

Autoreferat

1. Imię i nazwisko

Dariusz Tomasz Kosson

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe

1988 - Akademia Medyczna w Warszawie, II Wydział Lekarski - uzyskanie tytułu lekarza.

2002 - Akademia Medyczna w Warszawie, I Wydział Lekarski – uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych.

Tytuł rozprawy doktorskiej: „*Modyfikacja zachowań bólowych u szczura w następstwie podania bifaliny*”.

Promotor: Ewa Mayzner-Zawadzka.

2009 - Uniwersytet Jagielloński - Studia Podyplomowe „Medycyna Bólu”.

Specjalizacje

1991 - **Specjalizacja I stopnia z Anestezjologii i Intensywnej Terapii.**

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n.med. Bogdan Kamiński.

1994 - **Specjalizacja II stopnia z Anestezjologii i Intensywnej Terapii.**

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n.med. Bogdan Kamiński.

2009 - **Specjalizacja z Farmakologii Klinicznej.**

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n.med. Bożena Tarchalska-Kryńska.

2015 - **Specjalizacja z Medycyny Ratunkowej.**

Kierownik specjalizacji: prof. dr hab. n.med. Andrzej Zawadzki /dr n. med. Zenon Truszczyński.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

1988 - 1989 staż podyplomowy - Państwowy Szpital Kliniczny nr 1 w Warszawie, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Warszawa ul. Lindleya 4.

1989 - 1993 Państwowy Szpital Kliniczny nr 1 w Warszawie,
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii – asystent.

1993 - 2002 Akademia Medyczna w Warszawie, Katedra Anestezjologii i Intensywnej
Terapii - asystent.

1994 - 2012 Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk
Zakład Neuropeptydów – asystent.

1994 - 2015 Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny,
ul. Działdowska 1 w Warszawie - lekarz specjalista anestezjologii i intensywnej terapii.

2002 - 2005 Szpital Kliniczny nr 1 w Warszawie, Klinika Anestezjologii i Intensywnej
Terapii ul. Lindleya 4 - starszy asystent.

2004 - 2006 Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie - zastępca
przewodniczącego Lokalnej Komisji Etycznej ds. Eksperymentów na Zwierzętach.

2005 - 2006 Samodzielna Pracownia Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Akademii Medycznej w Warszawie - p.o. Kierownika.

2006 - obecnie Zakład Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego - p.o. Kierownika.

2010 - 2014 Instytut Matki i Dziecka - lekarz specjalista anestezjologii i intensywnej terapii.

2011 - obecnie Poradnia Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego, ul. Lindleya 4
w Warszawie - lekarz specjalista, starszy asystent anestezjologii i intensywnej terapii.

2011 - obecnie Poradnia Leczenia Bólu CMKP ul. Czerniakowska.

2012 - 2018 Wyższa Szkoła Rehabilitacji w Warszawie - adiunkt.

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003
r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki
(Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego _____

Współdziałanie układów zaangażowanych w procesy bólowe - od zwierzęcego modelu bólu ostrego do objawów behawioralnych w bólu przewlekłym u pacjentów leczonych w poradniach przeciwbólowych

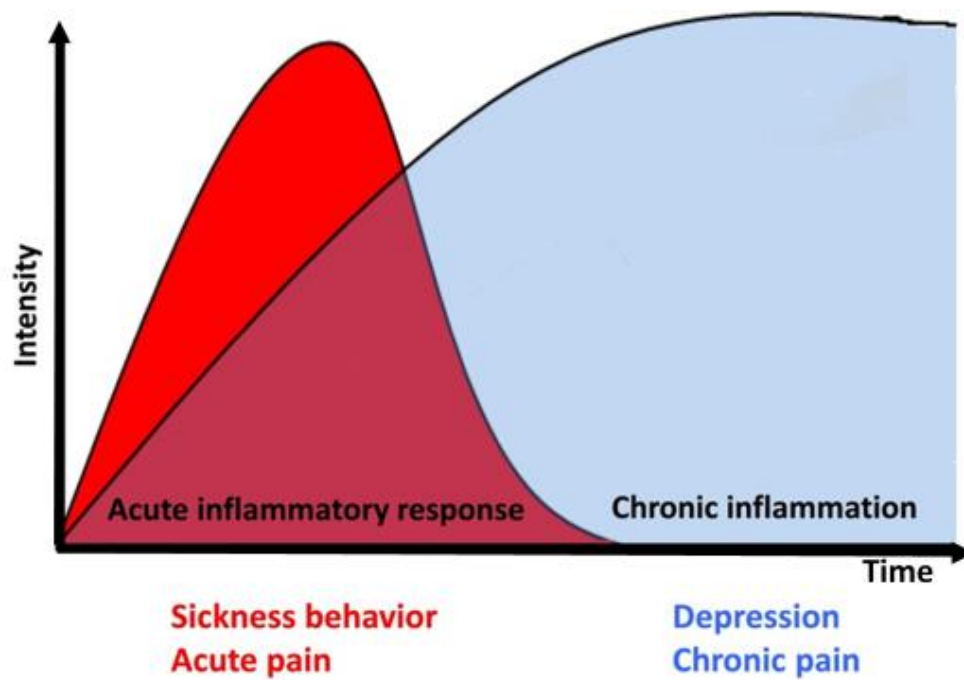
b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy)

	Publikacje	Punkty IF	Punkty MNiSW	Udział własny
1	Kosson D , Łapoć M, Mayzner-Zawadzka E. <i>Ciągle znieczulenie podpajęczynówkowe</i> . Anest Inten Terap 2004;36(4):293-297.	-	3	90%
2	Kosson D , Bonney I, Carr D.B, Mayzner-Zawadzka E, Lipkowski A.W. <i>Antinociception after intrathecal bupivacaine application in rats: a reevaluation and novel, rapid method to confirm correct catheter tip position</i> . Pharmacological Reports. 2005;57(4):545-549.	1,029	10	90%
3	Kosson D , Klinowiecka A, Kosson P, Bonney I, Carr D.B, Mayzner-Zawadzka E., Lipkowski A.W. <i>Intrathecal antinociceptive interaction between the NMDA antagonist ketamine and the opioids, morphine and bupivacaine</i> . European Journal of Pain. 2008;12(5):611-616.	3,800	32	85%
4	Kosson D , Kosson P, Klinowiecka A, Lipkowski A.W. <i>Viagra potentiates analgesic effects of opioids in central nervous system</i> . 5th ESRA Zonal Symposium Pułtusk 2005. Ból 2005:6:94	-	-	85%
5	Lisowska B, Kosson D , Domaracka K. <i>Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism</i> . Drug Design Development and Therapy. 2018; 12:1753-1758. [Autor korespondencyjny]	2,935	30	10%
6	Kosson D , Wordliczek J. <i>Farmakoterapia bólu u osób w podeszłym wieku. W: Kompendium leczenia bólu</i> . [Red.] Malec-Milewska M, Woron J. Medical Education Sp. z o. o. ISBN 978-83-62510-40-5. Warszawa, 2012:303-319.	-	-	90%
7	Malec-Milewska M, Kołęda I, Sękowska A, Kucia H, Kosson D . <i>Radiofrequency ablation for the management of pharmacotherapy-resistant chronic pain</i> . Postępy Nauk Medycznych. 2014; 27(5): 317-322	-	6	5%
8	Kosson D , Malec-Milewska M, Gałązkowski R, Rzońca P. <i>Analysis of Anxiety, Depression and Aggression in Patients Attending Pain Clinics</i> . International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018;15:2898.	2,145	25	85%
9	Kosson D , Kołacz M, Gałązkowski R, Rzońca P, Lisowska B. <i>The Effect of the Treatment at a Pain Clinic on the Patients' Assessment of Their Pain Intensity and the Incidence of Mental Disorders in the form of Anxiety, Depression, and Aggression</i> . International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019; 16(4):586.	2,145	25	80%
	Razem	12,054	131	

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp

Ból stanowi nieustające wyzwanie dla współczesnej medycyny. W kontekście postępu jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat ból definiuje się nie tylko jak ważny objaw kliniczny, pozwalający ustalić i zweryfikować rozpoznanie, ale kwalifikuje się go jako piąty parametr życiowy wg WHO, który nadal pozostaje ogromnym przedsięwzięciem terapeutycznym. W warunkach, kiedy nie spełnia roli ostrzegawczej, staje się chorobą prowadzącą do kalectwa oraz wyczerpania emocjonalnego. Poznanie mechanizmów percepcji, przewodzenia sygnału bólowego, opracowanie nowych leków i metod ich podawania jest potrzebą służącą dobru pacjenta. Złożony mechanizm nocyciepcji uprawnia do zastosowania leków o określonej swoistości i selektywności oraz niestandardowych dróg i technik wprowadzania ich do organizmu. Pozwala to uzyskać przewidywalny (zamierzony) efekt terapeutyczny pozbawiony lub ograniczający działania (objawy) niechciane. Klasyczne analgetyki stosowane samodzielnie mają wiele wad w terapii. Nie dają satysfakcjonującej redukcji bólu, generują objawy niepożądane, wchodzą w groźne interakcje z innymi substancjami. Wielowymiarowy patomechanizm bólu z zaangażowaniem wielu układów antynocycieptywnych jest podstawą zastosowania w terapii jednocześnie kilku leków o różnym punkcie uchwytu – analgezji multimodalnej. Współwystępowanie bólu i zaburzeń emocjonalnych, lęku, depresji, zachowań agresywnych znane jest od dawna. Pozostaje odwieczne pytanie czy należy rozpatrywać występowanie tych stanów łącznie czy rozdzielnie oraz w jaki sposób prowadzić terapię.



Ryc. Zależność w czasie - ból i depresja. Modyfikacja własna za: (Walker et al., 2014).

Na obecnym poziomie rozwoju neurobiologii, medycyny i psychologii trudno jest interpretować i leczyć osobno występujące objawy chorobowe (Walker *et al.*, 2013). Do typowych symptomów związanych z odczuwaniem bólu, objawów ze strony układu krążenia, oddechowego i neuroendokrynnego dołączają się sygnały zmęczenia, niskiego poczucia własnej wartości, obniżenia nastroju, anhedonia zaburzenia snu i łaknienia, drażliwość, agresja, obawa o własne zdrowie i kondycję, pozycję w rodzinie i społeczeństwie. Prowadzi to do nadużywania leków przeciwbólowych, przyjmowania ich w sposób niekontrolowany i wynikających z tego powikłań narządowych, zachowań depresyjnych i lękowych ze zwiększonym ryzykiem prób samobójczych. Przekłada się to na zwiększoną absencję chorobową, trudności z funkcjonowaniem w grupie, izolację osobniczą, „oporność” na leczenie oraz częstszą hospitalizację i generowanie powikłań.

Cele

Cel główny

Opracowanie metod terapii bólu przewlekłego u pacjentów leczonych w poradniach przeciwbólowych.

Cel ten był realizowany poprzez osiągnięcie etapów pośrednich.

1. Prezentacja analgetyków opioidowych i poznanie ich działania w eksperymentalnym modelu bólu ostrego.
2. Przedstawienie współdziałania układu opioidowego z innymi układami zaangażowanymi w procesy nocycepcji.
3. Prezentacja inwazyjnych metod terapii bólu u pacjentów leczonych multimodalnie z wykorzystaniem leków przeciwdepresyjnych.
4. Omówienie współwystępowania objawów behawioralnych u pacjentów leczonych w poradniach przeciwbólowych.

Omówienie cyklu prac

Systemy zaangażowane w procesy nocycepcji związane są z ośrodkowym i obwodowym układem nerwowym, układem immunologicznym oraz neurohormonalnym. Te same układy uwikłane są w procesy poznawcze, emocjonalne i behawioralne. Dotarcie leku bezpośrednio do miejsca działania stwarza największe szanse uruchomienia mechanizmów antynocyceptywnych przy minimalizacji objawów ze strony innych układów i narządów (przewodu pokarmowego, układu krążenia i oddychania, wątroby i nerek). Nie wszystkie leki mają swobodę w osiągnięciu tego celu. Skomplikowany proces pokonywania bariery krwi - mózg jest dużym ograniczeniem w terapii bólu. W praktyce klinicznej coraz częściej stosuje się systemy podawania leków bezpośrednio do układu nerwowego. Skuteczność znieczulenia podpajecznikowego oraz wykorzystywanie tej drogi podawania leków w terapii bólu zawsze budziło ogromne nadzieje i wywoływało szeroką dyskusję. Enteralne, domięśniowe, podskórne i dożylnie aplikowanie analgetyków nie satysfakcjonuje lekarzy i pacjentów.

Praca nr 1. Poglądowa.

Kosson D, Łapoć M, Mayzner-Zawadzka E. *Ciągłe znieczulenie podpajęczynówkowe. Anest Inten Terap 2004;36:293-297*

W pracy przedstawiono wskazania oraz aspekty kliniczne do zastosowania ciągłej terapii podpajęczynówkowej u pacjentów w okresie okołoperacyjnym, zwrócono uwagę na wady i zalety tej metody oraz niedoskonałości związane z użyciem aktualnie dostępnych leków-morfiny. Duże problemy stwarza lokalizacja cewnika w przestrzeni podpajęczynówkowej oraz odpowiednie dobranie dawki leków.

Wobec wąskiego okna terapeutycznego aktualnie stosowanych leków drogą podpajęczynówkową, podjęto próbę w modelu zwierzęcym poznania i wykorzystania nowych analgetyków oraz uzyskania wiarygodnej metody oceny położenia cewnika w przestrzeni podpajęczynówkowej.

Praca numer 2. Badawcza

Kosson D, Bonney I, Carr DB, Mayzner-Zawadzka E, Lipkowski AW. *Antinociception after intrathecal biphalin application in rats: a reevaluation and novel, rapid method to confirm correct catheter tip position. Pharmacological Reports. 2005;57 4 :545-549.*

W eksperymencie zwierzęcym u szczura sprawdzono techniczne aspekty implementacji cewników do przestrzeni podpajęczynówkowej a następnie oceniono efekt antnocyceptywny różnych analgetyków podawanych przez te cewniki. Potwierdzono wysoką skuteczność aktualnie stosowanych leków - morfiny oraz zwrócono uwagę na odmienne działanie analgetyku peptydowego - bifaliny. Substancja ta może być dobrym wskaźnikiem położenia cewnika w przestrzeni podpajęczynówkowej w modelu zwierzęcym - nie powoduje depresji oddechowej, natomiast wywołuje sztywność mięśniową z charakterystycznym usztywnieniem ogona u szczura.

Praca numer 3. Badawcza

Kosson D, Klinowiecka A, Kosson P, Bonney I, Carr D.B, Mayzner-Zawadzka E, Lipkowski A.W. *Intrathecal antinociceptive interaction between the NMDA antagonist ketamine and the opioids, morphine and biphalin. Eur J Pain. 2008Jul;12(5):611-616*

Zaangażowanie różnych układów i narządów ustroju w procesy nocycypcji staje się przesłanką do wykorzystania tego faktu w terapii bólu. W pracy przedstawiono współdziałanie układu opioidowego z układem aminokwasów pobudzających w modelu zwierzęcym. Przeprowadzono badania doświadczalne na szczurach, u których analgetyki (morfina, bifalina, ketamina) były podawane przez cewniki zaimplantowane do przestrzeni podpajęczynówkowej metodą Yaksh, Rudy. Stwierdzono odmienną dynamikę narastania efektu antynocycyptywnego morfiny, która działa głównie poprzez receptory μ , w porównaniu z bifaliny; jest to związane z efektem oddziaływania bifaliny, dodatkowo na inne receptory opioidowe (delta i kappa).

U szczurów po podaniu łącznym do przestrzeni podpajęczynówkowej opioidów z ketaminą zaobserwowano istotne wzmocnienie efektu antynocycyptywnego. Zastosowanie naltreksonu w tym eksperymencie pozwoliło sformułować wnioski, że istotną rolę w indukowaniu efektu analgetycznego pełni agonista receptorów opioidowych.

Praca nr 4. Badawcza

Kosson D, Kosson P, Klinowiecka A, Lipkowski A.W. *Viagra potentiates analgesic effects of opioids In central nervous system. 5th ESRA Zonal Symposium Pultusk 2005. Ból 2005:6:94*

Tlenek azotu pełni kluczową rolę w nocycepcji. Działanie sildenafilu (Viagra) poprzez zahamowanie cGMP na układ No-cGMP powoduje modyfikację sygnału bólowego. W eksperymencie zwierzęcym przeprowadzonym na szczurach w modelu bólu ostrego wykazano potencjalizację działania morfiny przy podaniu łącznym w sildenafilu.

Praca nr 5. Poglądowa

Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. *Lights and shadows of NSAIDs in bone healing: the role of prostaglandins in bone metabolism. Drug Design Development and Therapy. 2018; 12:1753-1758. 30 [Autor korespondencyjny]*

Obserwacje poczynione w modelach bólu ostrego u zwierząt nie dają się przenieść bezpośrednio do terapii pacjentów z bólem przewlekłym leczonych w poradniach przeciwbólowych.

Chronifikacja bólu uruchamia w tej grupie pacjentów złożone mechanizmy neurohormonalne. Regeneracja kości jest jednym z przykładów współdziałania różnych układów. Ból jest jednym z elementów reakcji organizmu na uraz kości. Następuje uaktywnienie procesów, w które zaangażowany jest układ prostaglandyn oraz układ immunologiczny. Uwolnienie ogromnej liczby mediatorów zmusza do racjonalnego wykorzystywania w procesie terapii aktualnie dostępnych analgetyków. Rola tlenu azotu jest niekwestionowana. Nieodpowiednio dobrane, zbyt długie stosowanie leków z grupy niesteroidowych przeciwzapalnych, które działają przez szlaki cykazy adenylowej prowadzi do opóźnienia regeneracji i przebudowy kości.

Praca nr 6. Rozdział w podręczniku

Kosson D, Wordliczek J. *Farmakoterapia bólu u osób w podeszłym wieku*. W: *Kompendium leczenia bólu*. [Red.] Malec-Milewska M, Woron J. Medical Education Sp. z o.o. ISBN 978-83-62510-40-5. Warszawa, 2012:303-319.

(wznowienie 2017)

Zebrane doświadczenia i wyciągnięte wnioski z badań eksperymentalnych oraz analiza fachowego piśmiennictwa pozwoliły na redakcję rozdziału dotyczącego terapii bólu w geriatric. W populacji tej najczęściej wykorzystywany jest synergizm stosowanych leków oraz obserwowane są liczne działania niepożądane.

Praca lekarza praktyka oparta jest na analizie objawów klinicznych, gdzie mnogoność i różnorodność obrazu klinicznego pacjentów cierpiących na ból nie tylko utrudnia rozpoznanie ale jest wyzwaniem do zastosowania odpowiedniej terapii. Objawy współwystępujące z bólem pochodzą nie tylko z układu somatycznego i autonomicznego oraz z ośrodkowego układu nerwowego. Wiele z nich związane jest z psychiką, zachowaniem i interakcjami międzyludzkimi. Współczesna medycyna nie rozwiązuje skutecznie problemu bólu przewlekłego.

Poznanie procesów psychofizjologicznych i patofizjologicznych pozwoliło na udoskonalenie leczenia. Zastosowanie polifarmakoterapii przyniosło znaczny postęp. Włączenie do terapii adiuwantów (leków przeciwpadaczkowych, przeciwdepresyjnych, miorelaksantów, analgetyków miejscowo-znieczulających) działających na systemy przekaźników w układzie nerwowym znacznie zredukowało odsetek cierpiących pacjentów. Pozostają zespoły kliniczne bólu przewlekłego, które są niewrażliwe na taką terapię, w tych przypadkach metody interwencyjnego leczenia mogą okazać się skutecznie.

Praca nr 7. Badawcza

Malec-Milewska M, Kolęda I, Sękowska A, Kucia H, Kosson D. *Radiofrequency ablation for the management of pharmacotherapy - resistant chronic pain*. Postępy Nauk Medycznych. 2014; 27(5): 317-322

W pracy przedstawiono wykorzystanie metod interwencyjnych w przewlekłych zespołach bólowych.

Kwalifikacja do zabiegu neurodestrukcyjnego następuje po wyczerpaniu terapii konwencjonalnymi lekami z wykorzystaniem farmaceutyków z różnych grup terapeutycznych. Wcześniejsze stosowanie analgetyków i adiuwantów z grupy leków przeciwdepresyjnych, nasennych oraz innych działających na ośrodkowy układ nerwowy nie przyniosło usunięcia podstawowego objawu jakim jest ból oraz nie doprowadziło do redukcji objawów niepożądanych.

Skuteczność metod zabiegowych jest duża. Pozwala ograniczyć dawkę analgetyków i adiuwantów, zredukować objawy niepożądane związane ze stosowaną terapią, usprawnić funkcjonowanie pacjenta i poprawić jakość życia.

W kolejnych pracach przedstawiono współwystępowanie objawów behawioralnych u pacjentów w poradniach przeciwbólowych.

Praca nr 8 i 9. Badawcza

Kosson D, Malec-Milewska M, Gałązkowski R, Rzońca P. *Analysis of Anxiety, Depression and Aggression in Patients Attending Pain Clinics. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2018; 15(12):1-9.*

Kosson D, Kołacz M, Gałązkowski R, Rzońca P, Lisowska B. *The Effect of the Treatment at a Pain Clinic on the Patients' Assessment of Their Pain Intensity and the Incidence of Mental Disorders in the form of Anxiety, Depression, and Aggression. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019; 16(4):586*

W patofizjologii przewlekłych zespołów bólowych znaczną rolę odgrywają zaburzone funkcje układu immunologicznego, komórek glejowych, osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, czynności układu autonomicznego, flory bakteryjnej jelit z nadwrażliwością receptorów trzewnych. W testach psychologicznych stwierdza się zaburzenia lękowe, nastroju, zachowania, depresyjne, agresyjne i poznawcze.

Brak skutecznej terapii, generowanie powikłań, aktywacja układu neuroprzekazników, układu wegetatywnego i immunologicznego prowadzi do zaburzeń sfery emocjonalnej: bezsenności, zmian nastroju, trudności w koncentracji, bezradności, braku motywacji, wrogiego nastawienia do najbliższego otoczenia i zespołu leczącego.

Najczęstszymi zaburzeniami emocjonalnymi wśród badanych pacjentów w prezentowanych pracach były w następującej kolejności: agresja, lęk i depresja. Czynniki determinującymi poziom lęku wśród pacjentów korzystających z opieki poradni leczenia bólu były: płeć, wiek, poziom nasilenia bólu oraz brak skutecznego leczenia farmakologicznego. Na poziom depresji miała wpływ płeć, poziom nasilenia bólu i czas leczenia w poradni; stopień agresji determinował wiek i poziom nasilenia bólu.

Omówienie

Złożoność patofizjologii bólu wynika z niejednorodności (różnorodności) bodźca bólowego oraz zaangażowania w proces przetwarzania tego sygnału wielu układów (nerwowego, endokrynnego, immunologicznego). Proces odpowiedzi na ten sygnał usystematyzował C. J. Woolf wprowadzając pojęcie bólu ostrego i przewlekłego. Pierwszy spełnia rolę ostrzegawczo-obronną, drugi związany jest ze zmianą wrażliwości układu nerwowego i jest chorobą samą w sobie (Woolf *et al.*, 1998). W zależności od patomechanizmu ból można podzielić na: nocyceptywny, zapalny, neuropatyczny i o nieznanym przyczynach.

Ból nocyceptywny powstaje w następstwie pobudzenia nocyceptorów, które zlokalizowano w większości tkanek organizmu: skórze, tkance podskórnej w układzie mięśniowo-szkieletowym i w narządach trzewnych. W dotychczasowych badaniach nie udało się ich odnaleźć w chrząstce stawowej, opłucnej trzewnej, tkance płucnej, tkance mózgowej, osierdziu i pępowinie. Ból zapalny powstaje w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek, w sytuacji pojawienia się miejscowego ogniska zapalnego. Lokalne nocyceptory stają się bardzo wrażliwe nawet na bodźce takie jak dotyk. Jest to rodzaj ostrzegawczego bólu, określający potrzebę regeneracji i zwykle ustępuje po wygojeniu tkanek. Ból neuropatyczny spowodowany jest nieprawidłowym działaniem obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Przyczynami jego powstania mogą być procesy chorobowe jakie zachodzą w półpaści, cukrzycy i dotyczą zakończeń nerwowych, w obwodowym układzie nerwowym - zespoły uciskowe na włókna nerwowe skupione w nerwy lub sploty (zespół cieśni nadgarstka, bóle zespoły uciskowe nerwów rdzeniowych), urazy (udar, uszkodzenie rdzenia kręgowego). Ból ten nie chroni ani nie podtrzymuje procesu zdrowienia (Vondráčková, 2009).

W bólu zapalnym zauważono nasilenie działania opioidów, natomiast w bólu neuropatycznym stwierdza się niską skuteczność tej grupy leków. W badaniach eksperymentalnych zauważono spadek ekspresji białek receptorów opioidowych w zwojach nerwów rdzeniowych (DRG) oraz rogach tylnych rdzenia kręgowego (Przewłocka, 2017).

Ból o nieznanym mechanizmie i bez urazu jest największą zagadką i wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Przykładami są: fibromialgia, zespół jelita drażliwego, atypowe bóle głowy, bóle miednicy małej, zespół bólowo-dysfunkcyjny stawu skroniowo-żuchwowego.

Badania kliniczne i eksperymentalne dowodzą o zwiększonej wrażliwości i odpowiedzi układu nerwowego, zaburzeniach osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zaburzeniach układu autonomicznego, immunologicznego i funkcji komórek gleju oraz składu mikroflory przewodu pokarmowego (Rudzki, 2012). Uszkodzenie nerwów na obwodzie powoduje aktywację mikrogleju a następnie astrogleju. Aktywne komórki mikrogleju produkują cytokiny probólowe, które indukują powstawanie bólu neuropatycznego (Kwiatkowski, Piotrowska and Mika, 2016).

W proces powstawania bólu neuropatycznego zaangażowane są struktury ośrodkowego układu nerwowego (mózgowia) hipokamp, kora przedczołowa, ciało migdałowate, jądro półleżące, pola brzuszne nakrywki odpowiedzialne za tzw. układ kary i nagrody, który zostaje zachwiany u pacjentów z bólem przewlekłym.

Na drodze bólowej pierwszym ogniwem łączącym świat zewnętrzny z organizmem są nocyceptory. W błonie komórkowej nocyceptora, w tkankach, znajduje się szereg receptorów i kanałów jonowych, których aktywacja prowadzi do zmiany stanu elektrycznego błony komórkowej i w efekcie do jej depolaryzacji. Specyficzność sensoryczna nocyceptorów może podlegać zmianom i modulacji na skutek ekspresji genowej receptorów i kanałów jonowych w odpowiedzi na uszkodzenie tkanek i powstanie stanu zapalnego. Nocyceptory mogą zawierać (posiadać) różne rodzaje kanałów jonowych (kanały bramkowane napięciem, kanały bramkowane ligandem, kanały TRP – transient receptor potential). Czynniki, który uszkodza tkanki lub jest potencjalnie szkodliwy, generuje uwalnianie mediatorów nocyceptywnych, do których należą: jony potasu, substancja P, noradrenalina, bradykinina, serotonina, histamina, cytokiny, tlenek azotu, produkty metabolizmu kwasu arachidonowego, neurokinina A. Z zakończeń aferentnych wydzielane są substancja P, peptyd pochodny genu kalcytoniny CGRP (calcitonin gene-related peptide). Wszystkie te mediatory w sposób bezpośredni lub pośredni, powodują zmiany pobudliwości zakończeń czuciowych, rozszerzenie naczyń krwionośnych, napływ komórek układu immunologicznego oraz stymulację innych układów i tkanek do wydzielania kolejnych mediatorów.

Jony wodoru i serotonina działają bezpośrednio na kanały jonowe, prostaglandyny i bradykinina uwrażliwią nocyceptory na bodźce o niskiej intensywności (Steeds, 2016).

W bólu ostrym pourazowym zwykle nie występuje aktywacja układu immunologicznego z uwagi na brak typowego czynnika zapalnego. Inaczej to wygląda w przypadku zlokalizowanego ogniska zakażenia oraz w bólu przewlekłym. Wydzielane są wtedy aminy biogenne (histamina, bradykinina, serotonina), dopełniacz, cytokiny (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, czynnik aktywujący płytki krwi-PAF, produkty cyklooksygenazy, hydroksykwas, prostaglandyny (PGE₂), lipooksygenazy, leukotrieny, proteazy (kolagenaza, elastaza, hydroksylaza). Układ immunologiczny może być aktywowany, na drodze fizycznej, mechanicznej chemicznej lub biologicznej. Proces fizyczny, mechaniczny i chemiczny prowadzą do uszkodzenia błony komórkowej tkanek i uwolnienia z nich fizjologicznych składników komórkowych (enzymów, rodników tlenowych, eikozanoidów, ATP, amin biogennych). Aktywacja na drodze biologicznej przez patogeny odbywa się z udziałem receptorów, które posiadają zdolność rozpoznawania wzoru patogennej struktury antygeny, które są obecne w ogniskach zapalenia, na komórkach układu immunologicznego w nabłonkach i śródbłonkach. Komórkami zaangażowanymi w proces aktywacji immunologicznej są makrofagi tkankowe i mastocyty. Uwolnione z nich chemokiny wpływają na śródbłonek włóscinek zmieniając miejscowo powierzchniowe molekuly adhezyjne (selektyny) oraz pobudzają napływ neutrofilii, prowadząc do powstania stanu zapalnego. Komórki układu immunologicznego wydzielające mediatory wzmacniają procesy odbierania bólu rozpoczynając proces sensytyzacji (Filipczak-Bryniarska and Bryniarski, 2016). Sensytyzacja (uwrażliwienie) obwodowa prowadzi do przejściowego podwyższenia wrażliwości nocyceptorów na kolejne bodźce w skutek gwałtownego lub długotrwałego ich drażnienia przez bodźce bólowe. Proces ten zachodzi i rozwija się w wyniku uwolnienia z uszkodzonych tkanek mediatorów zapalnych (histaminy, substancji P, bradykininy, kapsaicyny, prostaglandyn, CGRP) oraz zaangażowaniu układu immunologicznego (Przewłocka, 2017). Większość czynników syntetyzujących działa bezpośrednio na włókno nerwowe lub poprzez aktywację specyficznych receptorów prowadząc do spadku wrażliwości nocyceptora. Taki „zmanipulowany” nocyceptor jest wrażliwy na bodźce, które dotychczas go nie aktywowały. Aktywacja receptorów poprzez związanie liganda prowadzi do uaktywniania wewnątrzkomórkowych przekaźników II układu sygnałów z zaangażowaniem kinazy białkowej C i kinazy białkowej A prowadząc do fosforylacji kanałów jonowych, które

stają się bardziej wrażliwe na bodźce. Syntetyzacja nocyceptorów leży u podstaw wyjaśnienia procesów allodyni, hiperalgezji, hiperpatii i bólu zapalnego (Kirkpatrick *et al.*, 2015).

Modulacja sygnału bólowego zachodzi na całym szlaku przewodzenia bólu w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Proces ten pozostaje pod kontrolą dróg zstępujących. Metodami emisyjnej tomografii pozytonowej wykazano istnienie 2 ośrodków nadrzędnych odpowiedzialnych za modulację (modyfikację) sygnału bólowego : istota szara okołowodociągowa - (PAG, periaqueductal gray) i brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego (RVM, rostral ventromedial medulla). Struktury te otrzymują informacje z układu limbicznego i rdzenia kręgowego. Neurony istoty szarej okołowodociągowej pobudzają serotoninoergiczne jądra szwu, które na drodze zstępującej blokują uwalnianie substancji P. Na poziomie rdzenia kręgowego modulacja sygnału bólowego zachodzi z udziałem neuronów zstępujących szlaków antynocyceptywnych oraz interneuronów. W proces ten zaangażowane są neuroprzekaźniki: serotonina, endogenne opioidy, noradrenalina, kwas gamma-aminomasłowy (GABA). W I synapsie w rogu tylnym rdzenia kręgowego możliwe jest blokowanie poprzez neurony enkefalinergiczne. Serotonina w rdzeniu kręgowym w istocie galeretowatej pobudza neurony enkefalinergiczne do wyrzutu enkefalin, które blokują wydzielanie substancji P. Układy neuronów zstępujących znajdują się pod kontrolą enkefalin, poprzez zaangażowanie ciała migdałowatego i istoty szarej okołowodociągowej. Zstępujący system noradrenergiczny nie podlega tej kontroli. Noradrenalina stymuluje neurony enkefalinergiczne w rdzeniu kręgowym. W modulację sygnału bólowego uwikłany jest system receptorów opioidowych. Układ opioidowy zaangażowany jest nie tylko w procesy nocycepcji – pełni ważną rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu.

Połączenie agonisty z receptorem opioidowym hamuje aktywność cyklicznego adenozylo monofosforanu i wraz z zablokowaniem przepływu jonów wapnia i zwiększoną przepustowością kanałów potasowych prowadzi do zablokowania aktywności komórki i rozwinięcia działania analgetycznego (Pogatzki-Zahn, Segelcke and Schug, 2017), (Przewłocka, 2017).

Proces zapalny aktywuje limfocyty, makrofagi do syntezy peptydów opioidowych.

System ten pozostaje pod kontrolą innych układów wśród, których podstawową rolę pełni antynocyceptywny układ cholecystokininy. Neurony cholecystokininoergiczne znajdują się w miejscu, gdzie przebiegają szlaki bólowe (rogi tylne rdzenia kręgowego, istota szara okołowodociągowa, wzgórze). Neurony te zawierają na swojej powierzchni receptory dla serotoniny i GABA. Ich aktywacja powoduje wzrost wydzielania cholecystokininy (CCK), która hamuje uwalnianie enkefalin w strukturach układu nerwowego.

Receptory opioidowe zlokalizowane presynaptycznie w błonie komórkowej interneuronów oraz neuronów wstępującej drogi rdzeniowo-wzgórzowej regulują postsynaptyczne uwalnianie CGRP, substancji P oraz cholecystokininy i aminokwasów pobudzających na poziomie I synapsy. Zachodzi to poprzez aktywację presynaptycznych receptorów opioidowych z otwarciem kanałów potasowych i zamknięciem kanałów wapniowych co prowadzi do blokowania uwalniania substancji P, CGRP, oraz aminokwasów pobudzających (EAA) z zakończeń dośrodkowych w pierwszym neuronie drogi bólowej. Pobudzenie opioidowych receptorów postsynaptycznych aktywuje kanały potasowe, zwiększa polaryzację błony komórkowej co prowadzi do obniżenia pobudliwości drugiego neuronu drogi bólowej.

Neurony serotoninoergiczne w rdzeniu kręgowym blokują drogę rdzeniową-wzgórzową poprzez hamowanie presynaptycznego uwalniania substancji P oraz CGRP w synapsach pierwszego neuronu oraz aktywują receptor 5-HT₃ GABA-ergicznych interneuronów. Wydzielony w rogu tylnym kwas gamma-aminomasłowy stymuluje receptory GABA-A i GABA-B prowadząc do zahamowania uwalniania pronocyceptywnych neuromodulatorów dając stałe toniczne blokowanie dośrodkowej drogi bólowej.

Stymulacja adrenergicznych receptorów alfa₂ w błonie presynaptycznej zstępujących szlaków antynocyceptywnych aktywuje kanały potasowe prowadząc do hiperpolaryzacji i obniżenia pobudliwości.

Zstępujący układ antynocyceptywny moduluje przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym w I, II i V warstwie Rexeda. Odbywa się to z udziałem neuronów serotoninoergicznych mających swój początek w jądrze wielkim szwu oraz neuronów noradrenergicznych miejsca sinawego. Modulacja na poziomie II synapsy zachodzi się w tylnej części wzgórza w jądrze wielkim szwu odbywa się to z zaangażowaniem neuronów enkefalinergicznych.

Percepcja polega na uświadomieniu sobie istnienia bólu; spełnia rolę poznawczą, generuje reakcje emocjonalne i afektywne oraz pamięć bólową (Libionka *et al.*, 2015). W mózgu najbardziej zaangażowane w przetwarzanie sygnału bólowego są: pierwotna i wtórna kora somatosensoryczna, wyspa, przednia kora obręczy, wzgórze, kora przedczołowa. Nie do pominięcia jest udział struktur układu limbicznego i istoty szarej okołowodociągowej. Kora mózgowa pełni rolę dominującą w ilościowej, jakościowej i czasowej ocenie sygnału bólowego. Pierwotna kora somatosensoryczna znajduje się w tylnej części zakrętu środkowego i rozciąga się aż do zakrętu zaśrodkowego. Odpowiada za rodzaj bodźca stymulującego oraz jego intensywność. Drugorzędowa kora czuciowa zlokalizowana jest w górnej części zakrętu bocznego i odpowiada za obustronną stymulację bólową oraz stymulację nie związaną z bólem (Boadas-Vaello *et al.*, 2017). Pobudzenie kory wyspy odpowiada za pamięć bólową i generowanie zachowań bólowych. Pobudzenie kory zakrętu obręczy odpowiada za autonomiczną i motoryczną reakcję, oraz za emocje i zachowania afektywne. W generowaniu odpowiedzi ruchowej związanej z emocjami bierze udział pętla limbiczna składająca się z zakrętu obręczy, bocznej kory oczodołowo-czołowej, ciała migdałowatego, prążkowiec, gałki bladej, wzgórza i kory przedruchowej oraz dodatkowej kory ruchowej. Za reakcje emocjonalne związane z bólem odpowiada droga przebiegająca z rdzenia przedłużonego do istoty szarej okołowodociągowej i jąder migdałowatych, natomiast za reakcje wegetatywne towarzyszące bólom odpowiada droga neuronalna biegnąca z rdzenia przedłużonego do istoty szarej okołowodociągowej i podwzgórza. Uszkodzenie ciała migdałowatego i kory zakrętu prowadzi do utraty postrzegania bólu jako zjawiska negatywnego. Zaburzenia neuroprzebieżności monoamin leżą u podstaw patogenezy bólu i depresji (Goesling, Clauw and Hassett, 2013).

W „modelu huśtawki” depresja związana jest z małą aktywnością serotonergiczną a lęk z nadaktywnością.

W „modelu ciała migdałowatego” zablokowanie receptorów 5HT_{1A} i GABA_B wywołuje objawy lęku. Blokada receptorów 5HT_{1A} i GABA_B osłabia aktywność kanałów potasowych i nasila przebieżność neuronalną w grzbietowym jądrze szwu prowadząc do ograniczenia anhedonii w depresji (Jaeschke *et al.*, 2010).

W „modelu zwojów podstawnych” objawy depresyjne i lękowe związane są z zaburzeniami obwodów neuronalnych korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowych. Koncepcja neuroprzebieżnictwa oparta jest na zasadzie, że neuron uwalnia substancję, która działa szybko i krótko na niewielkim odcinku błony postsynaptycznej neuronu wywołując pobudzenie lub hamowanie. Tu też zachodzi zamiana bodźca chemicznego na elektryczny i odwrotnie. Mechanizmy neuroprzebieżnictwa chemicznego odgrywają podstawową rolę w funkcjonowaniu organizmu oraz w patogenezie chorób neurologicznych i psychicznych. Mediatory chemiczne wywołują w ośrodkowym układzie nerwowym zróżnicowane efekty takie jak: zmiana przewodnictwa jonowego błony postsynaptycznej, ekspresja receptorów dla neuroprzebieżnika, synteza innych neuroprzebieżników, zmiana morfologii neuronu, pobudzenie lub zahamowanie szlaków metabolicznych. Prowadzi to do efektów neutropowych oraz neuromodulacji sygnału nerwowego (Gałecki and Talarowska, 2017).

Wzrost i uwalnianie neuroprzebieżnika koreluje z wchłanianiem zwrotnym i syntezą nowych „pakietów neuroprzebieżnika” oraz ekspresją białek transportujących i wrażliwością receptorową. Jakikolwiek zmiany i zaburzenia wywołują ekspresję genów odpowiedzialnych za syntezę kolejnych związków z tego powodu efekty kliniczne chorób ośrodkowego układu nerwowego pojawiają się po dłuższym okresie stosowania terapii (Goesling, Clauw and Hassett, 2013).

Klasyczna teoria zaburzeń neuroprzebieżnictwa zakłada, że podłożem depresji jest niedobór (spadek) poziomu przebieżników neuronalnych: serotoniny, noradrenaliny i dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Dysfunkcję stwierdza się też w układzie neuronów cholinergicznych i gabaergicznych.

Najlepiej poznano rolę układu serotoniny i noradrenaliny. Neurony serotoninoergiczne rozpoczynają się w jądrach szwu mostu a ich zakończenia znajdują się w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego.

Projekcja do układu limbicznego (hipokamp, zakręt obręczy, ciało migdałowate) odpowiada za emocje, do kory przedczołowej za nastrój, do jąder podstawy za czynności ruchowe, do podwzgórza za popęd seksualny i łaknienie. Neurony noradrenergiczne rozpoczynają się w jądrze miejsca sinawego i dają projekcję do kory przedczołowej, podwzgórza, układu limbicznego i odpowiadają za procesy poznawcze i procesy uwagi. Spadek aktywności dróg

monoamin serotoniny i noradrenaliny prowadzi do rozwoju depresji. Zstępujące szlaki serotoninergiczne i noradrenergiczne pełnią w rdzeniu przedłużonym rolę hamującą dla sygnału bólowego. Niedobór monoamin jaki stwierdza się w depresji powoduje napływ „zwiększonej” informacji bólowej, która w warunkach prawidłowej funkcji tego układu zostałaby zablokowana na poziomie rdzenia przedłużonego i nie dotarłaby do wyższych struktur układu nerwowego. Szlaki dopaminergiczne rozpoczynają się w podwzgórzu w okolicy okołokomorowej tylnej w rejonie nakrywki tylnej i dają zstępującą projekcję do rogów tylnych rdzenia kręgowego.

Wykazano zależności pomiędzy układem noradrenergicznym, dopaminergicznym serotoninergicznym, opioidowym i tachykininowym. Jest to ważny element w rozwoju depresji i modyfikacji sygnału bólowego. Substancja P moduluje ból, nastrój poprzez receptory obecne w jądrze grzbietowym szwu i istocie szarej okołowodociągowej (Vadivelu *et al.*, 2017).

Metabolizm neuropeptydów Beta-endorfin, substancji P związany jest z patogenezą depresji. Badania kliniczne dowodzą, że nawrót depresji związany jest ze spadkiem Beta-endorfiny w płynie mózgowodzeniowym. Rolę substancji P potwierdzono w etiologii wielu chorób hematologicznych, zaburzeniach krzepnięcia i krwotokach, chorobach przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego w nowotworach, oraz w tych, w których dominują doznania bólowe (migrena, fibromyalgia) (Adamus, 2013). Substancja P klasyfikowana jest jako tachykinina białkowa o dużym powinowactwie do receptorów NK1, NK2, NK3, które należą do grupy receptorów metabotropowych związanych z białkiem G. Tachykininy metabolizowane są przez naturalnie występujące endopeptydazy i enzym konwertujący angiotensynę (Lisowska, 2007). Receptory rozmieszczone są w różnych komórkach i tkankach związanych z układem pokarmowym, oddechowym, nerwowym, immunologicznym, kostnym. Liczba receptorów tachykininowych wzrasta w tkankach zmienionych chorobowo, w obecności procesu zapalnego i nowotworzenia (rozrost tkanki nowotworowej, przerzuty, waskularyzacja). Poprzez receptory NK neurokininy wpływają na homeostazę i metabolizm organizmu oraz procesy immunologiczne. W niektórych badaniach u pacjentów z depresją stwierdzono wysokie stężenie substancji P w płynie mózgowo rdzeniowym. Dochodzi też w tej grupie pacjentów do zmiany gęstości i lokalizacji

receptorów neurokininowych. Zastosowanie antagonistów substancji P w modelu depresji przyniosło zróżnicowane wyniki, pomimo tego wykazano korelację pomiędzy nasileniem objawów a stężeniem substancji P w surowicy w wyniku leczenia przeciwdepresyjnego.

Immunologiczna teoria powstała na bazie obserwacji zaburzeń funkcji układu odpornościowego podczas napadu depresji (Douglas, Taylor and O'Malley, 2004), (Dinakar and Stillman, 2016). W tym okresie stwierdza się podwyższone stężenia w osoczu cytokin prozapalnych (interleukiny 1 β , interleukiny 6, chemokinin, czynnika martwicy nowotworu – tumour necrosis factor (TNF), białek ostrej fazy (białka C-reaktywnego – C-reactive protein (CRP), haptoglobiny, α 1-kwaśnej glikoproteiny, α 1-antychymotrypsyny oraz cząsteczek adhezyjnych mających związek z przechodzeniem leukocytów z krwiobiegu do tkanek (białka chemotaktycznego dla monocytów 1 – monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), selektyny E, rozpuszczalnej formy cząsteczki adhezyjnej 1 – soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) (Howren, Lamkin and Suls, 2009) (Nowak, 2017), (Raison and Miller, 2013). U kobiet poziom stężenia mediatorów zapalnych (IL-1 α , IL-1 β , IL-8 i TNF- α), cytokin (czynnik zahamowania migracji makrofagów - macrophage migration inhibitory factor (MIF)) oraz limfocytów zależy nie tylko od nasilenia depresji i agresji ale też od stymulacji lipopolisacharydem (LPS) (Glaser *et al.*, 2009). Objawy depresyjne są predyktorem odpowiedzi monocytów na LPS.

Współdziałanie układu nerwowego i odpornościowego przedstawiono w koncepcji obrony przed patogenem PATHOS-D. Nieswoiste receptory TLR (Toll-like receptor) związane z drogą sygnałową czynnika NF- κ B rozpoznają swoisty patogen. Prowadzi to do pobudzenia leukocytów i produkcji przez nie mediatorów stanu zapalnego (IL-1, IL-6, TNF- α , interferon α – IFN- α , chemokiny) wyzwalając reakcję aktywacji leukocytów i limfocytów T. Procesy te wpływają (aktywują) mózgowie – korę obręczy powodując niepokój pobudzenie, natomiast oddziałując na jądra podstawne prowadzą do spowolnienia, izolacji i uczucia zmęczenia. Podobne efekty obserwowanie są podczas stresopochodnego pobudzenia układu współczulnego z następczą aktywacją układu immunologicznego. Wydzielane pod wpływem stresu katecholoaminy pobudzają szpik kostny do produkcji komórek mieloidalnych. Niezależnie od tego stres powoduje zwiększenie w surowicy związków zaliczanych do DAMPs (damage-associated molecular patterns – wzorce molekularne związane

z uszkodzeniem): ATP, białka ostrej fazy, kwas moczowy, które także aktywują inflammasomy, które z kolei uaktywniają kaspazy, odpowiadające za dojrzewanie cytokin i odpowiedź immunologiczną mającą wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (Nowak, 2017).

Przekłada się to na objawy kliniczne i ciąg zdarzeń. Depresja i towarzyszący jej spadek nastroju i anhedonia prowadzą do spadku aktywności i do niechęci w angażowaniu się w absorbujące czynności ograniczając zużycie energii, która może być wykorzystania do walki z bólem i procesem zapalnym. Brak apetytu i niechęć do jedzenia oszczędza energię konieczną do trawienia oraz ogranicza możliwość wprowadzenia do organizmu przypadkowego pokarmu, który może być potencjalnie szkodliwy, zaoszczędzona energia może być wykorzystania do uaktywnienia szlaków metabolicznych koniecznych do zablokowania przewodzenia bólu i modulacji sygnału bólowego. Brak aktywności to także unikanie ruchu mogące prowadzić za jednej strony do ograniczenia urazu a z drugiej do generowania powikłań.

Podsumowanie

Przejsie od uśmierzania bólu ostrego do terapii bólu przewlekłego nie jest łatwym procesem. Wnioski wyciągnięte z analizy materiału doświadczalnego w eksperymentach zwierzęcych pomogły usystematyzować poglądy i wiedzę. Chonifikacja bólu stymuluje szlaki metaboliczne i procesy neuroelektryczne oraz immunologiczne, które nie były aktywne procesie bólu ostrego. Przewlekły ból potęguje objawy depresji, natomiast w przebiegu depresji dochodzi do zwiększonego odczuwania bólu i obniżenia progu bólowego.

Współwystępowanie bólu i depresji stwarza problemy diagnostyczne i lecznicze. Należy pamiętać, że emocje: smutek, radość, strach, lęk, wściekłość, zgorzknienie decydują o nastawieniu pacjenta do leczenia.

Terapia bólu i współwystępujących zaburzeń powinna być ukierunkowana na rozwiązanie głównych problemów z jakimi zgłasza się pacjent; zdiagnozowanie choroby podstawowej i chorób współistniejących, włączenie farmakoterapii, psychoterapii i oraz działań

rehabilitacyjnych umożliwiając zahamowanie procesu chorobowego, zredukowanie postępu choroby oraz umożliwienie powrotu do aktywnego życia w społeczeństwie.

Kluczowym wnioskiem z tej analizy jest stwierdzenie, że farmakoterapia powinna być oparta na wypracowanych standardach, opracowanych na podstawie aktualnych doniesień z piśmiennictwa, dawki leków należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta biorąc pod uwagę zaawansowanie choroby, schorzenia towarzyszące oraz wiek.

Piśmiennictwo

Adamus, M. (2013) 'Wpływ substancji P na komórki krwi. Substance P as a regulatory peptide of hematopoiesis and blood cell functions', *Journal cover*, pp. 106–113. Available at: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=880058> (Accessed: 31 March 2019).

Boadas-Vaello, P. *et al.* (2017) 'Neuroplasticity of Supraspinal Structures Associated with Pathological Pain', *Anatomical Record*. Wiley-Blackwell, 300(8), pp. 1481–1501. doi: 10.1002/ar.23587.

Dinakar, P. and Stillman, A. M. (2016) 'Pathogenesis of Pain', *Seminars in Pediatric Neurology*, pp. 201–208. doi: 10.1016/j.spen.2016.10.003.

Douglas, K. M., Taylor, A. J. and O'Malley, P. G. (2004) 'Relationship Between Depression and C-Reactive Protein in a Screening Population', *Psychosomatic Medicine*, 66(5), pp. 679–683. doi: 10.1097/01.psy.0000138132.66332.85.

Filipczak-Bryniarska, I. and Bryniarski, K. (2016) 'What do we know about influence of opioids on immune system?', *Palliative Medicine in Practice*, 10(2), pp. 59–65. Available at: https://journals.viamedica.pl/palliative_medicine_in_practice/article/view/47808/36692 (Accessed: 21 August 2018).

Gałecki, P. and Talarowska, M. (2017) 'Poznanie, emocje, depresja, procesy zapalne - podstawowe założenia teorii neurorozwojowej depresji. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2017;12;1:30-37.

Glaser, R. *et al.* (2009) 'Depressive symptoms predict exaggerated inflammatory responses to an in vivo immune challenge among pregnant women', *Brain, Behavior, and Immunity*. NIH Public Access, 24(1), pp. 49–53. doi: 10.1016/j.bbi.2009.05.055.

Goesling, J., Clauw, D. J. and Hassett, A. L. (2013) 'Pain and depression: An integrative review of neurobiological and psychological factors', *Current Psychiatry Reports*, 15(12). doi: 10.1007/s11920-013-0421-0.

Howren, M. B., Lamkin, D. M. and Suls, J. (2009) 'Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis', *Psychosomatic Medicine*, 71(2), pp. 171–186. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.

Jaeschke, R. *et al.* (2010) 'Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych', *Psychiatria*, 7(5), pp. 189–197.

Kirkpatrick, D. R. *et al.* (2015) 'Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation', *Clinical and Translational Science*. Wiley-Blackwell, 8(6), pp. 848–856. doi: 10.1111/cts.12282.

- Kwiatkowski, K., Piotrowska, A. and Mika, J. (2016) 'Marawirok jako potencjalny lek stosowany w terapii bólu neuropatycznego – dowody z badań podstawowych', *Ból*, 16(4), pp. 31–36. doi: 10.5604/1640324x.1193855.
- Libionka, W. *et al.* (2015) 'Neurochirurgiczne leczenie bólu-część I. Rozwój chirurgii bólu, anatomiczne i fizjologiczne podstawy chirurgicznego leczenia bólu Neurosurgery for the relief of pain-part I. Historical development, anatomy and physiology of nociception within the context ', 16, pp. 37–42. doi: 10.5604/1640324x.1193856.
- Lisowska, B. (2007) 'Rola i znaczenie substancji P Role and significance of substance P', 1, pp. 18–21. Available at: http://www.akademiamedycyny.pl/wp-content/uploads/2016/05/200701_Geriatria_009.pdf (Accessed: 21 August 2018).
- Nowak, M. P. (2017) 'Depressive disorder from the evolutionary standpoint', *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, 17(2), pp. 120–128. doi: 10.15557/PiPK.2017.0014.
- Przewłocka, B. (2017) 'Basic mechanisms of analgesic effects of opioids', *Palliative Medicine in Practice*, 11(2), pp. 48–54. Available at: https://journals.viamedica.pl/palliative_medicine_in_practice/article/view/55506/41806 (Accessed: 21 August 2018).
- Raison, C. L. and Miller, A. H. (2013) 'The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D).', *Molecular psychiatry*. Nature Publishing Group, 18(1), pp. 15–37. doi: 10.1038/mp.2012.2.
- Rudzki, L. (2012) 'Od jelit do depresji - rola zaburzeń ciągłości bariery jelitowej i następcze aktywacja układu immunologicznego w zapalnej hipotezie depresji', *Nuropsychiatria i Neuropsychologia* 2012;7,2:
- Steeds, C. E. (2016) 'The anatomy and physiology of pain', *Surgery (United Kingdom)*, pp. 55–59. doi: 10.1016/j.mpsur.2015.11.005.
- Vadivelu, N. *et al.* (2017) 'Pain and Psychology-A Reciprocal Relationship.', *The Ochsner journal*. Ochsner Clinic, L.L.C. and Alton Ochsner Medical Foundation, 17(2), pp. 173–180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28638291> (Accessed: 15 August 2018).
- Vondráčková, D. (2009) 'Pharmacotherapy of neuropathic pain', *Klinická Farmakologie a Farmacie*, pp. 181–186. doi: 10.1093/bjaceaccp/mki036.
- Walker, A. K. *et al.* (2013) 'Neuroinflammation and Comorbidity of Pain and Depression', *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 66(1), pp. 80–101. doi: 10.1124/pr.113.008144.
- Woolf, C. J. *et al.* (1998) 'Towards a mechanism-based classification of pain?', *Pain*, 77(3), pp. 227–229. doi: 10.1016/S0304-3959(98)00099-2.

**ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA SPORZĄDZONA PRZEZ BIBLIOTEKĘ
GŁÓWNĄ WARSZAWSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO**

	PRZED DOKTOREM		PO DOKTORACIE	
	IF	MNiSW	IF	MNiSW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe	0,678	9,5	17,567	237
Opisy przypadków	-	-	1,054	45
Prace poglądowe	-	-	5,870	83
Razem	0,678	9,5	24,491	365

Łącznie

IF = **25,169**

MNiSW = **374,5**

LICZBA CYTOWAŃ z bazy Web of Science z dn. 04.04.2019, (bez autocytowań) = **76**

Indeks Hirscha z bazy Web of Science z dn. 04.04.2019 = **6**

Indeks Hirscha z bazy Scopus z dn. 30.03.2019 = **8**

Główne zainteresowania naukowe i badawcze

- Współdziałanie i interakcje leków i środków w anestezjologii i terapii bólu
- Anestezjologia regionalna
- Metody obrazowania w terapii bólu, anestezjologii i medycynie ratunkowej
- Interwencyjne sposoby leczenia bólu

Omówienie pozostałych osiągnięć

Udzielone patenty międzynarodowe i krajowe

1. Lipkowski A, Carr D, Bonney I, **Kosson D**, Misicka-Kęsik A. New compounds and their analgesic applications. Patent Cooperation Treaty Application. 2004. Patent number: WO2004014943.
2. Lipkowski A, Carr D, Bonney I, **Kosson D**, Misicka-Kęsik A. Compounds and their analgesic applications. United States Patent and Trademark Office Pre-Granted Publication. 2006. Patent number: US20060241053.
3. Lipkowski A, Carr D, Bonney I, **Kosson D**, Misicka-Kęsik A. Biphalin derivatives and their analgesic applications. European Patent. 2008. Patent number: EP1529057.
4. Lipkowski A, Carr D, Bonney I, **Kosson D**, Misicka-Kęsik A. Compounds and their analgesic applications. United States Patent and Trademark Office Granted Patent. 2011. Patent number: US8084429.

Mój wkład w powstanie patentów polegał na współpracowaniu metody badań, przeglądzie piśmiennictwa, przeprowadzeniu eksperymentów i ich dokumentowaniu, analizie otrzymanych wyników oraz przygotowaniu wstępnej wersji aplikacji.

Mój udział procentowy szacuję na 35%.

Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową

1994 - Nagroda Polskiego Towarzystwa Badania Bólu za pracę, pt. „Modyfikacja działania atynocytywnego morfiny przez peptydy opioidowe po podaniu obwodowym”.

1997 - Nagroda European Society of Regional Anaesthesia za pracę, pt. “Ciągłe znieczulenie podpajęczynówkowe (CSA) – metoda z wyboru u pacjentów z podwyższonym ryzykiem w chirurgii narządu ruchu”.

2002 - Akademia Medyczna Warszawa – Rada I Wydziału Lekarskiego – wyróżnienie za pracę doktorską - „Modyfikacja zachowań bólowych u szczura w następstwie podania bifaliny”.

2002 - Srebrny Medal – 51st World’s Exhibition of Innovation, Research and New Technologies, Brussels Eureka 2002 w dziedzinie Analgesic Medicine.

2005 - I Nagroda 5th Polish ESRA Zonal Symposium za pracę “Analgetic properties of new dermorphin peptidomimetics.

2005 - Indywidualna Nagroda III stopnia Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za działalność dydaktyczną.

2008 - Nagroda Zespołowa Naukowa Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

2009 - Nagroda Naukowa Ministra Zdrowia za publikację, pt. „Intrathecal antinociceptive interaction between the NMDA antagonist ketamine and the opioids, morphine and buprenorphine”.

2009 - Nagroda Naukowa Dyrektora Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN za działalność naukową.

2009 - Brązowy Krzyż Zasługi za całokształt pracy zawodowej.

2012 - wyróżnienie Komitetu Naukowego Zjazdu Międzynarodowego – Życiodajna Śmierć - Pamięć Elizabeth Kübler za prezentację pracy, pt. „Edukacja umierania w opiece paliatywnej”.

2012 - III stopnia Nagroda Komitetu Naukowego Międzynarodowej Konferencji – Wyzwania Współczesnej Medycyny za prezentację pracy, pt. „Integracja emocjonalna a style radzenia sobie ze stresem w środowisku lekarskim”.

2012 - III stopnia Nagroda Komitetu Naukowego Międzynarodowej Konferencji – Wyzwania Współczesnej Medycyny za prezentację pracy, pt. „Szpital psychiatryczny jako instytucja totalna”.

2012 - Medal Komisji Edukacji Narodowej nadany przez Ministra Edukacji Narodowej.

Konferencje

Autor i współautor 10 referatów wygłoszonych na konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Aktywny udział w ok. 50 międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych.

Członek w 7 komitetach organizacyjnych oraz opiekun merytoryczny 4 Studenckich Konferencji Naukowych.

Nagrody za działalność dydaktyczną

2006 - Nagroda Dydaktyczna I stopnia Rektora Akademii Medycznej w Warszawie za uzyskanie najwyższej oceny pracy dydaktycznej w rankingu studentów Wydziału Nauki o Zdrowiu.

2007 - Nagroda Dydaktyczna I stopnia Rektora Akademii Medycznej w Warszawie za całokształt publikacji dydaktycznych z zakresu anestezjologii i intensywnej terapii oraz ratownictwa dla studentów i lekarzy.

2010 - Nagroda Dydaktyczna II stopnia Rektora WUM za działalność dydaktyczną.

2012 - Nagroda Dydaktyczna Zespołowa III stopnia Rektora WUM za alternatywne i innowacyjne metody kształcenia w Zakładzie Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii.

2017 – Nagroda Dydaktyczna Zespołowa I stopnia Rektora WUM za współautorstwo podręcznika „Egzamin Magisterski z Pielęgniarstwa”.

Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

- 1991 - Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii - sekretarz Oddziału Mazowieckiego 2 kadencje, członek komisji rewizyjnej 1 kadencja
- 1994 - Polskie Towarzystwo Badania Bólu – sekretarz Sekcji Interwencyjnej PTBB od 2013 roku
- European Pain Federation (EFIC)
- 2013 - Polskie Towarzystwo Neuromodulacji

Osiągnięcia dydaktyczne w zakresie popularyzacji nauki

Prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń dla studentów WUM na wydziałach: Lekarskim, Lekarsko-Dentystycznym, Farmacji, Nauki o Zdrowiu (kierunki: Ratownictwo Medyczne, Pielęgniarstwo, Dietetyka, Położnictwo).

Opracowanie sylabusów dla studentów WUM na wydziałach: Lekarskim, Lekarsko-Dentystycznym, Farmacji, Nauki o Zdrowiu (kierunki: Ratownictwo Medyczne, Pielęgniarstwo, Dietetyka, Położnictwo).

Prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń dla studentów Wyższej Szkoły Rehabilitacji w Warszawie na kierunku Ratownictwo Medyczne.

Prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń dla lekarzy w trakcie specjalizacji z anestezjologii i intensywnej terapii organizowanych przez CMKP w Warszawie.

Prowadzenie wykładów, seminariów dla pielęgniarek specjalizujących się w dziedzinie pielęgniarstwa anestezjologicznego i intensywnej opieki organizowanych przez CMKP WUM.

Prowadzenie wykładów, seminariów i ćwiczeń dla uczestników kursów specjalistycznych organizowanych przez Zakład Nauczania Anestezjologii i Intensywnej Terapii i I Klinikę Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM.

Prowadzenie fakultetów z Terapii Bólu dla Wydziału Lekarskiego WUM.

Pełnienie obowiązków Przewodniczącego Rady Pedagogicznej na kierunku Ratownictwo medyczne WUM.

Członek Państwowej Komisji Egzaminacyjnej specjalizacji w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii.

Członek Uczelnianej Komisji Egzaminu Dyplomowego na kierunku Ratownictwo Medyczne.

Autor zadań testowych na egzamin wstępny dla kierunku Pielęgniarstwa oraz Państwowego Egzaminu Lekarskiego (LEP).

Członek Rady Programowej kierunku Ratownictwo Medyczne Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM.

Przeprowadzenie cyklu szkoleń dla pielęgniarek i lekarzy w oddziale ortopedii co skutkowało nadaniem 9 marca 2010 certyfikatu „Szpital bez bólu”.

Za działalność dydaktyczną zostałem wielokrotnie nagrodzony przez JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Opieka naukowa nad studentami i lekarzami w toku specjalizacji

Kierownik 8 specjalizacji lekarskich w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii.

Promotor prac licencjackich oraz prac magisterskich na kierunkach: Ratownictwo Medyczne, Pielęgniarstwo, Położnictwo oraz Zdrowie Publiczne.

- Warszawski Uniwersytet Medyczny.
 - Promotor około 110 prac magisterskich oraz około 80 prac licencjackich
- Wyższa Szkoła Rehabilitacji w Warszawie.
 - Promotor 46 oraz recenzent 12 prac licencjackich

Opiekun Studenckiego Koła Naukowego TIVA.

Opiekun Koła Naukowego ANKONA.

Cykliczna organizacja letnich i zimowych obozów dla studentów WUM - Mrągowo, Zakopane.

Opieka naukowa nad doktorantami

Prace doktorskie wykonane pod moim kierunkiem:

1. Dorota Lasota „Wpływ alkoholu etylowego na ciężkość obrażeń ofiar wypadków komunikacyjnych”. Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2018.
Promotor pomocniczy.
2. Michał Zabłocki, Warszawski Uniwersytet Medyczny.
Opiekun naukowy studiów doktoranckich w latach 2010-2015.

Autor i współautor 12 rozdziałów w podręcznikach

Recenzowanie publikacji w czasopismach i redakcjach

1. Ból
2. Anestezjologia i Intensywna Terapia
3. Annales Academiae Medicae Gedanensis
4. Wydawnictwo PZWL
 - Wybrane zalecenia postępowania w anestezjologii – redaktor naukowy
 - Medycyna ratunkowa i katastrof – autor rozdziałów
 - Anestezjologia. Ciekawe przypadki kliniczne – redaktor naukowy tłumaczenia polskiego
 - Anestezjologia ambulatoryjna – redaktor naukowy tłumaczenia polskiego
 - Leki w ratownictwie medycznym – recenzent

Kursy, staże, szkolenia naukowo-zawodowe i praca za granicą

- Linköping (Szwecja) - Uniwersytet w Linköping 2 x 2 tygodnie – doskonalenie metod śródoperacyjnego odzyskiwania krwi
- Mainz (Niemcy) - Uniwersytet Johanna Gutenberga w Moguncji – 1 tydzień - doskonalenie metod znieczulenia w chirurgii kręgosłupa z dostępu przez klatkę piersiową
- Holandia (Emmeloord) – Szpital - 4 tygodnie - praca - lekarz anestezjolog

Współpraca naukowo-dydaktyczna

- Zakład Neuropeptydów Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN
- Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
- Department of Anesthesia, Tufts- New England Medical Center, Tufts University School of Medicine
- Wyższa Szkoła Rehabilitacji w Warszawie
- Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie
- Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP w Warszawie
- Pierwsza Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM
- Druga Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WUM
- Klinika Anestezjologii Pediatricznej WUM
- Katedra Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM
- Zakład Medycyny Ratunkowej WUM
- Zakład Ratownictwa Medycznego WUM
- Katedra Medycyny Sądowej WUM
- Klinika Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu WUM
- Klinika Geriatrii WUM

Upowszechnianie wiedzy i badań

- Znieczulenie regionalne w anestezjologii, intensywnej terapii i leczeniu bólu
 - Cykl szkoleń dla lekarzy i pielęgniarek
 - Publikacje, prezentacje zjazdowe
- Śródoperacyjne odzyskiwanie krwi z pola operacyjnego
 - Cykl szkoleń dla lekarzy i pielęgniarek
 - Opracowanie zasad postępowania i użycia aparatury (cell saver) w chirurgii ortopedycznej i kręgosłupa
- Znieczulenie w chirurgii kręgosłupa
 - Cykl szkoleń dla lekarzy i pielęgniarek
 - Opracowanie zasad znieczulenia do operacji kręgosłupa
 - Publikacje i prezentacje zjazdowe
- Wykorzystywanie metod obrazowych w anestezjologii i terapii bólu
 - Wykłady, prezentacje, publikacje i doniesienia zjazdowe
- Farmakoterapia bólu
 - Wykłady, prezentacje, publikacje i doniesienia zjazdowe
 - Rozdziały w podręcznikach
- Medycyna ratunkowa
 - Wykłady, prezentacje, publikacje i doniesienia zjazdowe
 - Rozdziały w podręcznikach

