzonki i prawdopodobnie są włóknami czuciowymi. Było to kilka lat przed tym zanim pogląd ten ogólnie przyjęto (Langley, ówczesny profesor fizjologii w Cambridge, nigdy nie zgodził się z tym poglądem), lecz ponieważ w tym czasie powszechnym uznaniem cieszyła się teoria Heada i Riversa dwóch układów włókien czuciowych; epikrytycznego — dla słabych bodźców dotykowych i protopatycznego — dla bólu, i ponieważ układ protopatyczny wydawał się bardziej pierwotny, wydawało się naturalnym, że bezrdzenne włókna czuciowe mogą być właśnie włóknami czucia protopatycznego. Późniejsze badania jeszcze wzmocniły to przekonanie, np. Clark, Hughes i Gasser w 1935 r. wykazali, że elektryczne drażnienie nerwu czuciowego po zablokowaniu włókien A i B asfikcją lub uciskiem nerwu wywołuje rozległe efekty odruchowe w oddychaniu i ciśnieniu krwi. Jednakże bardzo mała szybkość przewodzenia we włóknach C sugerowała, iż włókna te nie mogą być jedyną drogą sygnałów bólowych. I tak np. w zjawisku podwójnego bólu odkrytym przez Thunberga (1901), drugi ból pojawiał się po okresie utajenia odpowiadającym szybkości przewodzenia we włóknach wolno przewodzących, jednakże pierwszy ból występował zbyt wcześnie.

Tak więc musiano uznać za włókna bólowe również i najmniejsze włókna grupy A (rdzenne włókna o średnicy 2 μ , tzw. włókna delta), tym bardziej, że w 1933 r. Heinbecher, Bishop i O'Leary, drażniąc nerwy czuciowe bodźcem o narastającym natężeniu stwierdzili, iż reakcje bólowe pojawiają się wyraźnie już przy natężeniu bodźca wystarczającym do zadrażnienia włókien delta, chociaż zbyt słabym, aby podrażnić włókna grupy C. Ten kierunek badań dostarczył więc dowodów dla wniosku, że sygnały bólowe biegną w zasadzie przynajmniej, w najmniejszych mielinizowanych i niemielinizowanych włóknach; nie wiedziano natomiast czy większe włókna grupy A mogą wywoływać ból, lecz niewiele przemawiało za taką możliwością.

Niestety, rejestrując wyładowania elektryczne w nerwie, nigdy nie możemy być pewni, że rejestrujemy zjawiska zachodzące we włóknach bezrdzennych. Wielkość potencjałów czynnościowych waha się zależnie od średnicy włókien; bardzo łatwo jest rejestrować potencjały w dużych włóknach A, lecz już potencjały najmniejszych włókien tej grupy ledwo się wyróżniają z poziomu szumów i to nawet przy użyciu najnowocześniejszych wzmacniaczy. Nieco lepsze warunki rejestracji mamy u żaby i tu rzeczywiście wydawało się, że bardzo małe włókna odpowiedzialne są za reakcje bólowe.

W dawniejszych doświadczeniach na żabach najlepsze dowody otrzymano przy badaniu małych nerwów skórnych lub korzonków tylnych wchodzących do rdzenia. Słabe bodźce dotykowe zawsze wywołują wyładowanie szybko przewodzonych impulsów o dużej amplitudzie, podczas gdy bodźce bólowe dają bardzo małe impulsy wolno przewodzone. Podrażnienie kwasem lub ukłucie nieuszkodzonej skóry wywołuje kilka dużych impulsów w momencie dotknięcia skóry i długotrwałe wyładowania drobnych potencjałów. Jeśli usunie się powierzchniową warstwę skóry, to lekkie bodźce dotykowe nie wywołują żadnych reakcji, zaś silny ucisk powoduje liczne małe impulsy.

Było więc zupełnie jasne, że u żaby impulsy wywołane słabymi bodźcami dotykowymi na skórze są przewodzone głównie przez duże włókna czuciowe, zaś sygnalizacja uszkodzenia — przez małe; nie można było jednak powiedzieć z całą pewnością, że słaby bodziec dotykowy nigdy nie podrażnia mniejszych włókien. Od czasu do czasu w pewnych odcinkach skóry otrzymywano bowiem zarówno impulsy wolno przewodzone jak i duże wyładowania. I nie można rozstrzygnąć czy wolno przewodzone impulsy otrzymywane w zapisach pochodzą z włókien mielinizowanych (grupy delta) czy też z włókien bezrdzennych grupy C.

U ssaków natomiast jeszcze mniej mamy dowodów na istnienie takiego rodzaju zróżnicowanej wrażliwości włókien dużych i małych w przypadku mechanicznego drażnienia skóry. W 1931 r. jedyną różnicą jaką mogłem zaobserwować (u kota i królika) było to, że obszar skóry zaopatrywany przez małe włókna danego nerwu był często większy niż obszar unerwiony przez włókna duże. W środku pola odbiorczego można było jedynie stwierdzić, iż nieco silniejsze bodźce dotykowe są potrzebne do wywołania impulsów w drobnych włóknach, jednak z pewnością nie były do tego potrzebne **bodźce bólowe**.

Włókna nerwowe ssaków były badane jeszcze dokładniej przez *Zottermana*, a ostatnio dzięki nowym metodom udało się precyzyjnie zmierzyć szybkość przewodzenia impulsów w różnych włóknach. Doświadczenia *Zottermana* wykazały, że lekkie dotykanie skóry (kropla wody lub strumień powietrza) podrażnia grupę dużych włókien, lecz w ślad za tym następują zwykle także i wyładowania drobnych impulsów. Niektóre z nich przenoszą się bardzo wolno i pochodzą prawdopodobnie z włókien C, choć wywołujący je bodziec w żadnym przypadku nie może spowodować bólu.

Nie można być pewnym, że rejestrowany impuls pochodzi z włókna C dopóki nie zmierzy się szybkości jego przewodzenia. Obecnie istnieje szereg nowych metod zapewniających właściwy pomiar. *Douglas* i *Ritchie* posługują się jedną z nich, polegającą na wysyłaniu wzdłuż nerwu czuciowego antydromowej salwy impulsów (tj. w obwodowym kierunku)

i obserwują jak zmienia się zapis elektryczny, gdy niektóre z włókien są pobudzone, co powoduje zablokowanie impulsów antydromowych. Iggo używa podobnej techniki, jednak wycina przy tym cienki pęczek z całego nerwu, tak że może rejestrować pojedyncze impulsy.

Obie te metody zostały ostatnio wykorzystane do uzyskania nowych danych o włóknach C, a więc włóknach przewodzących z prędkością poniżej 2 m/sek. i jest całkiem pewne obecnie, niezależnie od tego jak rzecz się ma u żab, że we włóknach C powstają impulsy pod wpływem całego szeregu bodźców nie powodujących zadrażnień bólowych. We włóknach tych wykryto szeroki diapazon wrażliwości: niektóre można pobudzić lekkim poruszeniem włosów, inne znów wymagają silniejszego bodźca, który mógłby wywołać ból, np. uszczypnięcia lub silnego ucisku. Wyładowania we włóknach C często trwają jeszcze jakiś czas po zakończeniu mechanicznego drażnienia skóry, lecz niezależnie od tego i od różnych stosunków czasowych wydaje się, że zasadniczą różnicą między włóknami A i C jest szerszy zakres wrażliwości zakończeń włókien C na bodźce mechaniczne. Niektóre z nich reagują na bodźce mogące wywołać ból, natomiast tylko nieliczne spośród włókien A wymagają czegoś więcej niż bardzo słabego bodźca dotykowego. Tak więc podstawowym wnioskiem z pracy Iggo nad włóknami C jest to, że różnią się one tylko nieznacznie od włókien A, mianowicie powolnością reagowania i przewodzenia oraz częstotścią impulsów. Ich receptory wydają się nie mniej specyficzne, reagując wybiórczo na ciepło, zimno lub bodźce dotykowe, a ich wyładowania są również regularne jak włókien A.

Oczywiście można przypuścić, że żadna z używanych metod nie jest odpowiednia do wykrycia impulsów w najmniejszych włóknach C i że one właśnie są bezpośrednio odpowiedzialne za ból. Włókna te jednakże przewodzą niezmiernie wolno (0,5 m/sek. lub mniej), a obserwowana latencja reakcji bólowych jest za krótka, aby mogły one zależeć od sygnałów biegnących tak powoli. To też z punktu widzenia fizjologii bólu wyniki te, uzyskane na ssakach, niewiele nam mówią i podają w wątpliwość interpretację wyników uzyskanych na żabach. Tam bowiem wynikiem zadrażnienia skóry przez kwas, uszczypnięcie lub ucisk jest reakcja układu włókien małych (być może bezrdzennych) reagujących tylko na zmiany temperatury i bodźce nocycyptywne. U ssaków, w odróżnieniu od żab, drobne włókna przewodzą także i bodźce dotykowe, brak zaś dowodów na istnienie specjalnych pobudzeń przy uszkodzeniu. Sądzę, iż należy przyjąć, że niektóre z mniejszych włókien mielinizowanych (Gasserowska grupa delta) związane są z bólem, gdyż przy niektórych reakcjach bólowych szybkość przewodzenia musi być większa niż 2 m/sek. (np. w odruchu zgięcia) i wydaje się też bardzo prawdopodobne, że niektóre sygnały bólowe przenoszone są przez zbyt małe włókna, aby dać

mierzalne potencjały czynnościowe. U zaby kwas działający na skórę jest wygodnym bodźcem, gdyż wywołuje reakcję bólową, a nie drażni zakończeń dotykowych; u ssaków próbowano działania środków chemicznych, jak acetylocholino i histaminy, lecz nie uzyskano wyraźnych efektów w czynności włókien nerwowych, inne zaś bodźce wywołujące ból również przyniosły rozczarowanie. Douglas i Ritchie nie uzyskali żadnych efektów ani po histaminie ani przy silnym napromieniowaniu cieplnym. Iggo nie uzyskał jasnych wyników ani przy użyciu środków chemicznych ani też przy mechanicznym drażnieniu odcinka skóry, w którym wywołano proces zapalny.

Wszystko to przemawia za możliwością, iż najmniejsze włókna grupy C mogą odgrywać znaczną rolę w sygnalizacji niektórych form bólu. Metody nasze są jeszcze niedostatecznie czułe, aby wykryć procesy zachodzące w tych włókienkach. Douglasowi i Ritchiemu nie udało się uzyskać wielu informacji dotyczących włókien C przewodzących z szybkością poniżej 1 m/sek., a Iggo jest zdania, że dotychczas nikomu nie udało się wyodrębnić najmniejszych włókien C opisanych przez Gassera i zbadać zachodzące w nich procesy. Z pewnością istnieje wiele takich bardzo małych niemielinizowanych włókien i jestem pewien, że bez odkrycia nowych sposobów ich badania nie zdobędziemy wiadomości o ich funkcji.

Zniechęcająco brzmi stwierdzenie, iż tak mało wiemy o obwodowym mechanizmie bólu, zwłaszcza że ośrodkowe efekty bólu są tak oczywiste. Kwas działający na skórę zaby rdzeniowej wywołuje gwałtowne reakcje ruchowe, uszczypnięcie wywołuje u nas ostry ból powodujący nagły ruch, a uszkodzona okolica dostarcza ciągłego bólu, który określa całe nasze zachowanie. Ośrodkowe skutki bólu są tak oczywiste, że musi istnieć jakieś połączenie między obwodem i mózgiem i powinniśmy się spodziewać wykrycia impulsów nerwowych odpowiedzialnych za reakcje bólowe.

Obecnie chciałbym omówić niektóre z nowszych, jak się wydaje, bardziej obiecujących badań.

Klinicyści neurologowie (od Brown-Sequarda począwszy) stwierdzili, iż sygnały bólowe przewodzone są w rdzeniu kręgowym głównie w sznurach przedniobocznych w obrębie szlaku rdzeniowo-wzgórzowego. Czucie bólu, ciepła i zimna zostaje zniesione lub upośledzone po przecięciu połowicznym rdzenia po stronie przeciwległej. Czucie dotyku ma swoje drogi zarówno w sznurze bocznym po stronie przeciwległej jak i w tylnym sznurze tej samej strony.

Nie wiemy zbyt wiele o charakterze impulsów wykrywanych w szlaku rdzeniowo-wzgórzowym lub też w komórkach nerwowych rdzenia, dających początek włóknom tego szlaku. Ponieważ jednak włókna te biegną do jąder wzgórza, na tych ostatnich na razie skupiła się uwaga badaczy.

Jak wiadomo, komórki jąder wzgórza wysyłają impulsy dotykowe do

somatycznej czuciowej okolicy kory. Mamy tu, podobnie jak i we wzgórzu, rzutowaną („point to point”) reprezentację powierzchni ciała. Jednakże ostatnio *Mountcastle* z Instytutu *Johnsa Hopkinsa* przeprowadził precyzyjne badania okolicy wzgórzowej i wykazał, jak się wydaje, że jedne okolice wzgórza związane są funkcjonalnie z dobrze umiejscowionym i różnianym czuciem skórny, inne zaś — bardziej z sygnalizacją bodźców bólowych z szerokich pól odbiorczych.

W badaniach tych posługuje się on techniką mikroelektrodową, a doświadczenia prowadzone są na kotach zarówno uśpionych jak i w stanie czuwania. Przy odprowadzeniach z jąder brzuszno-dolnych (ventro-basal region) wzgórza, napotyka się na neurony, z których większość reaguje swoiście na bodźce dotykowe, ruchy itd. w określonych, niewielkich odciinkach ciała. I z tych to właśnie okolic impulsy są przekazywane do pierwszych okolic czuciowych kory, dając dokładną mapę powierzchni odbiorczej. Natomiast w okolicy tylnej wzgórza (posterior group), obok nielicznych komórek reagujących na ściśle określone bodźce, większość komórek zachowuje się zupełnie inaczej. Około 60% neuronów reaguje wyłącznie na bodźce nocyceptywne: klucie, szczypanie, nacinanie skóry itp., a mechanorecepcyjnych komórek tej okolicy nie cechuje specyficzność umiejscowienia bodźca — nie ma tu uporządkowanego rzutowania powierzchni ciała i pojedyncze komórki mogą odpowiadać na bodźce bólowe z rozległych obszarów, z obu połów ciała, lub prawie z całej powierzchni ciała. Komórki te nie są również specyficzne w stosunku do jakości bodźca: niektóre z nich reagują zarówno na bodźce dźwiękowe jak i bólowe. Żadne z nich nie reagują na nieznaczne ruchy w stawach, będące skądinąd tak silnymi bodźcami dla komórek w brzuszno-bocznej okolicy (ventro-lateral region) i dla neuronów kory czuciowej. Impulsy wywołane przez ruchy stawów są wyraźnie związane z czuciem ułożenia kończyn. W tylnych jądrach jednakże 60% spośród komórek zbadanych przez *Mountcastle'a* reagowało tylko na bodźce bólowe i nie dawało żadnej lub prawie żadnej informacji o lokalizacji tych bodźców.

Wyładowania tych komórek nie wyróżniały się niczym poza długotrwałymi wyładowaniami następczymi i dwu- trzykrotnie dłuższym okresem utajenia w porównaniu z reakcjami komórek okolicy brzuszno-dolnej.

Stwierdzono dużą różnorodność wielkości pola odbiorczego dla komórek okolicy tylnej: niektóre z nich reagują na słabe bodźce mechaniczne, lecz nie wykazują żadnego uporządkowania topograficznego jakie występuje w okolicy brzuszno-dolnej; pole recepcyjne jest często obustronne i co ciekawsze, wielkość pola odbiorczego znacznie się zmienia zależnie od głębokości narkozy.

Wydaje się przeto, że neurony tylnych jąder wzgórza są specjalnie przeznaczone do odbierania sygnałów bólowych, natomiast dokładna lokalizacja

zacja bodźców zachodzi poprzez komórki okolicy brzuszno-dolnej. Są dane anatomiczne wykazujące, że wiele włókien szlaku rdzeniowo-wzgórzowego (przewodzących impulsy bólu i temperatury) kończy się w jądrach tylnych, podczas gdy włókna sznurów tylnych rdzenia docierają do okolicy brzuszno-dolnej.

Mountcastle podkreśla ponadto, że tylne jądra wzgórza posiadają połączenia z drugą okolicą czuciową (somatyczną) kory.

U kota drugie pole czuciowe znajduje się do przodu od *gyrus ectosylvius*. Okolica ta była dotąd przyczyną konsternacji, gdyż poza oczywistymi elektrofizjologicznymi dowodami jej istnienia nic nie wiedzano o jej funkcji i brakowało też innego typu dowodów jej istnienia. Nie jest ona tak łatwa do wymapowania jak duża pierwsza okolica czuciowa, gdyż głębokość anestezy wydaje się tu silnie oddziaływać, wykryto ją wszakże u wszystkich rodzajów ssaków. Jest również dokładne rzutowanie powierzchni ciała i otrzymuje się elektryczne reakcje na słabe bodźce dotykowe. Niewątpliwie nie jest to wyłącznie bólowa okolica.

Wykonano szereg badań na pojedynczych neuronach w obu okolicach czuciowych i okazało się, że choć obie zawierają neurony o specyficznym „dyskryminacyjnym” charakterze (tj. reagujące na słabe bodźce dotykowe z niewielkich pól odbiorczych i ułożone we wzorzec odtwarzający powierzchnię ciała), oraz neurony „niedyskryminacyjne” (reagujące tylko na bodźce bólowe z rozległych obszarów ciała), to jednak komórki pierwszego typu przeważają w polu czuciowym pierwszym, podczas gdy jest ich tylko niewiele w polu czuciowym drugim. *Cameron* i *Anderson* znaleźli w polu drugim wiele komórek o cechach odpowiadających neuronom tylnych okolic wzgórza, a więc pobudzanych wyłącznie przez bodźce bólowe i to z bardzo rozległych, nie rzadko obustronnych pól odbiorczych. W polu czuciowym pierwszym u małpy, *Mountcastle* i *Powell* spotykali tylko nieznaczne takie neurony rozrzucone pośród przeważającej większości neuronów o cechach „dyskryminacyjnych”.

Tak więc, jak przypuszcza *Mountcastle*, szlak rdzeniowo-wzgórzowy, tylne jądra wzgórza i korowe pole czuciowe drugie tworzą układ dla czucia bólu, na co wskazuje fakt występowania w tym układzie licznych komórek reagujących na ból, lecz niespecyficznym zarówno ze względu na umiejscowienie bodźca jak i jego charakter. Co prawda, elektryczne drażnienie kory w pobliżu drugiej okolicy czuciowej nie często wywołuje u człowieka ból, a usunięcie jej nie daje przeciwległej analgezji. Jednakże okolica ta jest u człowieka trudno dostępna, gdyż leży w głębi rowka centralnego i jest sporo dowodów, iż pełne jej usunięcie powoduje zniesienie pewnych rodzajów bólu. Ponieważ i pierwsza okolica czuciowa posiada nieco komórek niespecyficznym, można przypuścić, że pewna wrażliwość na ból pozostanie po usunięciu okolicy drugiej. Istnieją także liczne obser-

wacje kliniczne dotyczące zmian w odczuwaniu bólu po uszkodzeniach okolicy pierwszej.

Byłem jeszcze studentem, kiedy *Head* i *Rivers* przedstawili hipotezę o podwójnym układzie czuciowym, epikrytycznym i protopatycznym, a obecnie zdobyto nowe dowody wykazujące, iż rzeczywiście ośrodkowy układ nerwowy zawiera dwa układy aferentne: jeden związany z czynnością różnicowania i lokalizowania bodźców, oraz drugi dla ogólnych reakcji chroniących organizm od szkodliwych bodźców. Nie wiem, czy pogląd *Head*a znalazł kiedykolwiek większy oddźwięk w neurologii polskiej. W Anglii nie przeżył on nawet autora. *Head* umiał pisać przekonująco, jego teoria posiada pewną naturalną atrakcyjność właściwą wszelkim teoriom starającym się wyjaśnić złożone zjawiska jako rezultat wzajemnego oddziaływania dwóch przeciwstawnych układów, jak np. teoria anabolizmu — katabolizmu, koncepcja: nerw błędny — układ sympatyczny itp.

Tego rodzaju teorie stanowią cenny drogowskaz dla dalszych eksperymentów i przypuszczenie, że istnieje podwójny mechanizm aferentny należy rozumieć jako hipotezę roboczą dla dalszych badań układu nerwowego. Łatwo dostrzec, że pogląd ten nie posuwa nas zbyt naprzód w rozumieniu nerwowego mechanizmu bólu, nie daje bowiem niczego poza postulowaniem istnienia dwóch układów czuciowych biegnących z obwodu do kory.

Wydaje mi się wszakże, że najbardziej atrakcyjną cechą tej hipotezy jest jej niezakończoność, niekompletność. Drugie pola czuciowe w korze mózgowej zostały wykryte nie tylko dla podniet ze skóry, mięśni i stawów, ale również i dla bodźców wzrokowych i słuchowych. O ile mi wiadomo, nic jeszcze nie wiemy o znaczeniu tych drugich pól dla telereceptorów. Czy zawierają one neurony niespecyficzne i jeśli tak, to jaka mogłaby być ich rola?

No cóż, życie jest krótkie, a eksperyment niepewny. Badania pojedynczych włókien i neuronów są trudne i wymagają dużego nakładu pracy, lecz niewątpliwie dostarczają wielu informacji i powinny powiedzieć nam więcej o istocie bólu oraz jak go unikać w przyszłości.

Thum. Dr S. Sołtysik.

PISMIENNICTWO

1. The monograph on „Pain and Itch” Ciba Foundation Study Group, 1959, No 1, Churchill Ltd.
2. *Mountcastle V. B., Davies P. W., Berman A. L.*: J. Neurophysiol. 1957, 20, 374.
3. *Poggio G. F., Mountcastle V. B.*: Bull. Johns Hopkins Hosp. 1960, 106, 266.

Otrzymano: 23. 6. 1961.

Adres tłumacza: Dr Sołtysik, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, Warszawa, ul. Pasteura 3.