



2021 GLOBAL YEAR ABOUT **BACK PAIN** fact sheet

Neurobiološki mehanizmi koji doprinose bolu u leđima

Ne postoji samo jedan patofiziološki mehanizam za bol u leđima

Svi mehanizmi navedeni ispod imaju neku empirijsku podršku za njihovu ulogu u osećaju bola u leđima, i pokazali su povezanost sa karakteristikama bola u leđima, kao što su intenzitet, trajanje ili invalidnost. Stručnjaci još uvek ne znaju šta tačno uzrokuje bol u leđima u 85-95% slučajeva koji su klasifikovani kao nespecifični. Najverovatnije je da mnogi od ovih mehanizama uzajamno deluju ili odražavaju preklapajuće procese koji kombinuju genetske, epigenetske, individualne faktore i faktore životnog stila, da bi doveli do hroničnog bola u leđima. Tačni mehanizmi i interakcije se najverovatnije razlikuju između pojedinaca, što znači da je nastavak istraživačkih napora, usmeren ka mehanizmima identifikovanja i lečenja, povezanim sa individualnim pacijentima, ključan. Ovaj informativni list ukratko sumira neke periferne i uglavnom centralne neurobiološke mehanizme koji mogu doprineti nastanku bola u leđima. Posebni uzroci bola u leđima zbog npr. preloma, infekcija, autoimunih bolesti, kompresije nervnih korenova, itd. nisu obuhvaćeni, jer je njihova patofiziologija i lečenje jasnije shvaćena.

Ljudi sa bolom u leđima pokazuju promene u perifernom nervnom sistemu

1. Inflamacija, senzibilizacija i promene u inervaciji kičmenih struktura su primećeni kod ljudi sa bolom u leđima i životinjskim modelima sa bolom u leđima.

Čak i u odsustvu jasne nervne kompresije koja prati hernijaciju diska (specifičan uzrok bola u leđima u nekim slučajevima), može doći do promena u perifernom nervnom sistemu koje mogu doprineti razvoju bola u leđima. Na primer, studije su pokazale prisustvo inflamacije muskuloskeletnih struktura putem seruma i tkivnih uzoraka u ljudi sa bolom u leđima [6; 12; 14]. Dalje, životinjski modeli su pokazali da su kompresija i degeneracija međupršljenskih diskova povezani sa povećanjem zapaljenskih medijatora, pojačanom senzornom inervacijom diska i plastičnim promenama i u perifernim i spinalnim senzornim neuronima [22; 23]. Ove promene navode na biološki mehanizam nastanka bola usled degeneracije međupršljenskog diska.

Ljudi sa bolom u leđima pokazuju promene u senzitivnosti bolnih stimulusa.

2. Senzitivnost na bolne stimuluse, posebno pritisak, može fluktuirati usled bola u donjem delu leđa, ali izgleda da nije povezana sa budućim bolom ili invalidnošću.

Osetljivost na stimuluse bolnog pritiska je opširno ispitana u populaciji sa bolom u leđima. Predpostavlja se da ovo odražava perifernu senzibilizaciju kada se procenjuje lokalno, ali može ukazivati i na opštu senzibilizaciju centralnih mehanizama kada se procenjuje na udaljenim mestima [3]. U većini slučajeva, pragovi bolnog pritiska su niži kod ljudi sa bolom u leđima, u poređenju sa pojedincima bez bola [7], navodeći da ljudi sa bolom u leđima pokazuju lokalnu hipersenzitivnost na pritisak. Dalje, postoje dokazi da naročito pacijenti sa ozbiljnim ili rasprostranjenim bolom u leđima pokazuju takođe rasprostranjenu

bolnu preosetljivost na pritisak [7]. Nekoliko studija su do sada pokazale da bolna preosetljivost fluktuirala sa intezitetom bola i vraća se u normalu sa nestankom bolova (bez obzira da li je do nestanka bola došlo zbog lečenja ili prirodnim putem) [7; 19; 20; 26; 31]. Takođe, ne postoje dokazi o prognostičkoj vrednosti ovih pragova [16; 18; 25]. Sveukupno, ovo navodi da lokalna i rasprostranjena hipersenzitativnost na pritisak, ili bolna osjetljivost na palpaciju kao klinički korelat, možda ne daje nikakav uvid u buduću prognozu, ali može koristiti kao instrument da potvrdi i/ili kontroliše promene u bolnom stanju tokom vremena.

3. Ljudi sa bolom u donjem delu leđa često pokazuju izražene refleksne mere za olakšanje bola (pronociceptivni mehanizmi), ali ovo može biti rezultat stalne nocicepcije.

Ispitujući porast u percepciji bola ili refleksnog povlačenja nakon ponovljenjog bolnog stimulusa, mnoge ispitivane grupe su kvantifikovale vremensku sumaciju bola kod pacijenata sa bolom u donjem delu leđa. Ova mera se obično pojačava kod onih sa bolom u leđima i povezana je sa jačinom bola [7; 21]. Zapravo, pošto je ovo relativno homogen nalaz, neke studije su sugerisale da refleksne mere olakšavanja bola budu potencijalno diskriminaciono sredstvo kod pacijenata sa bolom u donjem delu leđa. Međutim, skorašnji dokazi navode da ovo pojačanje u olakšavanju bola može nestati kako boljenjava, prema tome mogu prikazati neprekidnu nocicepciju u skladu sa originalnom teorijskom podlogom.

4. Ljudi sa bolom u leđima pokazuju redukovane endogene mere inhibicije (anti-nocioceptivni mehanizmi)

Mnoge psihofizičke studije su koristile uslovnu modulaciju bola, test koliko dobro pojedinci inhibiraju iskustvo jednog bolnog stimulusa u prisustvu drugog toničnog bolnog stimulusa, da bi uporedili endogenu silaznu inhibitornu funkciju između ljudi sa i bez bolova u leđima. Ove studije, kada se metaanaliziraju, pokazuju da ljudi sa bolom u leđima pokazuju oštećenja u poređenju sa kontrolama, što je povezano sa povećanim trajanjem i težinom bolova u donjem delu leđa [7; 21]. Studije funkcionalne magnetne rezonance (fMRI) takođe pokazuju smanjenu povezanost između prefrontalnih regiona i periakveduktalne sive mase [38] - regije koja je uključena u integriranje kortikalnih uticaja na silazne štetne modulacione puteve. Ovo se tumači kao smanjena sposobnost kortikalnog pokretanja silazne štetne inhibicije. Još uvek nije jasno da li se oštećenja silaznog inhibitornog kapaciteta vremenom povećavaju sa neprekidnim bolom, kao što je primećeno nakon povreda nerva kod ljudi i životinja [5; 9], ili ovo predisponira / doprinosi razvoju bola. Neki preliminarni dokazi ukazuju na to da oštećena endogena inhibicija može prethoditi nastanku idiopatskog bola u vratu [30], ali je potrebno ponavljanje i razrada ovog nalaza.

5. Povećana senzitivnost na hladne stimuluse registrovana je kod ljudi sa bolom u vratu i može biti povezana sa prognozom, ali ovaj odnos može biti posredovan psihološkim faktorima.

Preosjetljivost na hladnoću je demonstrirana u populacijama sa poremećajem povezanim sa trzajnom povredom [33] i bila je jedan od faktora uključenih u pravilo kliničkog predviđanja za ozbiljniji razvoj simptoma. [27]. Međutim, ove istraživačke grupe takođe su primetile vezu između bolnog praga za hladnoću i psiholoških faktora, poput katastrofizacije bola ili stresa, koji su takođe nezavisno povezani sa lošom prognozom u populacijama sa bolom.

Ljudi sa bolom u leđima pokazuju promene u kortikalnoj strukturi, ekscitabilnosti i povezanosti.

6. Smanjen volumen sive mase zapažen je kod ljudi sa bolom u leđima

Nekoliko radova je identifikovalo smanjeni volumen sive mase mozga, sa gubitkom sive mase prvenstveno u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i talamusu pacijenata sa hroničnim bolovima u donjem delu leđa [2; 4]. U ovim studijama gubitak sive mase bio je ozbiljniji kod onih sa neuropatskim komponentama bola ili povećanom invalidnošću. Kako ovi regioni učestvuju u obradi i modulaciji informacija povezanih sa bolom i kako su neke varijacije u gubitku sive mase objašnjene trajanjem bolova, teoretizovano je da je to bilo zbog prekomerne upotrebe. Tačna relevantnost i uticaj ovih razlika u kortikalnoj sivoj masi tek treba da se razjasni.

7. Ljudi sa bolom u leđima pokazuju promene u kortikalnoj zastupljenosti mišića trupa.

Studije su pokazale takozvano „razmazivanje“ mapa motornog korteksa kod ljudi sa bolovima u leđima u poređenju sa osobama bez bolova [8; 28], što pokazuje određenu povezanost sa intenzitetom bolova u leđima [28]. To znači da kada se posmatra aktivacija mišića kao odgovor na magnetnu stimulaciju motornog korteksa, postoje manje jasno definisani regioni koji proizvode odgovore u svakom od mišića ili generišu motoričke obrasce. Ovo može biti povezano sa promenom posturalnog ponašanja ovih pojedinaca [35], gde se varijacije pokreta smanjuju u nastojanju da se izbegne izazivanje bola. U toku je veliki eksperiment koji ispituje da li je ovo „razmazivanje“, između ostalih faktora, povezano sa napredovanjem bola [11], ali rezultati još uvek nisu konačni.

8. Ljudi sa bolom u leđima mogu pokazivati izmenjene kortikalne homeostatske odgovore.

Kada se primene dva uzastopna napada stimulacije mozga namenjena inhibiciji kortikalne ekscitabilnosti, zdrave osobe bez bolova obično će pokazati homeostatski odgovor. To znači da će se, uprkos tome što je obično inhibitorni, ekscitatorni odgovor uočiti nakon drugog naleta stimulacije, protumačen kao homeostatski mehanizam za održavanje ekscitabilnosti u sigurnim granicama. Međutim, kod pacijenata sa bolom u donjem delu leđa, eksperimentalni dokazi sugerisu da ovaj mehanizam može biti oslabljen, što potencijalno može doprineti neprilagođenoj plastičnosti i trajnosti bola [34].

9. Povezivanje između moždanih regiona može biti izmenjeno kod ljudi sa bolom u leđima.

Sve veći broj studija pokazuje da se funkcionalna povezanost između određenih regija mozga kod ljudi sa bolom u donjem delu leđa razlikuje od osoba bez bolova. Dalje, čini se da se ovi obrasci povezanosti menjaju tokom prelaska sa akutnog na hronični bol iz senzorno-diskriminativnih mreža u mreže koje su češće povezane sa afektivnom obradom [36; 37; 39]. Uticaj takvih promena tek treba da se razume u potpunosti.

10. Razni somatosenzorni deficiti mogu takođe biti prisutni u populacijama sa bolom u leđima.

Neke studije su pokazale osetćenu senzornu diskriminaciju, npr. diskriminacija u dve tačke i grafestezija, kod osoba sa bolovima u leđima u poređenju sa osobama bez bolova [1; 10; 13; 17], a povezane su sa strukturnim promenama u somatosenzornoj kori [13]. Dalje, slika tela i percepcija izgleda i funkcije leđa

© Autorsko pravo 2021 Internacionale Asocijacije za Proučavanje Bola. Sva prava rezervisana. IASP okuplja zajedno naučnike, kliničare, zdravstvene radnike i kreatore politike da stimulišu i podrže proučavanje bola i prevođenje znanja u poboljšano otklanjanje bola širom sveta.

takođe mogu biti izobličeni kod ljudi sa bolom u donjem delu leđa, a ta izobličenja pokazuju određenu povezanost i sa taktilnom oštrinom i sa kliničkim karakteristikama [24; 32]. Ovi nalazi ukazuju na promene u somatosenzornoj obradi kod ljudi sa bolovima u leđima, koje mogu biti podložni intervenciji od strane senzornih povratnih informacija ili prekvalifikacijom tamo gde je to relevantno.

Kao što je ovde predstavljeno, mnogi različiti neurobiološki mehanizmi mogu igrati patofiziološku ulogu u razvoju ili održavanju bola u leđima. Tačno poreklo i doprinos svakog mehanizma kod pojedinaca i podgrupa ljudi sa bolom u leđima ostaje da se razjasni.

LITERATURA

- [1] Adamczyk WM, Saulicz O, Saulicz E, Luedtke K. Tactile acuity (dys)function in acute nociceptive low back pain: a double-blind experiment. *Pain* 2018;159(3):427-436.
- [2] Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004;24(46):10410-10415.
- [3] Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, Wells C, Bouhassira D, Mohr Drewes A. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2018;22(2):216-241.
- [4] Baliki MN, Schnitzer TJ, Bauer WR, Apkarian AV. Brain morphological signatures for chronic pain. *PLoS One* 2011;6(10):e26010.
- [5] Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain* 2015;156(9):1803-1811.
- [6] Chen X, Hodges PW, James G, Diwan AD. Do Markers of Inflammation and/or Muscle Regeneration in Lumbar Multifidus Muscle and Fat Differ between Individuals with Good or Poor Outcome Following Microdiscectomy for Lumbar Disc Herniation? *Spine (Phila Pa 1976)* 2020.
- [7] den Bandt HL, Paulis WD, Beckwee D, Ickmans K, Nijs J, Voogt L. Pain Mechanisms in Low Back Pain: A Systematic Review With Meta-analysis of Mechanical Quantitative Sensory Testing Outcomes in People With Nonspecific Low Back Pain. *J Orthop Sports Phys Ther* 2019;49(10):698-715.
- [8] Elgueta-Cancino E, Marinovic W, Jull G, Hodges PW. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp* 2019;40(9):2759-2770.
- [9] Gagne M, Cote I, Boulet M, Jutzeler CR, Kramer JLK, Mercier C. Conditioned Pain Modulation Decreases Over Time in Patients With Neuropathic Pain Following a Spinal Cord Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2020;34(11):997-1008.
- [10] Harvie DS, Edmond-Hank G, Smith AD. Tactile acuity is reduced in people with chronic neck pain. *Musculoskeletal Sci Pract* 2018;33:61-66.
- [11] Jenkins L, Chang WJ, Buscemi V, Cunningham C, Cashin A, McAuley JH, Liston M, Schabrun SM. Is there a causal relationship between acute stage sensorimotor cortex activity and the development of chronic low back pain? a protocol and statistical analysis plan. *BMJ Open* 2019;9(12):e035792.
- [12] Khan AN, Jacobsen HE, Khan J, Filippi CG, Levine M, Lehman RA, Jr., Riew KD, Lenke LG, Chahine NO. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review. *Ann NY Acad Sci* 2017;1410(1):68-84.
- [13] Kim H, Mawla I, Lee J, Gerber J, Walker K, Kim J, Ortiz A, Chan ST, Loggia ML, Wasan AD, Edwards RR, Kong J, Kapchuk TJ, Gollub RL, Rosen BR, Napadow V. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *Neuroimage* 2020;217:116899.
- [14] Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Dore AJ, Jarzem P, Weber MH, Ouellet JA, Stone LS, Haglund L. Painful, degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors. *J Cell Mol Med* 2014;18(6):1213-1225.
- [15] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10(9):895-926.
- [16] LeResche L, Turner JA, Saunders K, Shortreed SM, Von Korff M. Psychophysical tests as predictors of back pain chronicity in primary care. *J Pain* 2013;14(12):1663-1670.
- [17] Luomajoki H, Moseley GL. Tactile acuity and lumbopelvic motor control in patients with back pain and healthy controls. *Br J Sports Med* 2011;45(5):437-440.

© Autorsko pravo 2021 Internacionale Asocijacije za Proučavanje Bola. Sva prava rezervisana. IASP okuplja zajedno naučnike, kliničare, zdravstvene radnike i kreatore politike da stimulišu i podrže proučavanje bola i prevođenje znanja u poboljšano otklanjanje bola širom sveta.

- [18] Marcuzzi A, Dean CM, Wrigley PJ, Chakiath RJ, Hush JM. Prognostic value of quantitative sensory testing in low back pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res* 2016;9:599-607.
- [19] Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Graham PL, Hush JM. From acute to persistent low back pain: a longitudinal investigation of somatosensory changes using quantitative sensory testing—an exploratory study. *Pain Rep* 2018;3(2):e641.
- [20] McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain* 2019;160(12):2866-2876.
- [21] McPhee ME, Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Alterations in pronociceptive and antinociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain* 2020;161(3):464-475.
- [22] Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Murakami K, Shibayama M, Orita S, Eguchi Y, Arai G, Sakuma Y, Kubota G, Oikawa Y, Ozawa T, Aoki Y, Toyone T, Takahashi K, Inoue G, Kawakami M, Ohtori S. ISSLS prize winner: disc dynamic compression in rats produces long-lasting increases in inflammatory mediators in discs and induces long-lasting nerve injury and regeneration of the afferent fibers innervating discs: a pathomechanism for chronic discogenic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37(21):1810-1818.
- [23] Miyagi M, Millecamp M, Danco AT, Ohtori S, Takahashi K, Stone LS. ISSLS Prize winner: Increased innervation and sensory nervous system plasticity in a mouse model of low back pain due to intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39(17):1345-1354.
- [24] Moseley GL. I can't find it! Distorted body image and tactile dysfunction in patients with chronic back pain. *Pain* 2008;140(1):239-243.
- [25] Muller M, Curatolo M, Limacher A, Neziri AY, Treichel F, Battaglia M, Arendt-Nielsen L, Juni P. Predicting transition from acute to chronic low back pain with quantitative sensory tests-A prospective cohort study in the primary care setting. *Eur J Pain* 2019;23(5):894-907.
- [26] O'Neill S, Kjaer P, Graven-Nielsen T, Manniche C, Arendt-Nielsen L. Low pressure pain thresholds are associated with, but does not predispose for, low back pain. *Eur Spine J* 2011;20(12):2120-2125.
- [27] Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, Sterling M. Derivation of a clinical prediction rule to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain* 2013;154(10):2198-2206.
- [28] Schabrun SM, Elgueta-Cancino EL, Hodges PW. Smudging of the Motor Cortex Is Related to the Severity of Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(15):1172-1178.
- [29] Seminowicz DA, Wideman TH, Naso L, Hatami-Khoroushahi Z, Fallatah S, Ware MA, Jarzem P, Bushnell MC, Shir Y, Ouellet JA, Stone LS. Effective treatment of chronic low back pain in humans reverses abnormal brain anatomy and function. *J Neurosci* 2011;31(20):7540-7550.
- [30] Shahidi B, Curran-Everett D, Maluf KS. Psychosocial, Physical, and Neurophysiological Risk Factors for Chronic Neck Pain: A Prospective Inception Cohort Study. *J Pain* 2015;16(12):1288-1299.
- [31] Slade GD, Sanders AE, Ohrbach R, Fillingim RB, Dubner R, Gracely RH, Bair E, Maixner W, Greenspan JD. Pressure pain thresholds fluctuate with, but do not usefully predict, the clinical course of painful temporomandibular disorder. *Pain* 2014;155(10):2134-2143.
- [32] Stanton TR, Moseley GL, Wong AYL, Kawchuk GN. Feeling stiffness in the back: a protective perceptual inference in chronic back pain. *Sci Rep* 2017;7(1):9681.
- [33] Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J, Darnell R. Physical and psychological factors predict outcome following whiplash injury. *Pain* 2005;114(1-2):141-148.
- [34] Thapa T, Graven-Nielsen T, Chipchase LS, Schabrun SM. Disruption of cortical synaptic homeostasis in individuals with chronic low back pain. *Clin Neurophysiol* 2018;129(5):1090-1096.
- [35] Tsao H, Galea MP, Hodges PW. Reorganization of the motor cortex is associated with postural control deficits in recurrent low back pain. *Brain* 2008;131(Pt 8):2161-2171.
- [36] Tu Y, Fu Z, Mao C, Falahpour M, Gollub RL, Park J, Wilson G, Napadow V, Gerber J, Chan ST, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Liu T, Calhoun V, Rosen B, Kong J. Distinct thalamocortical network dynamics are associated with the pathophysiology of chronic low back pain. *Nat Commun* 2020;11(1):3948.
- [37] Tu Y, Jung M, Gollub RL, Napadow V, Gerber J, Ortiz A, Lang C, Mawla I, Shen W, Chan ST, Wasan AD, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain* 2019;160(6):1308-1318.
- [38] Yu R, Gollub RL, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain. *Neuroimage Clin* 2014;6:100-108.
- [39] Yu S, Li W, Shen W, Edwards RR, Gollub RL, Wilson G, Park J, Ortiz A, Cao J, Gerber J, Mawla I, Chan ST, Lee J, Wasan AD, Napadow V, Kaptchuk TJ, Rosen B, Kong J. Impaired mesocorticolimbic connectivity underlies increased pain sensitivity in chronic low back pain. *Neuroimage* 2020;218:116969.

AUTORI

Megan McPhee, MSc
Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)
Aalborg University, Denmark

Michele Curatolo, MD, PhD
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
University of Washington, USA

Thomas Graven-Nielsen, DMSc, PhD
Center for Neuroplasticity and Pain (CNAP)
Aalborg University, Denmark

RECENZENTI

Petra Schweinhardt, MD
Head, Chiropractic Research
Balgrist University Hospital, Switzerland

Laura S. Stone, PhD
Professor, Department of Anesthesiology
University of Minnesota, USA

© Autorsko pravo 2021 Internacionalne Asocijacije za Proučavanje Bola. Sva prava rezervisana. IASP okuplja zajedno naučnike, kliničare, zdravstvene radnike i kreatore politike da stimulišu i podrže proučavanje bola i prevođenje znanja u poboljšano otklanjanje bola širom sveta.

