

Základy patofyziológie bolesti

Igor Martuliak

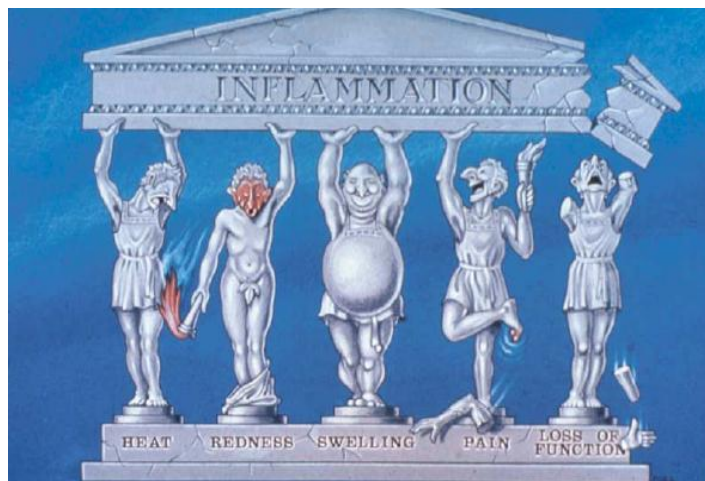
1 Akútna bolesť

Akútna bolesť je symptóm, je súčasťou mnohých patologických stavov, ochorení a jej úloha je predovšetkým ochranná, pre živý organizmus má pozitívny, varovný zmysel. Na schéme Loeserovho modelu bolesti môžeme vidieť, že pri akútnej bolesti dominuje predovšetkým vznik a prevod bolestivého impulzu (nocicepcia) so zavňávaním bolesti v akútnom stave, ktoré umožňujú uplatniť jej obrannú funkciu. Vznik impulzu bolesti v mieste pôsobenia dostatočne silného podnetu s následným poškodením tkaniva podmieňuje séria pomerne zložitých patofyziologických zmien, nazývaných transdukcia bolesti. Jej podstatou je sterilný, alebo tiež chemický **zápal**. Akútna bolesť je teda len jedným z viacerých symptómov zápalu.

1.1 Zápal a bolesť

Všetky nadmerne intenzívne podnety, schopné pôsobiť na organizmus patologicky, vedú k všeobecnej a uniformnej reakcii poškodeného tkaniva vo forme relatívne komplikovanej kaskády neuroimunologických dejov, nazývaných zápal. Zápal sa klinicky prejavuje súborom symptómov, historicky označovaných ako „**4 Celsiove znaky**“. Ide o rubor, calor, dolor, tumor, alebo začervenanie, teplo, bolesť a opuch, ku ktorým údajne v 19. storočí prof. Virchow pridal ešte „**Functio laesa**“ (čiže narušenie funkcie). Podľa iných autorov to však bol slávny anglický lekár zo 17. storočia Thomas Sydenham (Dormandy, 2006), respektíve staroveký grécky lekár Galenus (Rather, 1971). Tieto symptómy sú vždy prítomné, hoci rôzne intenzívne vyjadrené podľa typu postihnutého tkaniva.

Keďže o patofyziológii prepojenia zápalu a bolesti píšeme podrobnejšie v učebnici „**Patofyziológia bolesti pre klinickú prax**“, časť ďalej uvedených informácií, čerpáme z tejto publikácie (Martuliak, 2014).



Obrázok 1 Päť príznakov zápalu (zdroj: Lawrence, 2002)

1.2 Sterilný alebo chemický zápal

V prípade pôsobenia intenzívneho, predovšetkým mechanického, fyzikálneho podnetu, sa naruší zasiahnuté tkanivo a z poškodených buniek sa uvoľnia prozápalové mediátory (prostaglandíny, leukotriény, histamín a ďalšie). Zároveň sa aktivujú nocisenzory s navodením stavu periférnej senzitivácie (s hyperalgiou, alodýniou) a uvoľnením neuropeptidov (substancia P, neurokinín A, calcitonin gene-related peptide (CGRP)). Tie následne spustia

kaskádu lokálnych zápalových imunitných dejov klinicky sa prejavujúcich piatimi znakmi chemického zápalu, nasledovaných vznikom lokálnej acidózy a ďalším podráždením voľných zakončení nociceptorov. Uvoľnené kiníny v okolitom tkanive pôsobia na mastocyty, svalové bunky a pod. s uvoľňovaním ďalších prozápalových látok a ďalším šírením zápalu do okolia. Tie spôsobujú, okrem iného aj lokálnu vazodilatáciu, zvýšenú permeabilitu endotelu kapilár a exsudáciu tekutín do perivaskulárneho priestoru. Uvoľňované chemotaktické látky iniciujú „zvolávanie“ imunitných buniek, predovšetkým leukocytov do miesta poškodenia. Vzniká tu začervenanie, opuch a teplo zároveň s bolesťou a narušením normálnej funkcie tkaniva (Kopřiva, 2009).

Pokiaľ je intenzita chemického zápalu relatívne nízka, zápal je lokalizovaný iba na oblasť poškodenia a tkanivo smeruje k vyhojeniu, organizmus sa s ním vysporiada samostatne bez potreby liečebného zásahu. Po istej dobe sám zanikne a preto ho môžeme nazvať **obranný zápal**.

Problém obvykle tvorí chemický zápal dostatočne veľkej intenzity a rozsahu, ktorý sa šíri do okolia a pretrváva neadekvátne dlho. V takom prípade dochádza k tak masívnej imunitnej odpovedi, že sa „vymkne kontrole“, organizmus nie je schopný sa s ním vysporiadať vlastnými silami. Vtedy ide o tzv. **poškodzujúci zápal**.

Úlohou zápalu je škodlivinu a zničené tkanivo z organizmu vylúčiť, alebo aspoň ohraničiť a súčasne poškodené tkanivo zreparovať, čiže zahojiť. Na zápale, ako imunologickej obrannej reakcii, sa zúčastňujú viaceré imunitné bunky, najmä neutrofily (akútny zápal), makrofágy a T-lymfocyty (chronický zápal), ale aj eozinofily, bazofily, trombocyty, endotelové bunky. Chemický zápal je dynamický proces prejavujúci sa v mieste poškodenia, s odozvou v celom organizme. Charakteristická je aktivácia viacerých systémov plazmy, ako je komplementový, hemokoagulačný, fibrinolytický, aktivácia prozápalových a protizápalových cytokínov, prostaglandínov, proteínov akútnej fázy i mnohých iných látok (Ferenčík, 2006).

Kaskáda uvoľňovania mediátorov je tak komplikovaná, že sa niekedy označuje ako „zápalový guláš“ (v anglosaskej literatúre označovaný ako „inflammatory soup“). Mediátory zápalu (a teda aj bolesti), zapríčínujúce vznik typickej zápalovej symptomatiky, sa uvoľňujú v tkanivách organizmu pôsobením patologického podnetu. Pochádzajú z rôznych zdrojov: z poškodených tkanív, z endotelu ciev, z imunitných buniek a v neposlednom rade zo senzitívnych vlákien (vrátane sympatikových).

Vplyvom zápalových mediátorov vznikajú lokálne zmeny chemizmu postihnutého tkaniva v podobe lokálnej tkanivovej acidózy, ktorá je charakterizovaná poklesom pH pod 7,35. Spôsobená je rôznymi patologickými, ale aj niektorými fyziologickými stavmi, ako je ischemia, zápal, infekcia, karcinóm, úraz tkaniva, metabolický stres, ale aj svalová námaha, fyzické cvičenie. V zásade sa jedná o stav **narušenej rovnováhy katiónov a aniónov** v tkanive. Príčinou je najčastejšie nadmerná produkcia alebo narušená degradácia metabolických kyselín (laktát, pyruvát,...), nedostatočná kompenzácia hypoxie a hyperkapnie a iné závažné poruchy vnútorného prostredia. Dochádza k zmenám napätia a excitability membrány nervových zakončení a vzniku akčného potenciálu na terminálnych zakončeniach nociceptorov.

Na týchto dejoch sa podieľajú predovšetkým protónmi regulované kanály primárnych aferentných vlákien. Z nich sú najznámejšie a najviac preskúmané dva, a to ASICs („Acid-sensing ion channels“) a vaniloidové membránové receptory TRPV1 („Transient receptor potential vanilloid-1 ion channels“), ktoré majú významnú úlohu v senzitivácii bolesti (Gu, 2010). Viaceré TRP receptory, najmä však TRP V1 - V4, TRPA1 a TRPM3 a M8, majú dôležitú úlohu v nocicepcii a v nastavovaní prahu bolesti; regulované sú zápalovými mediátormi (Martuliak, 2014). TRP kanály môžu pre svoju rozmanitosť a široké spektrum účinkov pre klinickú prax slúžiť ako „brána pre lieky“.

Poškodením tkaniva a podráždením nocisenzorov vzniká tzv. nociceptívna **zápalová bolesť** (angl. „inflammatory pain“), patofyziologicky čiastočne odlišná od periférnej **neurogénnej bolesti**, ktorú charakterizuje významné poškodenie nervových vlákien generujúcich bolestivé impulzy ektopicky.

2 Chronická bolesť

2.1 Charakteristika chronickej bolesti

Chronickú bolesť (ChB) nie je jednoduché definovať stručne. Ako sme uviedli v kapitole o definícii bolesti, na rozdiel od bolesti akútnej, chronická bolesť nie je len bolesť, ktorá „trvá dlhšie ako 3-6 mesiacov“, resp. „trvá dlhšie ako je očakávaná doba hojenia“. Zásadné rozdiely, definujúce ChB oproti bolesti akútnej, sú nielen v jej symptomatológii (dĺžka trvania, charakter, psychické zmeny a pod.), ale predovšetkým vo vyvíjajúcich sa patofyziologických zmenách nervového systému, sprevádzané typickým „bolestivým správaním“. Chronická bolesť je **samostatné ochorenie** s komplikovanou etiológiou, patofyziológiou aj symptomatikou. Aj u polymorbidného pacienta sa často stáva najdôležitejším zdrojom narušenej kvality života a utrpenia. Označovaná je tiež často ako „**patologická**“, ale tiež „**dysfunkčná**“ bolesť. Práve pochopenie prejavov a dynamiky zmien bolestivého správania sa trpiaceho pacienta nám môže rozhodujúcou mierou ujasniť prítomnosť chronickej bolesti. V jej niektorých prípadoch dokonca nie je ani nevyhnutná prítomnosť nocicepcie, teda bolestivej aferencie z poškodenej oblasti.

Z hľadiska patofyziológie môžeme chronickú bolesť redukovane charakterizovať pojmom „**senzitivizácia**“ (angl. „sensitisation“). Pod týmto pojmom rozumieme akési „scitlivenie“ nervového systému, teda jeho nadmernú citlivosť na podnety a zároveň jeho nadmernú reaktivitu. Tá vyjadruje zvýšenú reakciu na prísun dostatočného množstva informácií, ktoré je schopné zahltiť, narušiť a časom až znefunkčniť inhibičné mechanizmy bolesti. Tento proces je veľmi dynamický, vyvíja sa v čase a zahŕňa v sebe množstvo reštrukturalizačných zmien nervového systému v jeho metabolizme, funkcii a aj štruktúre (tzv. „**neuroplastické zmeny**“), ktoré môžu viesť k dysfunkcii a v extrémne až ku zlyhaniu transmisných a modulačných nociceptívnych systémov.

Chronická bolesť, z hľadiska základných patofyziologických charakteristík, spĺňa kritériá **progredujúcej dysfunkcie CNS** (s rozvojom neuroplastických zmien na úrovni axónov, synaptických spojení, receptorových komplexov, funkcie neurotransmiterov a pod.) a môže byť chápaná ako **centrálne neurogénna bolesť**.

Na rozdiel od akútnej bolesti je chronická bolesť komplexné ochorenie centrálného aj periférneho NS s polymorfnou symptomatikou a pretrvávajúcim utrpením. V procese chronifikácie akútnej bolesti je dôležitá postupná zmena významnosti jednotlivých **zložiek bolesti**. Raudenská udáva, že pri chronickej bolesti nocicepcia relatívne ustupuje do úzadia a dôležitejšími sa postupne stávajú aspekty afektívne, kognitívne, hodnotiace a behaviorálne, ktoré sa, spolu so somatickými, vzájomne ovplyvňujú (Raudenská, 2012).

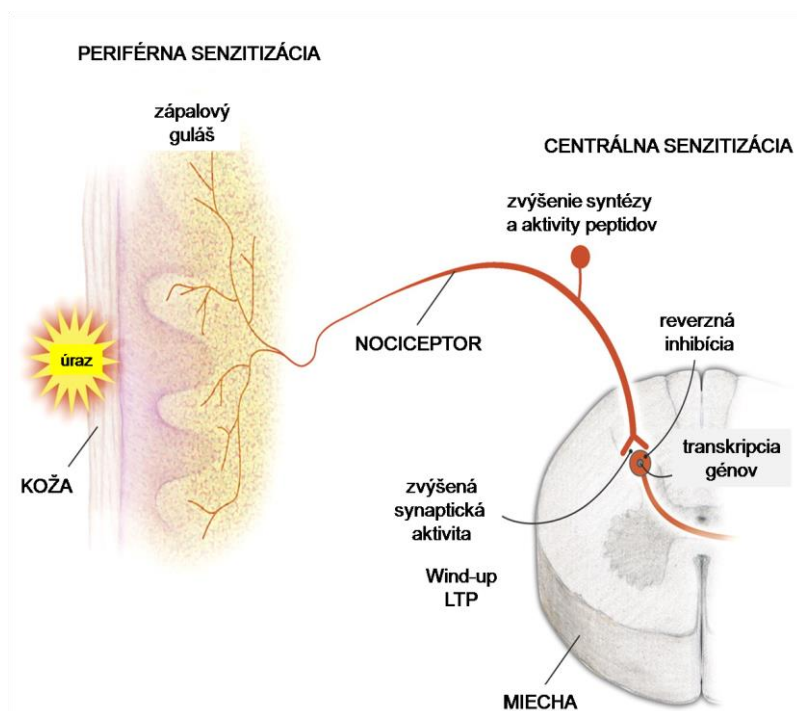
1. V **somatickej zložke** sa chronická bolesť vyznačuje v čase sa meniacou intenzitou, lokalizáciou, charakterom bolesti (pichavá, tupá, páľivá,...), zníženým prahom pre skracovanie sa kostrových svalov (predovšetkým svaly šije, mm. trapesii a iné) a ich nereagovanie na fyzikálne techniky uvoľňovania, rôzne viscerálne príznaky zvýšeného tonusu sympatiku (kardiologické, tráviace) a mnohé iné.

2. V **psychickej zložke** sa chronická bolesť často prejavuje nespavosťou, poruchami nálad (anxieta, depresia,...), anhedóniou, stratou chuti do jedla, problémami s hmotnosťou, stratou libida, záujmov, energie, zvýšenou únavou, znížením výkonu, nesústredenosťou a pod. **Emočnú zložku** bolesti charakterizuje hnev, strach, úzkosť, alebo smutná, pesimistická nálada s pocitmi beznádeje a bezvýhodiskovosti, že liečba bude trvať celý zvyšok života.

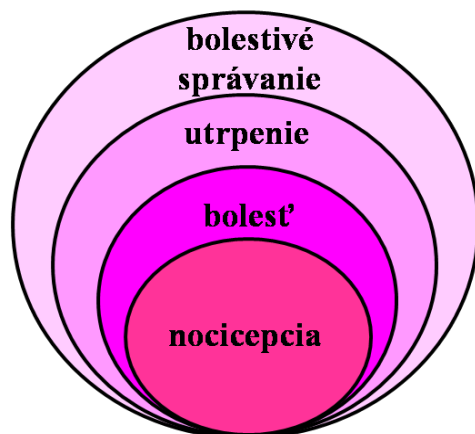
3. **Kognitívnu zložku** chronickej bolesti prezentujú predstavy o vzniku a udržiavaní bolesti, názory na liečbu a jej hodnotenie, pocity možnej viny (vlastnej alebo druhých), subjektívne pocity (ne)výkonnosti, používanie a efekt zvládacích stratégií a ďalšie.

4. **Behaviorálnu zložku** charakterizuje **bolestivé správanie sa**. Môžeme ho definovať ako súbor psychických javov, subjektívne pociťovaných samotným trpiacim, teda ako jeho prežívanie danej situácie aj s následnou reakciou na ne. Objektívne potom bolestivé správanie môžeme vnímať ako pozorovateľnú činnosť, teda špecifickú telesnú aktivitu (Raudenská, 2012). Typické bolestivé správanie môže zahŕňať obmedzenie, alebo vyhýbanie sa aktivite, polihovanie v priebehu dňa, zaujímanie ochranných a úľavových postojov, svalová tenzia,

grimasovanie, vzdychanie, hľadanie sociálnej opory, nadužívanie liekov, opakované vyhľadavanie lekárskej starostlivosti, opakované hospitalizácie, vynucovanie finančných a sociálnych dávok a pod. (Raudenská, 2003).



Obrázok 2 Schématické zobrazenie hlavných mechanizmov periférnej a centrálnej senzitivácie. Zdroj: Mendel, 2011



Obrázok 3 Biopsychosociálny model chronickej bolesti (zdroj: Loeser a Turk, 2001)

3 Proces vzniku bolesti

Vnímanie bolesti je komplexný fyziologický proces vnímania pre organizmus potenciálne škodlivého podnetu. Pozostáva z viacerých fáz vzájomne úzko prepojených, ktoré sa navzájom neustále ovplyvňujú. V zásade môžeme rozlišovať tri fázy, a to:

1. nocicepcia, teda prenos informácie o bolestivom podnete z periférnych tkanív až do centra. Túto fázu môžeme ešte formálne rozdeliť na dva didakticky odlišiteľné procesy:

- a. **transdukcia:** vznikajúca ako následok pôsobenia škodlivých podnetov, ktoré vedú ku vzniku bolestivého impulzu na voľných nervových zakončeniach nociceptorov
- b. **transmisia:** prenos bolestivého impulzu nociceptívnym systémom (tzv. dráhou bolesti) do mozgu.

2. percepcia, ktorá označuje proces spracovania bolestivých impulzov v mozgu a vzniku bolesti ako komplexného vnemu.

3. modulácia procesov nocicepcie a percepcie bolesti.

Ešte raz zdôrazňujeme, že všetky tieto procesy sú od seba oddeliteľné jedine umelo, čisto z didaktických dôvodov.

3.1 Transdukcia

Transdukcia je prvá fáza zo sústavy fyziologických dejov spojených s vnímaním bolesti. Podstatou transdukcie je prenos energie podnetu (informácie) škodlivej povahy a intenzity na elektrickú aktivitu príslušných nervových buniek. Didakticky začína pôsobením podnetu na tkanivo a končí vznikom akčného potenciálu a začatím transmisie bolestivého signálu, ale obidva tieto schématicky oddelené procesy však prebiehajú súčasne a kontinuálne. Ide o komplex biochemických dejov nazývaných „chemický“, „sterilný“, či „neurogénny“ zápal. Výsledkom je zmena chemizmu postihnutého tkaniva, tzv. tkanivová lokálna acidóza, tvoriaca podklad vzniku zmien koncentrácie iónov na membráne nervových zakončení nociceptorov.

3.2 Transmisia

Transmisia bolestivého signálu, spolu s transdukčnými dejmi, je súčasťou procesu nocicepcie. Pod pojmom transmisia rozumieme vedenie informácie o bolesti z miesta vzniku elektrických impulzov do percepčných štruktúr bolesti v CNS. Ide o plynulý, kontinuálny následok transdukčných dejov. Začína vznikom elektrickej aktivity na senzoch nociceptívnych štruktúr nervového systému a pokračuje jej prenosom po nervovom tkanive „dráhy bolesti“ až po spracovanie informácie o bolesti v procese percepcie v mozgu. Masívnosť transmisie závisí od rozsahu transdukčných dejov a stupňa aktivácie nocisenzora. Transmisia bolesti podlieha neustálej modulácii vo viacerých oblastiach dráhy bolesti; pri nadmernej transmisii sa za fyziologických podmienok uplatňuje dynamický vplyv inhibičných modulačných mechanizmov bolesti.

Štandardné nociceptívne štruktúry u cicavcov a ľudí sú voľné nervové zakončenia – tzv. „nocisenzory“ tvoriace periférne zakončenie primárnych aferentných senzitivných vlákien – tzv. „nociceptorov“ v tkanive. Anatomicky sa jedná o voľné nervové zakončenia. Podľa lokalizácie ich delíme na **kožné** (v retikulárnej dermis kože), **somatické** (v tkanivách, ako sú svaly, šľachy, kosti, periost, fascie, kĺbové púzdro a pod.) a **viscerálne** (orgány dutiny brušnej a hrudnej) (Martuliak, 2014).

Sústava neurónov, vedúca nociceptívnu informáciu z miesta vzniku impulzov do centrálnych percepčných štruktúr, sa nazýva **dráha bolesti**. Dráha bolesti je komplex nervových štruktúr (neurónov) s anatomicky definovaným vedením nociceptívnych, neuropatických i zmiešaných impulzov bolesti. Rôzne vnemy sú vedené špecifickými nervovými dráhami. Bolesť je vedená nervovými vláknami typu C a A-delta, pričom na vnímanie bolesti slúži približne 80% z nich (Vlachová, 2006).

Dráha bolesti je schématicky trojneuronová. Tento model je samozrejme len teoretický, z didaktických dôvodov simplifikuje podstatne komplikovanejšiu realitu celej siete neurónov predovšetkým centrálnu od zadných rohov miechy.

1. neurón je súčasťou periférneho nervu. Ide o tzv. primárny aferentný (senzitivný) neurón, vedúci informácie z tkanív somatickej alebo viscerálnej časti organizmu do zadných rohov jednotlivých segmentov miechy, ktoré sú dôležitou štruktúrou pre fyziologický prenos a vnímanie bolesti, ale aj pre väčšinu patologických procesov s ňou spojených. Primárny aferentný neurón tu vstupuje do tzv. Rexedových zón a prepája sa na **2. neurón** dráhy bolesti, a to priamo, alebo prostredníctvom siete interneuronov tvoriacich rozsiahlu sieť. Interneuróny podľa účinku môžeme deliť na excitačné a inhibičné. Druhý, tzv. projekčný neurón vychádza z jednotlivých Rexedových zón zadných rohov miechy (ZRM) a vo forme spinálnych dráh

(ascendentných traktov) vstupuje do jednotlivých štruktúr mozgového kmeňa, resp. podkôrových štruktúr. Existujú tri typy projekčných neurónov (tiež „sekundárnych neurónov“), tvoriace spinotalamický trakt, ktoré rozlišujeme podľa ich odpovede na mechanické stimuly, a to: širokospektrálne neuróny (angl. „Wide Dynamic Range“ - WDR), vysokoprahové neuróny (angl. „High Treshold“ - HT) a nízkoprahové neuróny (angl. „Low Treshold“ - LT). Do mozgového kmeňa a talamu sa dostávajú ako súčasť dvoch hlavných ascendentných somatosenzitívnych skupín povrazcov: ako tractus spinothalamicus lateralis a tractus spinoreticulothalamicus (tzv. anterolaterálny systém, vedúci viscerálnu bolesť) a fasciculus cuneatus a fasciculus gracilis, tvoriace tzv. lemniscus medialis (dorzomediálny systém), ktoré vedú selektívnu propiocepciu a dotyk z končatín (Martuliak, 2014). **3. neurón** je tvorený komplikovanou neuronálnou sieťou vzájomne prepájajúcou rôzne štruktúry mozgu (tzv. pain matrix), a to predovšetkým: a) **podkôrové centrá**: talamus, hypotalamus, formatio reticularis, amygdala, limbický systém, bazálne gangliá a iné, b) **kôrové oblasti**: prefrontálny kortex, laterálny premotorický kortex, somatosenzorický kortex, predná kôra gyrus cinguli (ACC) a inzulárny kortex a c) **descendentné inhibičné dráhy** zostupujúce z oblasti mozgového kmeňa. Nezanedbateľné sú aj **prepojenia CNS na vegetatívny, hormonálny a imunitný systém** organizmu.

Z hľadiska prenosu informácie o bolesti z periférie do centrálnych štruktúr NS a jej modulácie je zásadné prepojenie primárnych aferentných a sekundárnych projekčných neurónov v oblasti ZRM. Dochádza tu ku kľúčovej konvergencii viacerých neurónov, ktoré môžeme nazvať aj „**segmentálna modulačná jednotka**“ (Martuliak, 2014). Ide predovšetkým o týchto 5 skupín neurónov:

- proximálne zakončenie periférneho nociceptoru (C a A-delta vlákna)
- proximálne zakončenie periférneho senzitívneho nervového vlákna (A-beta vlákna)
- spinálne interneuróny
- projekčné aferentné nervové bunky (najmä WDR, vysokoprahové neuróny)
- distálne zakončenia neurónov descendentných inhibičných dráh.

Na vzniku a udržiavaní chronickej bolesti sa významnou mierou podieľa aj aktivovaná **neuroglia**. Miesto prepojenia dvoch neurónov sa nazýva **synapsia**. Služi na prenos informácie medzi neurónmi. Synapsa prevádza elektrický signál, šíriaci sa po nervovom vlákne na ďalší neurón, cez synaptickú štrbinu prostredníctvom uvoľňovania špecifických neurotransmiterov. Podľa toho, či je prevod informácie cez synaptické spojenie modulovaný, alebo nie, delíme synapsy na klasické a neuromodulačné (Arimura, 2005).

Neurotransmitery sú chemické látky sprostredkujúce prenos informácie v nervovom systéme, resp. medzi ním a ďalšími tkanivami organizmu (napr. sval, žľaza,...). Neurotransmitery, ktoré nie len sprostredkujú transmisiu informácie, ale zároveň majú schopnosť jej modulácie na neuromodulačných synapsách, sa nazývajú tiež modulačné neurotransmitery, alebo neuromodulátory.

Podľa chemickej povahy môžeme neurotransmitery klasifikovať ako:

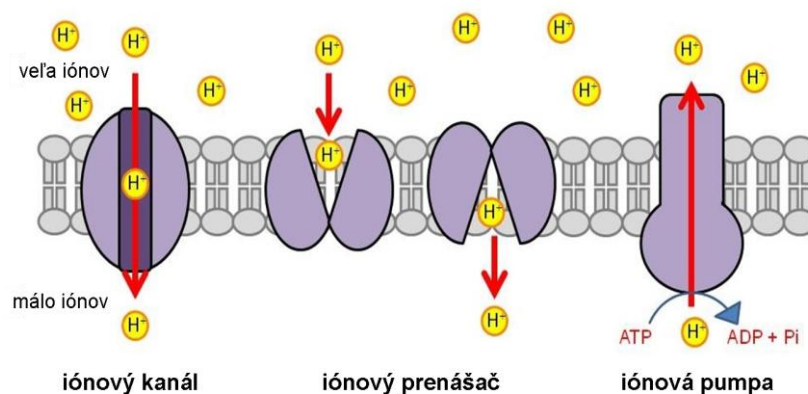
- **aminokyseliny**: L-glutamát, L-aspartát, D-serín, kyselina γ -aminomaslová glycín
- **monoamíny a iné biogénne amíny**: dopamín, noradrenalín, adrenalín, histamín, serotonin, ...
- **peptidy** (odpoveď skôr modulujú, ako ju vytvárajú): cholecystokinín, enkefalín, endorfín, dynorfín, glukagón, neurotenzín, neuropeptid Y, somatostatín, substancia P, vazoaktívny intestinálny peptid, ...
- **iné**: acetylcholín, adenoín, anandamid, oxid dusnatý, ióny (Zn^{2+}) a pod. (Martuliak, 2014).

Najviac zastúpeným neurotransmitterom v CNS je glutamát s excitačným účinkom, podobne účinkuje aj aspartát, substancia P, acetylcholín a iné. Druhým najčastejšie sa vyskytujúcim neurotransmitterom v CNS je GABA s inhibičným efektom. Ďalšie dôležité inhibičné neuromodulátory sú opioidy a noradrenalín. Glycín, serotonin, dopamín majú ambivalentný účinok.

Kľúčovú úlohu v prenose vzruchu (a bolesti) majú **iónové kanály**. Tvoria ich skupiny niekoľkých transmembránových proteínov, ktoré bývajú označené písmenami gréckej

abecedy. Zoskupenie vytvára centrálny kanál, umožňujú prechod iónov medzi vnútrom a povrchom bunky. Sú esenciálnou štruktúrou nielen pre vznik a šírenie akčného potenciálu a aj jeho moduláciu, ale aj indukciu komplexných intracelulárnych metabolických dejov spojených s prenosom informácie a iné funkcie. Podľa spôsobu ich ovládania, teda podľa toho, čím sa riadi zmena konfigurácie kanálových proteínov a následné otváranie a zatváranie ich centrálného kanála, rozoznávame napäťovo závislé a ligandom ovládané iónové kanály. Niektoré sú ovládané aj iným spôsobom (teplom, chladom, svetlom, mechanicky a pod.). Napäťovo riadené iónové kanály môžeme deliť podľa prepúšťaných iónov na sodíkové, drasličkové, kalciové, chloridové, ale patria sem aj TRP kanály, kanály pre cAMP, cGMP a pod. Ligandom ovládané iónové kanály, tiež nazývané “**iónotropné receptory**” sú aktivované naviazaním sa špecifických molekúl, tzv. “ligandov” na väzobné miesto extracelulárnej časti receptorového proteínu. Odpoveď na podráždenie mediátorom môže byť dvojaká, a to depolarizácia, alebo hyperpolarizácia. Depolarizácia membrány pôsobí excitáčne a jej hyperpolarizácia pôsobí inhibične. Takýmto mechanizmom pracujú napríklad acetylcholinové, glutamátové, purinergné P2X a GABA_A receptory (Martuliak, 2014).

Membránové receptory sú molekulárne štruktúry integrované do membrán na povrchu alebo vo vnútri bunky viažuce rôzne látky (tzv. ligandy), ako sú hormóny, antigény, lieky alebo neurotransmitery, ktoré ovplyvňujú jej rôzne funkcie (Free Signaling Posters, 2009). Membránové receptory sú prakticky spojené s niektorým typom iónového kanála, pričom zmenou jeho priestorovej štruktúry modulujú schopnosť kanála prepúšťať príslušné ióny. Sprostredkujú komunikáciu medzi jednotlivými bunkami na bezprostredné vzdialenosti (synaptická transmisia), ale aj relatívne veľké vzdialenosti (objemová transmisia). Odpoveď receptora na naviazanie sa ligandu môže mať podobu agonizmu, antagonizmu a inverzného agonizmu (Martuliak, 2014).



Obrázok 4 Možnosti transmembránového transportu iónov (zdroj: Tysoe, 2013)

3.3 Percepcia bolesti

Bolesť, ako komplexný vnem, teda vzniká až v mozgu. Je výsledkom relatívne komplikovanej sústavy analytických a asociatívnych dejov v multinodálnych sieťových okruhoch centrálného nervového systému („tzv. pain matrix“). V tomto ponímaní môžeme teda **percepciu bolesti definovať** ako spracovanie bolestivých impulzov s následným vznikom komplexného vjemu bolesti. Percepcia je obvykle pokračovaním nocicepcie. Pri nociceptívnej bolesti vzniká na podklade aferencie neutrálnych elektrických impulzov prostredníctvom špecifických dráh do špecifických centier CNS, ktoré vedú informáciu o senzácii (vne) z receptora do ústredného spracovávateľa, či vyhodnocovateľa (mozgu) a tým do vedomia subjektu. V prípade niektorých typov patologickej bolesti pre vznik percepcie bolesti nie je nocicepcia nevyhnutnou podmienkou (napr. čisto „psychická bolesť“, sprevádzajúca niektoré psychiatrické ochorenia).

Podobne ako vnem bolesti vznikajú v zásade identickým mechanizmom v mozgu aj iné vnemy (hoci na základe iných informácií či podnetov), a to či už z telesných senzorov (napríklad dotyk, tlak, teplo, chlad, vibrácie), alebo zo zmyslových receptorov (zrak, sluch, čuch a chuť). Akýkoľvek vnem je teda spracovaný a vyhodnotený až v mozgu. Samotný zložitý proces percepcie je spojený so subjektívnou skúsenosťou jedinca, s jeho pamäťou, s emóciami, s hodnotením polarity vnemu (dobré - zlé), aj s perspektívou zážitku a s odhadom jeho následkov. Individuálna percepcia bolesti je teda výsledkom aktuálnej subjektívnej a individuálne špecifickej interpretácie bolestivých impulzov.

Bolesť je komplexná skúsenosť pozostávajúca **zo štyroch rozmerov (dimenzií)**:

1. **senzoricko-diskriminatívnej**, ktorá zahŕňa jej kvalitu, lokalizáciu a intenzitu (Andersson, 1997)

2. **afektívno-motivačnej (emočnej)**, ktorá percepciu bolesti charakterizuje ako nepríjemnú skúsenosť (Craig, 2003)

3. **kognitívno-vyhodnocovacej**, zahŕňajúcej predovšetkým pozornosť, očakávanie a pamäťovú stopu predchádzajúcej skúsenosti, ktoré interagujú s ďalšími psychologickými faktormi ovplyvňujúcimi percepciu bolesti (Valet, 2004)

4. **motorickej** (Málek, 2009), ktorá zahŕňa motorickú odpoveď na bolestivý podnet, a to nie vo forme reflexnej pohybovej reakcie („útok - útek“), ale napríklad aj prostredníctvom narušenej rovnováhy napätia kostrového svalstva v segmente, ktorá je fixovaná perzistenciou patologických spinálnych okruhov vyvolaných pretrvávajúcou bolestivou aferenciou.

Na percepcii bolesti sa podieľa systém vzájomne prepojených častí mozgu, tvoriacich dynamickú neuronálnu sieť, označovaných za **pain matrix**. Ide predovšetkým o tieto štruktúry:

- talamus (nazývaný aj „brána bolesti“) je distribútor sensorických impulzov, špecifický pre pociťovanie bolesti a tepla. Mediálny talamus zabezpečuje skôr emočné aspekty bolesti (ako utrpenie, úzkosť, strach, depresia,...) a laterálne a zadné jadrá talamu majú na starosti viac vnímanie lokalizácie, trvanie a intenzitu bolesti.
- somatosenzorický kortex je pravdepodobne zahrnutý do senzitivno-diskriminatívneho aspektu vnímania bolesti a podieľa sa predovšetkým na vnímaní intenzity a lokalizácie bolesti
- limbický systém je komplex štruktúr ležiacich po oboch stranách talamu na spodnej časti mozgu. Zahŕňa predovšetkým hypotalamus, hippocampus, amygdalu a ďalšie priľahlé oblasti mozgu. Zodpovedný je predovšetkým za vyjadrenie emócií a formovanie pamäte bolesti.
- hypotalamus je zodpovedný za reakciu na bolesť a prepojenie na vegetatívny nervový systém a (cez hypofýzu) na hormonálny systém tela
- hippocampus je spojený predovšetkým s negatívnymi emočnými aspektami bolesti
- amygdala je spojená s funkciami dôležitými pre prežitie organizmu (strach, bolesť), s emocionálnou zložkou pamäte, učenia sa a afektívnych stavov (afektívno-emočná zložka bolesti)
- kôra predného cingula - ACC (Anterior Cingulate Cortex) má na starosti afektívno-emočnú zložku bolesti, prijíma tiež impulzy z amygdaly
- inzula zabezpečuje pociťovanie sensoricko-diskriminatívneho aspektu percepcie bolesti.

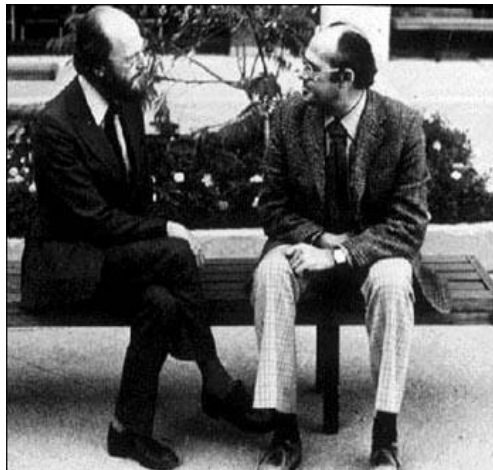
V mozgu neexistuje žiadne konkrétne centrum, kde by bola bolesť rozpoznávaná. Bolesť je pre prežitie organizmu natoľko dôležitá, že na vnímaní bolesti sa podieľa prakticky celý mozog. Bolesť zahŕňa rozpoznávanie, emócie a následné správanie sa. Sieť pain matrix pre percepciu akútnej bolesti je za normálnych okolností aspoň čiastočne odlišná od siete, ktorá sa aktivizuje v podmienkach chronickej bolesti. Chronická bolesť využíva práve tie oblasti mozgu, ktoré sú rozhodujúce pre jej kognitívne a emočné charakteristiky, pričom tieto zložky bolesti môžu tvoriť najpodstatnejší rozdiel medzi akútnou a chronickou bolesťou (Apkarian, 2005).

3.4 Modulácia bolesti

Modulácia bolesti patrí medzi fyziologické mechanizmy, ktoré neustále dynamicky ovplyvňujú normálny prenos nociceptívnych impulzov po dráhe bolesti s cieľom na jednej strane využiť fyziologický význam bolesti a na druhej strane zabrániť jej patologickému pôsobeniu.

Modulácia bolesti je neoddeliteľnou súčasťou procesu vzniku, prenosu a vnímania bolesti. Aj keď sa, v širšom zmysle slova, modulácia týka všetkých častí procesu vzniku bolesti, teda nocicepcie (transdukcie, transmisie) aj percepcie, obvykle máme na mysli modulovanie samotnej transmisie bolestivého signálu z miesta jej vzniku do mozgu. Ide predovšetkým o **ovplyvňovanie ascendentných nociceptívnych dráh** v spinálnej mieche (v jej jednotlivých segmentoch), ale aj o **uplatnenie descendentných inhibičných vplyvov** z oblasti mozgového kmeňa a centrálnych štruktúr pain matrix na zainteresované spinálne štruktúry. Modulácia bolesti je súčasť fyziologických, normálne prítomných mechanizmov vzniku bolesti. Za patologických podmienok jej narušenie má za následok postupný vývoj senzitivácie NS a chronickej bolesti.

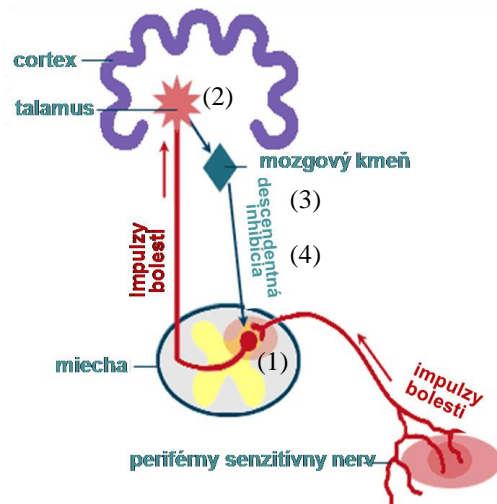
Najvýznamnejším krokom v chápaní mechanizmov modulácie bolesti bolo definovanie tzv. „**vrátkovej teórie bolesti**“ v r. 1965. Ďalšie poznatky o význame **descendentnej inhibície** sa postupne začali objavovať predovšetkým v druhej polovici 70-tych rokov. Začiatkom 90-tych rokov minulého storočia bola formulovaná „**neuromatrixová**“ teória bolesti, ktorá popisuje **úlohu neuronálnych sietí mozgu** v oblasti samotnej percepcie bolesti.



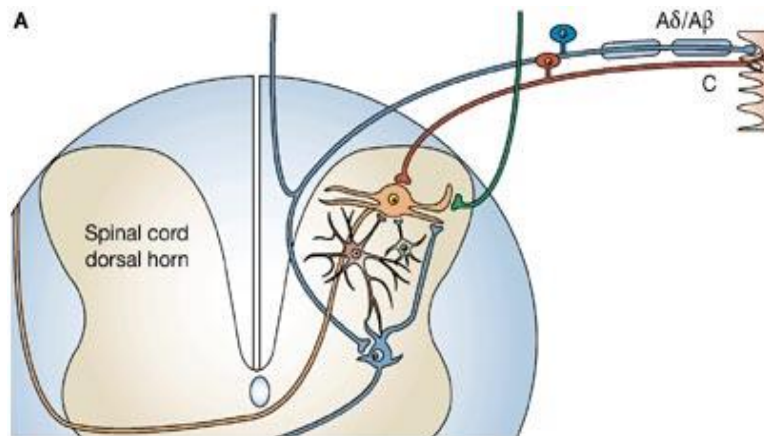
Obrázok 5 Patrick Wall (vľavo) a Ronald Melzack (vpravo) v r. 1975
(zdroj: McGill Research Facts, 2006)

Podľa úrovne, v ktorej sa modulačné mechanizmy uplatňujú, môžeme potom moduláciu bolesti didakticky rozdeliť na viaceré modulačné inhibičné deje:

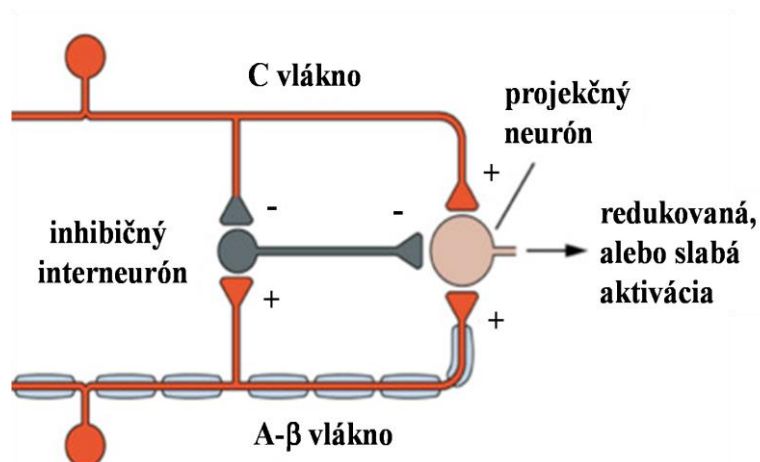
- **periférna inhibícia** v oblasti poškodenia periférnych tkanív s reguláciou procesov transdukcie a generovania bolestivých impulzov
- **segmentálna inhibícia** v oblasti substantia gelatinosa zadných rohov miechy jednotlivých segmentov spinálnej miechy, ovplyvňujúca ascendentnú transmisiu nociceptívnych impulzov
- **descendentná inhibícia**, ktorá predstavuje inhibičný modulačný vplyv štruktúr mozgového kmeňa a sprostredkovane aj pain matrix mozgu na neuronálnu junkciu oblasti zadných rohov miechy prostredníctvom eferentných interneuronov špecifických descendentných dráh s následným ovplyvnením spinálnej nocicepcie
- **centrálna inhibícia**, ktorá zahŕňa modulačný vplyv komplikovanej sústavy vzájomne kooperujúcich neuronálnych sietí a štruktúr mozgu s ovplyvňovaním viacúrovňového procesu percepcie bolesti.



Obrázok 6 Primárne aferentné dráhy a ich prepojenia v zadných rohoch miechy (zdroj: Baron, 2006)



Obrázok 7 Model segmentálnej modulácie (zdroj: Juldrohan, 2014)



Obrázok 8 Schéma descendentnej inhibície (zdroj: Brainchemist, 2010)

Všetky úrovne modulácie bolesti sú v praxi súčasťou jednotného celku, tzv. **endogénneho inhibičného systému bolesti**, v rámci ktorého sa všetky súčasne navzájom ovplyvňujú.

Kľúčovú úlohu hrajú modulačné mechanizmy v oblasti spinálnych segmentov, principiálne vysvetľované vrátkovou teóriou. Realizujú sa v oblasti tzv. **segmentálnej modulačnej jednotky**, tvorenej schématicky 4 druhmi neurónov, ktorými sú primárne aferentné senzitivné neuróny, segmentálne interneuróny, projekčné spinálne neuróny (predovšetkým Wide Dynamic Range) (WDR) a descendentné inhibičné neuróny.

Funkcia segmentálnej modulačnej jednotky: inhibičné vrátka v lamina II každého segmentu zabezpečujú difúziu inhibičnú kontrolu bolesti. Priamym cieľom **segmentálnej inhibície** je redukcia nadmernej nociceptívnej transmisie WDR neurónmi, idúcimi spinálnymi traktami kontralaterálne do vyšších úrovní CNS. Proces prevodu impulzov bolesti cez zadné rohy miechy môžeme didakticky rozdeliť na **časť transmisnú**, zabezpečujúcu ascendentnú transmisiu nociceptívnych impulzov do vyšších etáží CNS a **časť modulačnú**, ktorá sa realizuje jednak prostredníctvom kolaterál tenkých nemyelinizovaných C, príp. hrubších myelinizovaných A- δ vlákien a jednak prostredníctvom hrubých A- β vlákien z oblasti kože a z oblasti mozgového kmeňa, zabezpečujúcich descendentnú kontrolu.

Jazykom vrátkovej teórie môžeme povedať, že stimulácia hrubších nervových vlákien A α /A β spočiatku síce spôsobuje významnú aktiváciu projekčných buniek, neskôr však naopak facilituje inhibičný efekt, teda „zatváranie vrátok“ buniek zadných rohov miechy („down-regulation“). Opačne, stimulácia tenkých C vlákien inhibuje bunky inhibičných interneurónov v gelatínóznej substancii a „otvára vrátka“ („up-regulation“). „Privreté vráta“ inhibujú stimuláciu projekčných WDR neurónov, ktoré znižujú centripetálnu transmisiu impulzov a zmiernujú vnímanie bolesti. „Otvorené vráta“ zase zvyšujú stimuláciu druhého, projekčného neurónu a tak facilitujú transmisiu bolestivých impulzov a vnímanie bolesti stupňujú.

Zásadný význam má taktiež **descendentná inhibícia**, čo je principiálne inhibícia prenosu aferentných bolestivých signálov v jednotlivých spinálnych segmentoch inhibičnými vplyvmi z oblasti mozgového kmeňa. Descendentný inhibičný systém je však aktivovaný nielen ascendentnou transmisou z periférie, ale aj suprapontínnymi centrálnymi vplyvmi z oblasti pain matrix mozgu (ako súčasť tzv. **difúznej inhibičnej kontroly bolesti**). Najdôležitejšími descendentnými inhibičnými modulátormi bolesti sú noradrenalin (3), GABA (2), glycín (1), endogénne opioidy (1,2), endokanabinoidy (1,2) a adenosín (1,2). Serotonín (4) má v modulácii nociceptívnej aferencie ambivalentný účinok. Najdôležitejší excitačný neurotransmitter CNS je glutamát. Umožňujú prirodzenú endogénnu kontrolu vzniku bolesti, ale aj arteficiálne tlámenie bolesti.

Literatúra

1. Andersson JL, Lilja A, Hartvig P, et al. Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Experimental brain research* 1997;117:192-199.
2. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European journal of pain* 2005;9 463-484.
3. Arimura N, Kaibuchi K. Key regulators in neuronal polarity. *Neuron* 2005;48:881-884.
4. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends in neurosciences* 2003;26:303-307.
5. Dormandy T. *The worst of evils: man's fight against pain*. New Haven: Yale University Press 2006; s. 22. ISBN 0-300-1322-6.
6. Ferencík M. *Imunológia a alergológia v základných heslách a termínoch*. Bratislava: Slovak Academic Press 2006, 425 s. ISBN 80-89104-82-7.
7. Free A. 2009. Free Signaling Posters. In *The Free dictionary by Farlex*[online]. 2003-2019 [cit. 2018-12-12]. Dostupné na: <http://www.thefreedictionary.com/membrane+receptor>.
8. Kopřiva F. *Neurogení zánět*. Praha: Maxdorf 2009, 244 s. ISBN 978-80-7345-174-5.

9. Málek J, et al. Léčba pooperační bolesti. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2009. 143 s. ISBN 978-80-204-1981-1.
10. Martuliak I. Patofyziológia bolesti pre klinickú prax. Banská Bystrica: Martimed 2014. 326 s. ISBN 978-80-971753-0-6.
11. Rather LJ. Disturbance of function (functio laesa): the legendary fifth cardinal sign of inflammation, added by Galen to the four cardinal signs of Celsus. *Bulletin of the New York Academy of Medicine* 1971;47:303-322.
12. Raudenská J, Javurková A. Kognitivně behaviorální terapie deprese, generalizované úzkostné poruchy a panické úzkostné poruchy u chronické bolesti. *Bolest* 2003;6:8-16.
13. Raudenská J. Biopsychosociální model chronické nenádorové bolesti. *Paliativna medicína a léčba bolesti* 2012; 5:27-29.
14. Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain. An fMRI analysis. *Pain* 2004;109:399-408.
15. Vlachová V, Vyklický L. Buněčné a molekulární mechanizmy nocicepce. Rokryta R. (ed.) *Bolest: monografie algeziologie*. Praha: Tigris 2006. s. 42-57. ISBN 80-903750-0-6.