

Zbigniew Żylicz^{1, 2}, Małgorzata Krajnik²¹Hospice Rozenheuvel w Rozendaal, Holandia²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Jak powstaje ból? Neurofizjologia bólu dla początkujących

The mechanisms of pain. Pain neurophysiology for beginners

Streszczenie

W niniejszym artykule opisano mechanizmy molekularne, które odpowiadają za aktywację nocycceptorów na zakończeniach obwodowych włókien nerwowych, a następnie za przewodzenie sygnałów bólowych do centralnego układu nerwowego. W dalszej części publikacji zwrócono uwagę na mechanizmy komórkowe odpowiedzialne za przewodnictwo bólu czy sensytyzację w bólu zapalnym i neuropatycznym, mogącą prowadzić do utrwalania się bólu.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, patofizjologia, endogenne opioidy, sensytyzacja rdzenia kręgowego, ból neuropatyczny

Abstract

This article will first review the evidence of the molecular mechanisms by which different classes of nociceptors respond to noxious stimuli at their peripheral terminals and convert these stimuli into signals transmitted to the central nervous system. Second, the article will describe cellular and molecular signaling pathways that underlie the sensitization of these transduction mechanisms during inflammation and nerve injury and how these processes may underlie the generation and maintenance of chronic pain.

Key words: chronic pain, pathophysiology, endogenous opioids, spinal sensitization, neuropathic pain

Wstęp

Zanim uświadomimy sobie, że coś boli, w naszym organizmie odbywa się wiele procesów fizjologicznych. Aby bodziec bólowy spełnił swoje zadanie, musi być przekazany szybko, w ciągu (mili)sekund. Ból ostry ostrzega o zbliżającym się lub zaistniałym niebezpieczeństwie. Ból przewlekły natomiast powoduje, że chora część ciała, np. kończyna, jest „unieruchamiana” i nieużywana, przez co zwiększa się szansa na powrót do zdrowia.

Pojedyncze, ostre bodźce bólowe zanikają i prawdopodobnie nie pozostawiają po sobie żadnego

śladu. Bodźce, które się powtarzają, powodują bardzo szybko zmiany adaptacyjne w centralnym układzie nerwowym (CUN) i aktywację szeregu systemów, zarówno podtrzymujących, jak i hamujących ból. W rdzeniu kręgowym i w mózgu dochodzi do syntezy i aktywacji różnych układów receptorowych, a także do syntezy różnych związków modyfikujących odczuwanie bólu. Od niedawna wiadomo, że istotną rolę w tym procesie „plastyczności” CUN odgrywają komórki glejowe. Jest to bardzo zawiły i dotychczas mało poznany proces, który może doprowadzić do utrwalenia się bólu nawet po zaniknięciu bodźca bólowego.

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej AM w Bydgoszczy; e-mail: mkrajnik@poczta.onet.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 1, 49–56
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

Bodziec bólowy (np. mechaniczny, termiczny lub chemiczny) uaktywnia receptory bólowe na zakończeniach nerwowych. Mówi się wtedy o bólu „receptorowym” lub „nocyceptywnym”. Istnieją dwa typy włókien nerwowych, które są wyspecjalizowane w przewodnictwie bólowym — włókna typu C i typu A- δ .

Włókna typu C

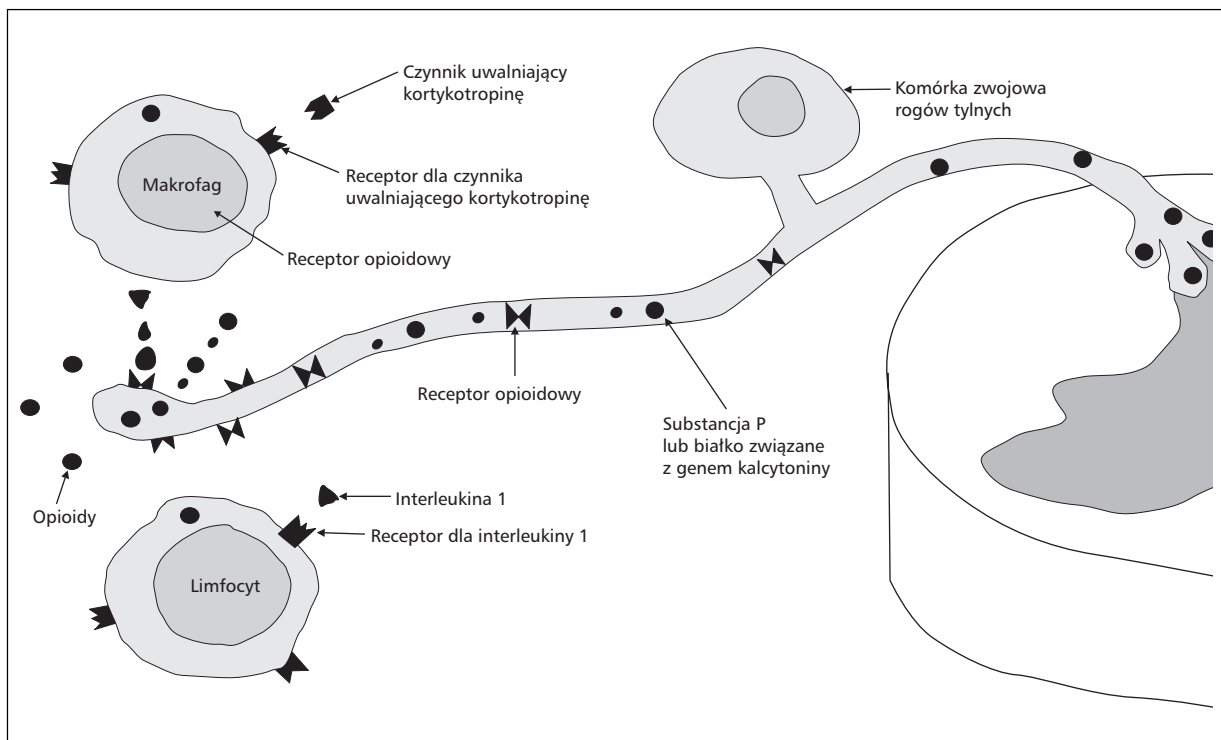
Włókna typu C są bardzo cienkie i wrażliwe na uszkodzenie. Nie posiadają one osłonki mielinowej, przez co przewodzenie bodźców bólowych odbywa się bardzo powoli — 0,5–2 m/s. Bodźce bólowe charakteryzuje tendencja do sumowania się, przez co powstaje cała „fala” bólu, w przeciwieństwie do szybko przemijającego bólu ostrego. Włókna C, których jest bardzo dużo, są połączone w „siatkę” [1]. Dlatego też pole obsługiwane przez rozgałęzienia włókien C jest zwykle rozległe i chory tylko w przybliżeniu potrafi zlokalizować ten ból. Włókna C reagują na bodźce mechaniczne, termiczne i chemiczne. Przewodzą one nie tylko bodźce bólowe, ale także bodźce świadome (jest to część włókien szczególnie wrażliwa na histaminę) [2]. Ból przewodzony przez włókna C jest opisywany przez pacjentów jako rwący, szarpący, pulsujący. Na zakończeniach tych włókien nerwowych znajdują się różne receptory. Jednymi z ważniejszych są receptory opioidowe [3]. Białka wchodzące w skład tych receptorów są syntetyzowane w komórkach zwojowych i transportowane wewnątrz aksonów zarówno w kierunku synaps w rogach tylnych rdzenia kręgowego, jak i w kierunku zakończeń nerwowych w tkankach obwodowych. Receptory w postaci nieaktywnej, „śpiące”, są wbudowywane w błonę komórkową zakończeń nerwowych [3]. Mogą one być „obudzone” poprzez proces zapalny. Różne cytokiny produkowane przez komórki zapalne są w stanie przeniknąć przez uszkodzoną osłonkę perineurium i uaktywnić receptory. W ten sposób uaktywniane są też receptory opioidowe, które po uwrażliwieniu są w stanie reagować na endogenne i egzogenne opioidy. Zwykle proces uaktywniania receptorów opioidowych odbywa się w ciągu godzin. Zakończenia nerwowe włókien C są dodatkowo „uwrażliwiane” przez prostaglandyny i inne mediatory. Zahamowanie syntezy prostaglandyn niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także zahamowanie procesu zapalnego kortykosteroidami, powoduje zmniejszenie wrażliwości włókien nerwowych i podwyższenie progu bólowego.

Podstawowy obwodowy mechanizm wewnętrzny obrony przed bólem opiera się na dobrym współdziałaniu układu nerwowego z immunologicznym.

Odpowiedź zapalna (np. towarzysząca uszkodzeniu tkanki) prowadzi do szybkiego, w ciągu około godziny, uczynnienia receptorów opioidowych na obwodowym zakończeniu włókien C. Ponadto stopniowo wzrasta synteza i transport aksonalny nowych receptorów opioidowych (ryc. 1). Po kilku dniach trwania zapalenia gęstość receptorów opioidowych w tkance zmienionej zapalnie jest wielokrotnie większa w porównaniu z tkanką zdrową. Ten mechanizm uwrażliwiania dotychczas „śpiących” receptorów, a także powstawania nowych w tkance zmienionej zapalnie stwarza możliwość hamowania bólu w miejscu, gdzie on powstaje. I tu uwidacznia się rola prawidłowo funkcjonującego układu immunologicznego. W miejsce zapalenia wędrują limfocyty i makrofagi, które zawierają zsyntetyzowane przez siebie endogenne opioidy. Pod wpływem cytokin, przede wszystkim IL-1 (interleukina 1) oraz czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF, *corticotropin releasing factor*), uwalniają one opioidy działające na uczynnione receptory na włóknach C, prowadząc do zahamowania przewodzenia potencjału czynnościowego, czyli hamowania transmisji bólu. Ponadto opioidy hamują uwalnianie neurotransmitterów zapalenia z włókien C, przede wszystkim substancji P oraz białka związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene related peptide*), czyli mają działanie przeciwzapalne. Osoby z chorobą nowotworową czy AIDS słabiej bronią się przed bólem i częściej niż inni cierpią z jego powodu, między innymi dlatego, że zawodzi ich układ immunologiczny. Ten mechanizm obwodowy wykorzystywany jest coraz powszechniej w praktyce klinicznej poprzez stosowanie opioidów obwodowo na miejsce zmienione zapalnie (np. dostawowo, na owrzodzenia skórne czy śluzówkowe, dopęcherzowo itd.) (ryc. 1).

Włókna typu A- δ

Cienkie włókna mielinowe A- δ różnią się znacząco od włókien C. Mają one o wiele mniejsze pola receptorowe, przez co choremu o wiele łatwiej określić miejsce, które boli (np. po ukłuciu igłą). Impulsy bólowe są przewodzone do rdzenia kręgowego o wiele szybciej niż w przypadku włókien C. Pozwala to na szybką reakcję „ucieczki” lub przygotowania do „walki”. Na włóknach tych praktycznie nie ma receptorów opioidowych, natomiast receptory bólowe znajdujące się na tych zakończeniach są zawsze w stanie gotowości. Istnieją tylko ograniczone możliwości farmakologicznej modyfikacji działania tych receptorów. W praktyce łatwo jest hamować ból przewlekły, „powolny” za pomocą leków anal-



Rycina 1. Przewodzenie bólu włóknami C
Figure 1. C-fiber pain conduction

getycznych, a trudno zablokować ból „ostry”, czyli „szybki”. W obserwacji klinicznej, przy rozróżnianiu tych dwóch rodzajów bólu, ważne są następujące spostrzeżenia:

- ból w spoczynku jest łatwy do złagodzenia, natomiast trudniej jest leczyć ból przy poruszaniu, co prawdopodobnie wynika z faktu, że ten drugi rodzaj bólu zawiera komponenty bólu „szybkiego”;
- przy złamaniu patologicznym kości zwykle nie udaje się znieść bólu całkowicie; bardziej skuteczne jest unieruchomienie złamanej kończyny niż stałe zwiększanie dawki opioidów;
- pacjent przyjmujący nawet bardzo duże dawki morfiny zawsze będzie czuł ból przy wprowadzaniu igły dożylnie;
- skutecznym sposobem leczenia bólu „szybkiego” jest zablokowanie czynności nerwu poprzez blokadę (np. lekami miejscowo znieczulającymi).

Co się dzieje dalej z bodźcem bólowym?

Receptory presynaptyczne

Po podrażnieniu receptorów na zakończeniach nerwów czuciowych bodziec wędruje w kierunku rogów tylnych rdzenia kręgowego i dociera do zakończenia synaptycznego. Impuls elektryczny jest w stanie doprowadzić do uwolnienia zmagazynowanych

w pęcherzykach transmiterów bólowych, do których należą między innymi glutamina i substancja P (ryc. 2). Substancje te wydzielone do przestrzeni międzysynaptycznej wiążą się z receptorami postsynaptycznymi i powodują ich pobudzenie. Na sam fakt wydzielania tych substancji mają wpływ różne receptory presynaptyczne. Znowu jednymi z najważniejszych są tu receptory opioidowe μ i δ , a także receptory α_2 -adrenergiczne, receptory GABA_B, receptory serotoninowe 5-HT₃ i 5-HT₂. Wszystkie te receptory są potencjalnym miejscem działania leków, mogących modyfikować przewodnictwo bólu (tab. 1).

Tabela 1. Receptory presynaptyczne w rogach tylnych rdzenia kręgowego jako miejsce działania leków

Table 1. Presynaptic receptors in dorsal horn of the spinal cord as a site of pharmacologic activity

Receptor presynaptyczny	Lek modyfikujący powstawanie bólu
GABA _B	Baklofen
Opioidowy μ δ	Morfina, fentanyl Metadon
Serotoninowe 5-HT ₂ 5-HT ₃	Ketanseryna Ondansetron
Adrenergiczne α_2	Klonidyna

Leki podawane systemowo, jeżeli przedostaną się przez barierę krew-mózg lub zostaną podane bezpośrednio do przestrzeni podpajęczynówkowej, są w stanie wywrzeć znaczący wpływ na powstawanie bodźców bólowych. Opioidy podane podpajęczynówkowo (zwłaszcza morfina), działając na swoje presynaptyczne receptory, przede wszystkim hamują uwalnianie neuromediatorów (np. substancji P) do przestrzeni synaptycznej i w ten sposób wygaszają transmisję bólu (ryc. 2).

Receptory postsynaptyczne

Receptory NMDA

Po wydzieleniu glutaminy i substancji P do przestrzeni międzysynaptycznej w rogach tylnych rdzenia kręgowego dochodzi do interakcji z receptorami postsynaptycznymi. Najważniejszymi są receptory N-methyl-D-asparaginianowe (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*), receptory AMPA (modyfikowane m.in. przez układ GABA) czy też receptory NK-1 dla substancji P. W błonie postsynaptycznej znajdują się także receptory opioidowe, chociaż ich gęstość jest o wiele mniejsza niż receptorów opioidowych presynaptycznych. Receptory postsynaptyczne w rogach tylnych rdzenia kręgowego również są potencjalnym miejscem modyfikowania przewodnictwa bólu (tab. 2).

Tabela 2. Receptory postsynaptyczne w rogach tylnych rdzenia kręgowego jako miejsce działania leków

Table 2. Postsynaptic receptors in dorsal horn of the spinal cord as a site of pharmacologic activity

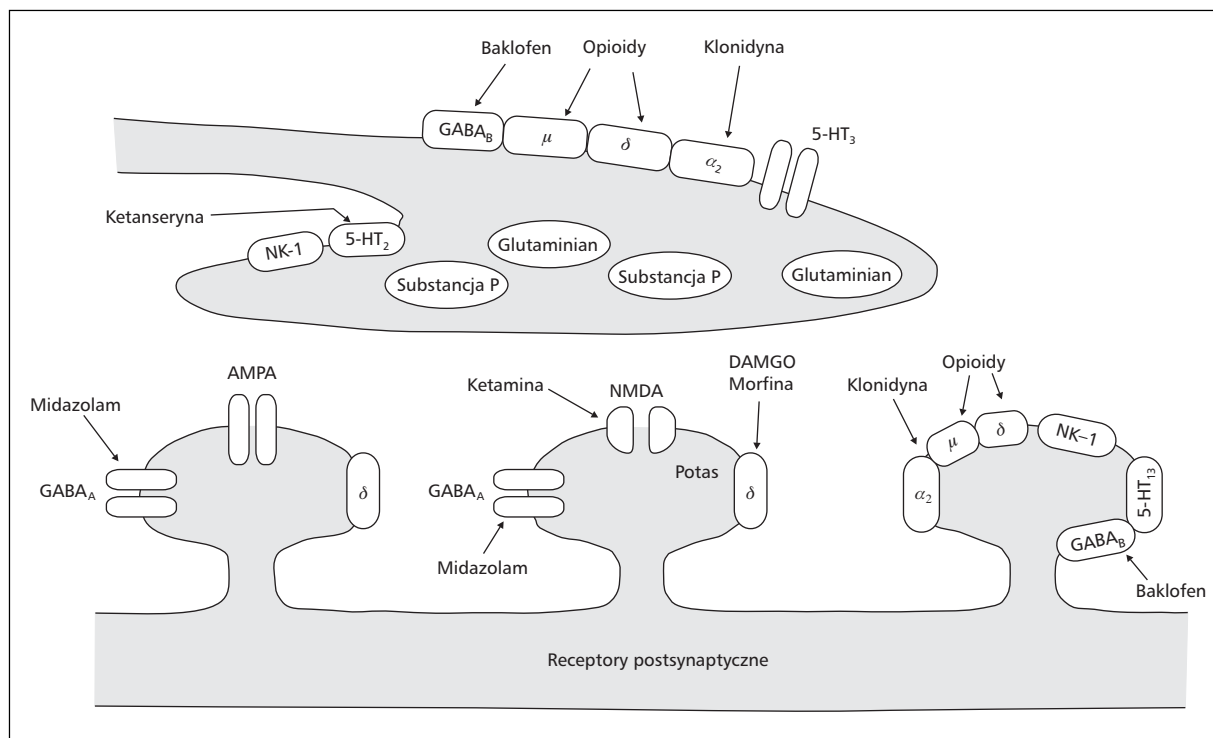
Receptor postsynaptyczny	Lek modyfikujący działanie receptora
NMDA	Mg ⁺⁺ , L-ketamina, metadon
GABA _A	Midazolam
GABA _B	Baklofen
Adrenergiczne α ₂	Klonidyna
Opioidowe μ	Morfina
δ	Metadon

NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) — receptory N-methyl-D-asparaginianowe

Sensytyzacja rdzenia kręgowego

Jeżeli bodziec obwodowy jest wystarczająco silny lub jest powtarzany (jak w przypadku bólu zapalnego, przewlekłego), przekaznictwo bólowe w rdzeniu kręgowym staje się złożone. Z jednej strony zostają uwolnione substancje endogenne mające na celu zahamowanie bodźca bólowego; z drugiej, dochodzi do „nasilenia” i „utrwalenia” bodźca bólowego w rdzeniu kręgowym.

Jest to bardzo skomplikowany i dotychczas mało poznany proces przebudowy ośrodków rdzenia krę-



Rycina 2. Receptory pre- i postsynaptyczne w rogach tylnych rdzenia kręgowego. NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) — receptory N-methyl-D-asparaginianowe; GAMA (*gamma-aminobutyric acid*) — kwas γ -aminomasłowy; NK-1 — receptor neurokininowy 1; DAMGO — selektywny agonista receptora opioidowego μ ; AMPA — receptory wiążące kwas α -amino-3-hydroxy-5-metylo-4-isoksazolopropinowy

Figure 2. Pre- and postsynaptic receptors in dorsal horn of spinal cord

gowego, w którym istotną rolę odgrywają komórki glejowe. W zjawisku sensytyzacji rdzeniowej podstawowe znaczenie ma aktywacja receptorów NMDA, które odpowiadają zarówno za utrwalanie się bólu, jak i jego słabszą wrażliwość na stosowane opioidy. Prawdopodobnie jednak istnieje wiele innych receptorów, których działania jeszcze nie znamy. Co ciekawe, zauważono, że stosowanie antagonistów NMDA w przewlekłych zespołach bólowych nie tylko przywracało wrażliwość na opioidy, ale także hamowało rozrost gleju w rdzeniu kręgowym.

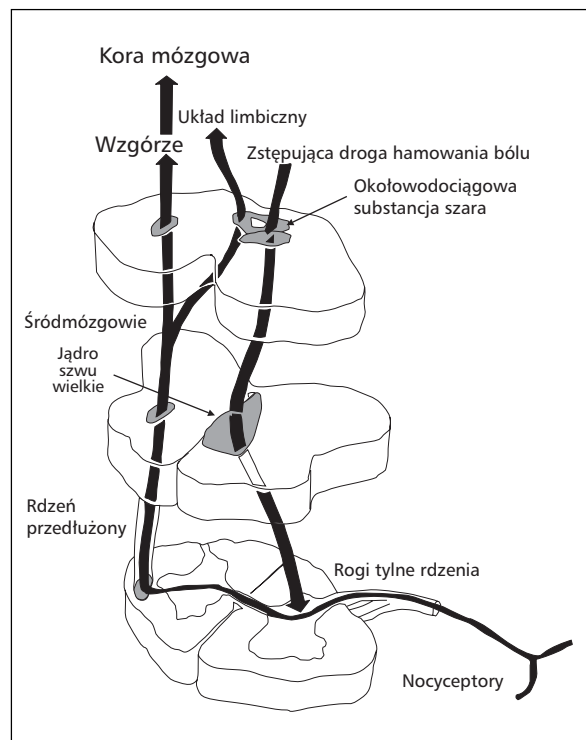
Śródmózgowie i rdzeń przedłużony

Kolejnym strategicznym piętrem modyfikacji bólu jest śródmózgowie i rdzeń przedłużony. Tam właśnie rozpoczynają się drogi zstępujące, które albo podtrzymują, albo hamują przewodzenie bólu w rdzeniu kręgowym. W drodze zstępującej hamującej ból istotnymi neurotransmiterami są serotonina i noradrenalina. Wiele leków działa bezpośrednio na tę drogę, np. hamując zwrotny wychwyt serotoniny w synapsach, a przez to nasilając przewodnictwo serotonergiczne (tramadol, amitryptylina). Droga zstępująca hamowania bólu jest kontrolowana przez komórki *on* i *off*, które podlegają regulacji opioidergicznej i układu GABA. Po systemowym podaniu opioidów, które przechodzą przez barierę krew-mózg (fentanyl, w mniejszym stopniu morfina) i docierają do swoich receptorów w śródmózgowiu, aktywuje się hamująca droga zstępująca i w ten sposób powstaje efekt przeciwbólowy (ryc. 3).

Nocycceptory obwodowe, rogi tylne rdzenia kręgowego, drogi zstępujące hamowania bólu rozpoczynające się w śródmózgowiu — to kolejne stacje przekazywania transmisji bólowej. Jednak to nie wszystko. Percepcja bólu podlega modyfikacji ośrodków korowych. Wszelkie emocje, depresja, lęk będą wpływały na odbiór bólu. Natomiast ekspresja bólu zależy także w dużej mierze od różnych czynników kulturowo-środowiskowych. Wcześniejsze doświadczenie, znaczenie, jakie przywiązuje się do danego bodźca bólowego, a także dowolna i niedowolna interpretacja tego bodźca mają wpływ na sposób, w jaki wyrażamy swój ból. Również ten najwyższy poziom transmisji bólu może być modyfikowany, np. poprzez metody psychoterapeutyczne, leczenie lęku, depresji itd.

Ból neuropatyczny

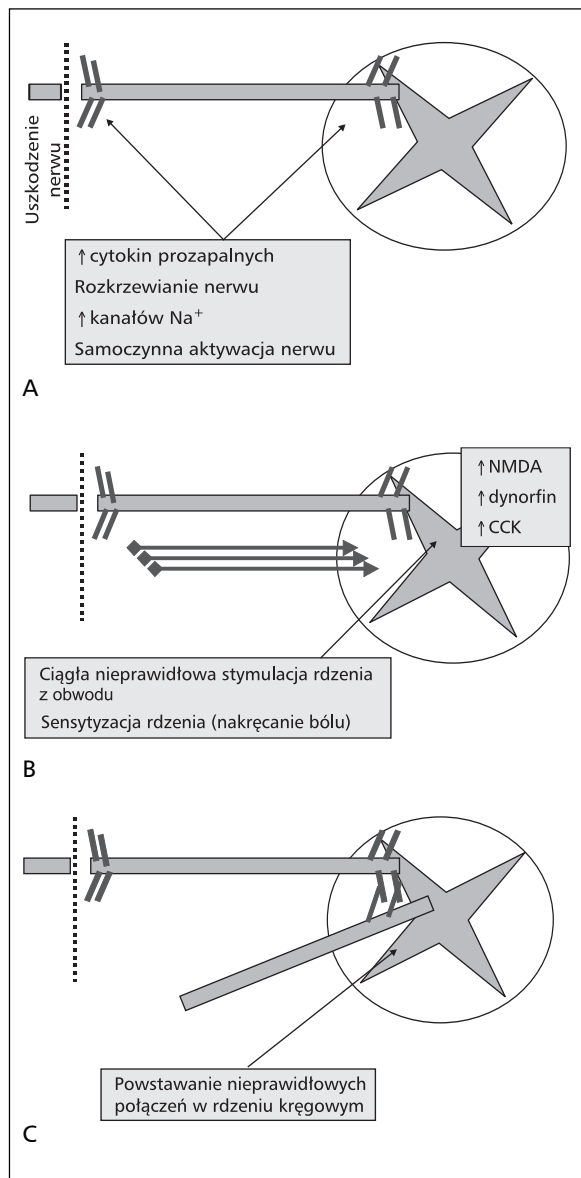
Ból neuropatyczny jest konsekwencją uszkodzenia CUN lub części obwodowego układu nerwo-



Rycina 3. Droga zstępująca hamowania bólu
Figure 3. Descending pathway of pain control

wego. Charakterystyka bólu jest bardzo różna i w dużej mierze zależy od mechanizmu uszkodzenia nerwów (całkowite przecięcie, częściowe uszkodzenie, naciekanie, drażnienie, ucisk). Istnieje wiele różnych hipotez tłumaczących, jak powstaje ten ból, a raczej jego składowe, oraz dlaczego tak szeroka gama leków i metod znajduje zastosowanie w jego terapii.

Jednym z prostszych do wytłumaczenia zespołów bólu neuropatycznego jest ból po uszkodzeniu nerwu obwodowego, np. na skutek zabiegu chirurgicznego (ryc. 4A, B, C). W wyniku uszkodzenia nerwu na obwodzie dochodzi do wzmożonego uwalniania cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, TNF), które nasilają ból. Ponadto następuje rozkrzewianie, czyli „pączkowanie” uszkodzonego nerwu. W tych nieprawidłowo rozkrzewiających się końcówkach nerwu gromadzą się kanały sodowe, co powoduje, że miejsca stają się ogniskami nieprawidłowej, samopodtrzymującej się aktywacji i wyładowań. To samo dzieje się w drugiej końcówce uszkodzonego włókna, czyli w rogach tylnych rdzenia kręgowego — następuje rozkrzewianie i gromadzenie się kanałów sodowych oraz patologiczna aktywacja i powstają ogniska nieprawidłowych wyładowań (ryc. 4A). W konsekwencji rdzeń kręgowy jest stale bombardowany fałszywą informacją, że na obwodzie ciągle działa jakiś bodziec bólowy, mimo że już nic



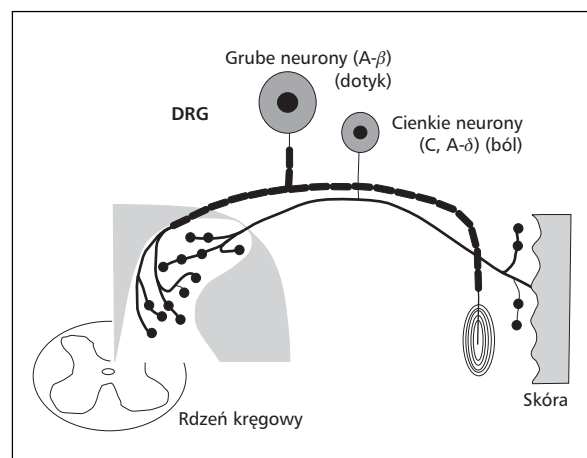
Rycina 4 A-C. Rozwój bólu neuropatycznego. NMDA (*N-methyl-D-aspartate*) — receptory N-methyl-D-asparaginianowe; CCK (*cholecystokinin*) — cholecystokininina

Figure 4 A-C. The development of neuropathic pain

dalej nie uszkadza nerwu. W wyniku stałego przewodzenia bodźców z obwodu dochodzi do wtórnych zmian w rdzeniu kręgowym (patrz: Sensytyzacja rdzenia kręgowego). Początkowo przebiega to jedynie pod postacią aktywacji różnych receptorów i uwalniania mediatorów. Aktywacji przede wszystkim podlegają receptory NMDA, czyli ból się utrwała, staje się coraz trudniejszy do opanowania za pomocą samych analgetyków. W rdzeniu kręgowym zwiększa się stężenie dynorfin, które w tym wypadku pobudzają receptory NMDA. Zwiększa się aktywność antyopioidowego układu cholecystokinin (CCK, *cholecystokinin*) i jej receptorów. Układ CCK

aktywuje zstępującą drogę ułatwiającą przewodnictwo bólu w rdzeniu kręgowym, więc należy podać większą dawkę opioidów systemowych niż w przypadku bólu nocycyptycznego, żeby pobudzić zstępujący mechanizm hamowania bólu. Jeśli ta sytuacja trwa dalej, ból jest nieleczony, a rdzeń kręgowy nadal otrzymuje bodźce z obwodu, to w konsekwencji dochodzi do rozwoju zmian organicznych. W rogach tylnych (DH, *dorsal horn*) rozrastające się „krzaczkę” z uszkodzonego włókna wnikają do innych warstw DH i zaczynają tworzyć synapsy z innymi drogami (ryc. 4C). Po pewnym czasie od momentu uszkodzenia nerwu obwodowego (tygodnie lub miesiące) chory odczuwa ból spowodowany nawet bardzo delikatnym dotykiem. Zjawisko to nazywa się alłodynią. Jest ona jednym z najbardziej charakterystycznych objawów dla bólu neuropatycznego. Podstawowym mechanizmem jest tu powstanie synaps między drogami przewodzącymi ból (włókna C i A-δ, normalnie kończącymi się w bardziej powierzchownych warstwach DH, a drogami przewodzącymi dotyk (włókna A-β), prawidłowo położonymi głębiej (ryc. 5). Prawdopodobnie też alłodynia na dotyk przewodzona jest innymi niż ból nocycyptyczny drogami wstępującymi w rdzeniu kręgowym, a przez to trudno na to zjawisko oddziaływać farmakologicznie klasycznymi lekami przeciwbólowymi.

Jak widać, skuteczność leczenia bólu zależy w dużej mierze od tego, jak szybko rozpoczniemy terapię, a przez to, czy uda się nam zapobiec rozwojowi zmian organicznych w układzie nerwowym. Zmiany organiczne to nie tylko nieprawidłowe odgałęzienia nerwów czy nowe połączenia i synapsy. Jest to także dotychczas mało poznany proces przebudowy („plastyczności”) rdzenia kręgowego,



Rycina 5. Patogeneza alłodyinii na dotyk. DRG (*dorsal root ganglion*) — zwój korzenia grzbietowego

Figure 5. The pathogenesis of touch allodynia

w którym istotne znaczenie mają komórki glejowe. Jedną z ciekawych obserwacji dotyczy antagonistów NMDA. Okazało się, że stosowanie tych leków w przewlekłym bólu neuropatycznym nie tylko przywraca wrażliwość na opioidy, ale także hamuje rozrost gleju w rdzeniu kręgowym [4]. Czy to znaczy, że leki hamujące ból mogą także „naprawiać” uszkodzony układ nerwowy?

W następnym artykule na temat bólu neuropatycznego zostaną opisane inne mechanizmy powstawania tego bólu, a także dostępne metody leczenia.

Piśmiennictwo

- Schmidt R., Schmelz M., Ringkamp M., Handwerker H.O., Torebjörk H.E. Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. *J. Neurophysiol.* 1997; 78: 2641–2648.
- Schmelz M., Schmidt R., Bickel A., Handwerker H.O., Torebjörk H.E. Specific C-receptors for itch in human skin. *J. Neurosci.* 1997; 17: 8003–8008.
- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1685–1690.
- Watkins L.R., Milligan E.D., Maier S.F. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain* 2001; 93: 201–205.
- Stucky C.L., Gold M.S., Zhang X. Mechanisms of pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 11845–11846.
- Boucher T.J., McMahon S.B. Neurotrophic factors and neuropathic pain. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001; 1: 66–72.
- Snider W.D., McMahon S.B. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 1998; 20: 629–632.
- Xu X.J., Hao J.X., Kupers R., Yu W., Wiesenfeld-Hallin Z. Mechanisms of central pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 110 (supl.): 127–128.
- Ren K., Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain* 2002; 100: 1–6.
- Ren K., Dubner R. Central nervous system plasticity and persistent pain. *J. Orofac. Pain* 1999; 13: 155–163, 164–171 (dyskusja).
- Cain D.M., Wacnik P.W., Simone D.A. Animal models of cancer pain may reveal novel approaches to palliative care. *Pain* 2001; 91: 1–4.
- Backonja M. Anticonvulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes. *Curr. Pain Headache Rep.* 2003; 7: 39–42.
- Reisner L. Antidepressants for chronic neuropathic pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2003; 7: 24–33.

Prace poglądowe dotyczące bólu warte przeczytania: 5–13.