

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie (BBI)



Kateřina Zámostná

Fyziologický význam bolesti
Physiological significance of pain

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Školitel: Doc. MVDr. Šimon Vaculín Ph.D.

Praha 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze,

Podpis:

Poděkování:

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucímu mé práce Doc. MVDr. Šimonu Vaculínovi Ph.D. za velkou vstřícnost, trpělivost a cenné rady, které mi věnoval. Také bych chtěla poděkovat své rodině za podporu během psaní této práce i celého studia.

Kateřina Zámostná

ABSTRAKT:

Bolest představuje fyziologický proces spojený s negativním emocionálním zážitkem, který varuje naše tělo před hrozícím poškozením, nebo je tak popisován. Vedle bolestí neuropatických, které z definice nemají žádný význam, bolest ve svém výsledku zprostředkovává funkci obrannou. Pro tuto obrannou funkci je však dostačující jiný mechanismus – obranný reflex, který je evolučně původnější. Můžeme se tedy ptát, zda je bolest pouhým emocionálním prožitkem, který obranný reflex doprovází, nebo má i jiné, své vlastní funkce.

Ke zjištění fyziologických významů bolesti využijeme vzácného syndromu kongenitální analgezie, který se vyznačuje absencí bolesti. Na základě srovnání klinických případů tohoto syndromu s populací bez poruch vnímání bolesti popíšeme jednotlivé funkce bolesti, které vztáhneme k jednotlivým složkám bolesti – sensoricko-diskriminační a afektivně-motivační.

Sensoricko-diskriminační složka zprostředkovává funkce obrannou, informativní a diagnostickou. Funkce obranná je analogická s funkcí obranného reflexu. Informativní funkce nám podává informace o fyziologickém procesu, při němž hraje bolest důležitou roli – porodu. Diagnostická funkce se uplatňuje v medicíně a jde o slovní popis obranného reflexu. Funkce SD složky se uplatňují v době aplikace podnětu a pro jejich zdárný průběh si vystačíme s obranným reflexem.

Další složkou specifickou pro bolest je afektivně-motivační složka. Při srovnání kontrol a pacientů s kongenitální analgezií se ukazuje, že AM složka odhaluje funkci bolesti v procesu učení. Prostřednictvím negativních psychických procesů nás učí vyhýbat se nebezpečným stimulům i do budoucna. Tehdy, kdy je taková paměť evolučně nežádoucí, jako v případě bolesti porodní, je toto poučení regulováno poporodní amnézií.

Můžeme tedy shrnout, že hlavní úlohou bolesti je účast při procesu učení. V ostatních případech bolest buď nemá žádnou funkci (neuropatická bolest), nebo se překrývá s obranným reflexem.

Klíčová slova: fyziologie bolesti, bolest, nocicepce, únikový obranný reflex, kongenitální analgezie, akutní bolest, neuropatická bolest

ABSTRACT:

Pain is defined as a physiological process associated with negative emotional experience which warns our body about impending damage. Apart from neuropathic pain, which by definition has no purpose, pain in effect provides a defensive function. However, this role is already being fulfilled by a different mechanism – the defensive reflex, which is evolutionarily older. Therefore we can ask, whether pain is only an emotional experience attached to this reflex, or if it has its own functions.

To determine the physiological purpose of pain a rare syndrome of congenital analgesia, characterized by complete absence of pain, will be used. Based on a comparison of clinical cases of the syndrome with a population without pain disorders individual functions of pain will be described and connected to the individual components of pain - sensory-discriminatory and affective-motivational.

The sensory-discriminatory component provides a defensive, diagnostic and an informative function. The defensive function is analogous to the defensive reflex. The informative function transmits information about a physiological process, where pain plays a key role – labour. Diagnostic function applies in medicine and is based on verbal description of the defensive function. Functions of the SD component are involved at the time of stimulus application and for their successful course the defensive reflex will be satisfactory.

Another pain-specific component is the affective-motivational component. Comparison of controls and patients suffering from congenital analgesia reveals that the AM component mediates the role of pain in the process of learning. By negative psychological processes it teaches us to avoid dangerous stimuli in the future. In case of such knowledge becoming undesirable, for instance labour pain, it is being regulated by postpartum amnesia.

Therefore we can conclude that the main purpose of pain is involvement in the process of learning. In other cases it has either no role at all (neuropathic pain) or it overlaps with the defensive reflex.

Key words: physiology of pain, pain, nociception, defensive withdrawal reflex, congenital analgesia, acute pain, neuropathic pain

OBSAH

1. ÚVOD	6
2. BOLEST – ZÁKLADNÍ POJMY A DEFINICE	7
• 2.1 Definice bolesti	7
• 2.2 Složky bolesti	8
3. OBRANNÝ REFLEX, NOCICEPCE, BOLEST	8
3.1 Obranný reflex	8
• 3.2 Nocicepce	9
• 3.3 Pocit bolesti	11
4. TYPY BOLESTI	11
• 4.1 Bolest akutní a nocicepční	12
➤ 4.1.1 Bolest akutní nocicepční – somatická a viscerální	12
➤ 4.1.2 Descendentní dráha modulace bolesti	13
• 4.2 Bolest chronická	13
• 4.3 Bolest neuropatická	14
5. UČENÍ SE BOLESTI	15
• 5.1 Ontogeneze obranného reflexu	15
• 5.2 Učení obranného reflexu	16
• 5.3 Vliv rané zkušenosti na vnímání bolesti	17
6. KONGENITÁLNÍ ANALGEZIE	17
• 6.1 Kongenitální necitlivost k bolesti	18
➤ 6.1.1 Příčiny vzniku	19
➤ 6.1.2 Klinické záznamy	21
• 6.2 Kongenitální indifferencce k bolesti	22
➤ 6.2.1 Příčiny vzniku	22
➤ 6.2.2 Klinické záznamy	23
7. FYZIOLOGICKÉ VÝZNAMY BOLESTI	24
• 7.1 Srovnání jednotlivých syndromů s poruchou vnímání bolesti	24
• 7.2 Významy bolesti	25
➤ 7.2.1 Funkce senzorio-diskriminační složky bolesti	25
➤ 7.2.2 Funkce afektivně-motivační složky bolesti	27
8. ZÁVĚR	29
9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	31

1. ÚVOD:

Bolest je komplexní smyslový vjem, který zahrnuje složku senzorickou a psychickou. Představuje negativní emocionální zážitek, který může výrazně zhoršit kvalitu našeho života. I taková bolest má však svou funkci. Varuje nás před hrozícím poškozením našeho těla. V medicíně je tato bolest posuzována jako symptom, který je projevem řady onemocnění.

Kromě této fyziologické funkce bolesti ale existují i procesy patologické, kdy se ztrácí původní varovná funkce a nastupuje bolest bezúčelná. Jedná se o procesy chronické a neuropatické bolesti. V tomto případě již bolest není považována za symptom, ale za syndrom, tedy za nemoc jako takovou.

Studium fyziologického významu bolesti je dosud opomíjené téma, kterému by se mělo věnovat více pozornosti. Doposud například neexistuje plnohodnotná definice bolesti, která by zahrnovala všechny její aspekty. Také proto je nutné se touto otázkou zabývat. Cílem této práce je shrnout dosavadní informace o bolesti především z biologického hlediska a odvodit její významy. Práce se pokusí zodpovědět otázky typu: Proč je bolest pro naše tělo důležitá? Proč nám nestačí obranný reflex? Existují i jiné přínosy bolesti než varování o aktuálním poškození našeho těla? Poznatky plynoucí z této práce by mohly následně přispět k dalšímu výzkumu fyziologického významu bolesti.

Posouzení fyziologického významu bolesti je velmi obtížné, protože nelze použít tradiční metodiky - fylogenetické nebo srovnávací. Fylogenetická metoda by spočívala v hledání organismu, u kterého se poprvé v evoluci bolest objevila. Poté bychom určili, čím se od sebe liší poslední organismus bez bolesti a první s bolestí. Jak ale poznáme organismy, které mají obranný reflex bez bolestivého vnímání? U kterých organismů se vyskytuje psychické vnímání a subjektivita? Lze vůbec tuto subjektivitu rozpoznat na úrovni nižších živočichů? Bolest u zvířat je definována jako nepříjemná senzorická a emocionální zkušenost, která vyvolává obranné reflexy, podmiňuje únikovou reakci, a která může ovlivnit druhově specifické rysy chování, jako je např. chování sociální (Kitchell 1987). O bolesti můžeme s jistotou hovořit u savců. Jejich dráha bolesti je dostatečně prozkoumána, zejména díky tomu, že jsou někteří z nich používáni jako modelové organismy pro studium bolesti. Navíc u nich můžeme sledovat ovlivnění behaviorálních projevů bolesti nad rámec obranného reflexu. Jistí si však nemůžeme být u nižších obratlovců a bezobratlých. U těchto živočichů se bolest a obranný reflex rozlišují obtížně. Je otázkou, zda u nich vůbec můžeme hovořit o emocionalitě. Problém tedy představuje především onen subjektivní aspekt bolesti. Právě ten je zásadní podmínkou, která bolest definuje, jak uvidíme dále.

Srovnávací metoda spočívá v porovnání organismu s daným jevem a bez něj. Tuto metodu nelze použít z toho důvodu, že odstranění bolesti v celém organismu je problematické. Zdá se tedy, že fyziologický význam bolesti nelze určit. Existuje však ještě jedna alternativa - využít vzácný syndrom kongenitální analgezie, který se projevuje absencí bolesti. V případě tohoto syndromu však musíme brát v potaz, že se u něj kromě absence bolesti vyskytují i jiná poškození a jiné abnormality. Není to tedy přístup ideální, ale jediný možný. Proto se z něj pokusíme vycházet.

2. BOLEST – ZÁKLADNÍ POJMY A DEFINICE

Co všechno označujeme jako bolest? Bolest může být chápána jako emocionální prožitek nebo může v širším slova smyslu označovat všechny procesy spojené se vznikem tohoto prožitku.

Bolest v širším slova smyslu zahrnuje obranný reflex, nocicepci a vlastní pocit bolesti - bolest v užším slova smyslu. Obranný (únikový) reflex vyvolává pohyb vzdalující tělo od zdroje, který by mohl způsobit poškození. Obsahuje složku senzitivní dostředivou, která vede informaci o podráždění do míchy, kde se pak přepojuje na dráhu motorickou odstředivou, která zprostředkuje odpověď na podráždění (Kandel a Schwartz 1985). Nocicepce představuje dostředivou dráhu bolesti a můžeme ji tedy definovat jako nervové procesy kódování a zpracování škodlivých podnětů (Loeser a Treede 2008). Na základě informací, které nocicepční dráha přivede do mozku, dojde ke zpracování bolestivého vjemu a následným (psychickým) pocitům bolesti.

2.1 Definice bolesti

Bolest je definována jako nepříjemná sensorická a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání, nebo popisovaná výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní (IASP 1979). Tato definice pochází od Mezinárodní společnosti pro studium bolesti a je v dnešní době všeobecně uznávaná. V naší práci však budeme také vycházet z definice, kterou vyslovil již na počátku 20. století Charles Scott Sherrington. Bolest je podle něj psychickým doprovodem imperativního obranného reflexu.

Z obou definic je patrné, že bolest v sobě na rozdíl od obranného reflexu a nocicepce obsahuje aspekt psychický. Proto je bolest věcí subjektivní a individuální. Důkazem toho může být odlišná tolerance k bolesti u každého z nás.

2.2 Složky bolesti

I když jsme si definovali bolest a funkční obvody, které se bolesti účastní, pořád je ještě psychický vjem bolesti příliš široký. Bolest představuje komplexní děj, u kterého na základě způsobu zpracování rozeznáváme tři základní složky: sensoricko-diskriminační (SD), afektivně-motivační (AM) a kognitivně-evaluační (KE). Složka sensoricko-diskriminační nám říká, kde je bolest lokalizovaná a jakou má intenzitu. Afektivně-motivační složka souvisí s emočním prožitkem bolesti a je příčinou naší averzní reakce – jak moc je bolest nepříjemná (Schaible 2007). Kognitivně-evaluační složka se pak podílí na vědomém zhodnocení – zda je pro nás bolest výhodou nebo nevýhodou.

3. OBRANNÝ REFLEX, NOCICEPCE, BOLEST

Tato kapitola detailně pojednává o uvedených procesech, z nichž se bolest v širším slova smyslu skládá. Zaměří se na rozdíly mezi obranným reflexem, nocicepcí a bolestí. Získané poznatky nám pak v následujících kapitolách umožní porozumět jednotlivým klinickým záznamům, s kterými budeme později pracovat. Získané informace nám pomohou abstrahovat bolest od aspektů nocicepce a obranného reflexu a tím pádem budeme schopni posuzovat funkci a význam samotné bolesti jakožto psychického doprovodu obranného reflexu – tedy bolesti v užším slova smyslu.

3.1 Obranný reflex:

Při procesech bolesti se uplatňuje únikový obranný reflex. Ten definujeme jako proces, který vyvolává pohyb vzdalující tělo od zdroje možného poškození. Patří mezi míšní svalové reflexy, konkrétně mezi reflexy polysynaptické a obranné. Mezi reflexy obranné se řadí kromě reflexu únikového (flexního) také například reflex korneální, nutriční a lokomoční, dále také slzení, kašel a kýčání (Sibernagl a Despopoulos 2004). My se zaměříme na reflex únikový (flexní). Pokud budeme v práci hovořit o reflexu obranném, budeme mít na mysli právě tento typ. Jeho průběh je následovný. Při vystavení např. dolní končetiny bolestivému stimulu, dochází k flexi celé končetiny. Jedná se o koordinovaný proces, při kterém je zapojeno mnoho svalů (Kandel a Schwartz 1985). Mechanismus celého procesu je založen na existenci pěti základních složek, které zprostředkovávají recepci bolestivého stimulu a exekuci pohybu. Patří sem receptor, senzitivní aferentní dráha vedoucí do struktur CNS – míchy, motorická eferentní dráha a efektor – výkonný orgán. Při bolestivém podráždění tedy dochází nejprve k stimulaci receptorů, následně je bolestivý impuls veden nociceptivními vlákny do míchy, kde je pomocí excitačních interneuronů přepojen na motoneurony ohýbačů

a pomocí inhibičních interneuronů na motoneurony natahovačů, které pak ochabují (Sibernagl a Despopoulos 2004).

3.2 Nocicepce

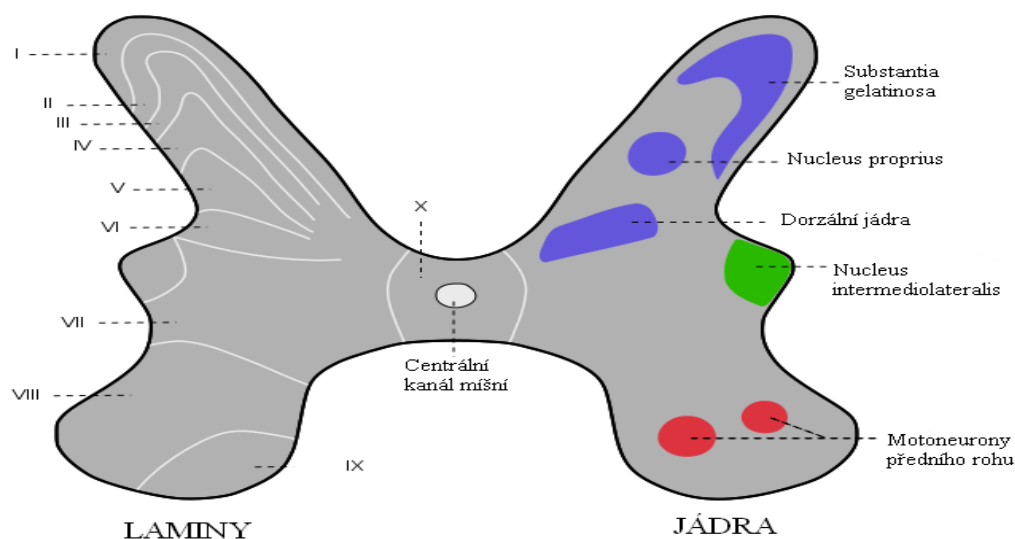
Nocicepce je definována jako nervové procesy kódování a zpracování škodlivých podnětů (Loeser a Treede 2008). Nocicepce představuje nervový přenos informace, jak na úrovni periferních receptorů a míchy, tak na úrovni mozku. Jde o popis aktivity neuronů a mechanismů dostředivé dráhy bolesti. Na rozdíl od obranného reflexu se při ní neuplatňuje složka motorická.

Počátek dráhy bolesti začíná na receptorech bolesti - nociceptorech. Nociceptory definujeme jako smyslové receptory, které jsou aktivovány podněty, které poškozují nebo ohrožují integritu těla (Messlinger 1997). Tyto receptory můžeme rozdělit do několika typů. Do první skupiny se řadí nízkoprahové mechanoreceptory, které se nacházejí na zakončeních silně myelinizovaných A-beta vláken. V normálních situacích zaznamenávají pohyb a vibrace. Bolest zaznamenávají až po intenzivní stimulaci, která překročila prahovou hodnotu. Receptory druhé skupiny se označují jako volná nervová zakončení a nacházejí se na nemyelinizovaných C-vláknech. Rozlišujeme typy nízkoprahové a vysokoprahové. Receptory, které jsou schopny registrovat více typů stimulů, jako jsou teplo, chlad, mechanické a chemické stimuly, označujeme jako polymodální. Třetím typem jsou opět receptory tvořené jako volná nervová zakončení, která se však nacházejí na zakončeních slabě myelinizovaných A-delta vláken. Při působení nebolestivého stimulu nereagují a jsou aktivovány teprve po vystavení bolestivému stimulu (Lewin a Moshourab 2004). Posledním typem jsou spící nociceptory. Ty jsou aktivovány až po probuzení, nejčastěji zánětlivým procesem.

Receptory, které se specializují pouze na vedení bolestivé informace, nazýváme vlastní nociceptory. Vlastní nociceptory jsou chemosenzory, které reagují na buněčné poškození prostřednictvím širokého spektra zánětlivých molekul. Patří mezi ně adenosintrifosfát, nervový růstový faktor, tumor necrosis faktor-alfa, bradykinin, prostaglandin E2, serotonin a protony, které jsou uvolňovány z epiteliálních buněk, žírných buněk a makrofágů. Po poškození tkáně dochází ke zvýšení hustoty molekul, které označujeme jako mediátory bolestivého podnětu - například cytokiny a prostaglandiny. Fosforylace těchto mediátorů a následná aktivace receptorů má za následek zvýšenou aktivitu a citlivost (senzibilizaci) kanálů na škodlivé stimuly (Voscopoulos a Lema 2010). Nociceptory jsou také schopny zesilovat místní zánět tím, že vylučují sloučeniny, jako například substanci P, která aktivuje místní žírné buňky, což následně způsobí vazodilataci a další propagaci zánětu.

Axony nociceptorů exprimují širokou škálu kanálů kódujících intenzitu škodlivého podnětu. Mezi hlavní iontové kanály, které se uplatňují při vzniku a vedení nocicepčních signálů, patří kanály sodíkové, vápníkové a draslíkové. Je známo množství genů kódujících dané kanály, konkrétně 9 známých genů pro Na-kanály, 10 genů pro Ca-kanály a 40 genů pro K-kanály (Dubin a Patapoutian 2010). Sodíkové kanály jsou zodpovědné za depolarizaci membrány a vznik akčního potenciálu. Kromě toho existují přesvědčivé důkazy, že některé sodíkové kanály souvisí s neuropatickou bolestí. Vápníkové kanály pak zvyšují intracelulární koncentraci vápníku v reakci na depolarizaci a draslíkové kanály se uplatňují především ve fázi repolarizace. Co se týče modulace bolesti, napětově řízený sodíkový kanál představuje jeden z léčebných cílů v bolesti, protože jeho blokování by potlačilo jenom nociceptivní neurony (Lee, Lee a Oh 2005).

Z nociceptorů je informace vedena různými typy vláken do míchy. Jde o pomalá nemyelinizovaná vlákna C a rychlá slabě myelinizovaná vlákna A-delta. Nemyelinizovaná C vlákna vedou rychlostí 0,5-3,5 m/s, A-delta vlákna vedou rychlostí 7-14 m/s. Nervová vlákna pak vstupují zadními kořeny míšními do míchy. Pokud se podíváme na Rexedovo dělení zón míšních, můžeme již na úrovni míchy pozorovat odlišnou distribuci drah vedoucích bolest (Obr. 1). Do povrchových Rexedových zón (1, 2 a 3) je vedena percepce z povrchové kožní a akutní bolesti. Do zón hlubších (5, 7, 8 a 10) je vedena bolest hluboká viscerální, útrobní. Bolest z mechanoreceptorů a polymodálních receptorů může být vedena i jinými typy vláken, A-beta a B. Vedení vlákna A-delta a C platí pouze pro vlastní nociceptory (Rokyta 2006).



Obrázek 1: Organizace šedé hmoty míšní – vlevo Rexedovy laminy, vpravo míšní jádra (převzato a upraveno dle Wikipedia.org 2012).

Do vyšších nervových center je pak informace vedena několika vzestupnými drahami. Mezi nejdůležitější patří dráhy spinothalamická, spinoretikulární a spinoparabrachiální, která se dále dělí na spinoparabrachiohypothalamickou a spinoparabrachioamygdalární. Spinothalamická dráha vede do ventrální posterolaterální a posteromediální části thalamu a dále pokračuje do kortikálních struktur, především do somatosenzorické kůry. Spinoretikulární dráha vede do retikulární formace, uložené v mozkovém kmeni, dále do mediálního thalamu a končí v insulární kůře a v gyrus cinguli anterior. Dráhy spinoparabrachiohypothalamická a spinoparabrachioamygdalární mají spoje do limbického systému a jsou pojmenovány dle místa svého ukončení, tedy v hypothalamu nebo amygdale (Millan 1999).

3.3 Pocit bolesti

Samotný pocit bolesti vyplyne z aktivace různých podkorových a korových struktur. Odlišné struktury se uplatňují u jednotlivých složek bolesti. Jak už bylo uvedeno výše, rozeznáváme složky senzorio-diskriminační (SD), afektivně-motivační (AM) a kognitivně-estimační (KE). Složka senzorio-diskriminační nás informuje o lokalizaci a intenzitě bolesti. Při složce SD je aktivována především somatosenzorická kůra (Basbaum a spol. 2009). Uplatňuje se zde tzv. somatosenzorický homunkulus - mapa primární somatosenzorické kůry. Ta znázorňuje jednotlivé části těla, ze kterých pochází nocicepční informace. Složka afektivně-motivační souvisí s emočním prožitkem bolesti. Jsou při ní aktivovány struktury gyrus cinguli, amygdala a insulární kůra (Basbaum a spol. 2009). Struktury gyrus cinguli a amygdala jsou součástí limbického systému, který se uplatňuje v citové oblasti nebo také v paměti a instinktivním chování. Také insulární kůra má k limbickému systému úzký vztah, jelikož přijímá informace od amygdaly. Kognitivně-estimační složka se podílí na vědomém zhodnocení bolestivé situace. Do KE složky jsou zapojeny nespecifické asociační oblasti mozkové kůry, které integrují bolest s dalšími dostupnými informacemi (Treede a spol. 1999).

4. TYPY BOLESTI

Doposud jsme bolest definovali, víme jaké má složky a popsali i mechanismus jejího vzniku. Stále je však možné bolest blíže specifikovat. Proto ji dále dělíme na několik odlišných typů. Například podle délky trvání rozlišujeme bolest akutní a chronickou, podle mechanismu vzniku nocicepční a neuropatickou, podle lokalizace somatickou a viscerální.

Tato kapitola detailněji popíše uvedené typy bolesti. Krátce zmíníme descendentní

dráhu modulace bolesti a uvedeme možné příčiny vzniku patologických projevů bolesti. Na základě získaných charakteristik a podrobnějších informací budeme schopni lépe posoudit konkrétní významy jednotlivých typů bolesti.

4.1 Bolest akutní a nocicepční

Termíny akutní a nocicepční bolest se navzájem překrývají. Proto jsou zde popsány společně. Termín nocicepční bolest popisuje mechanismus vzniku bolesti, kdy bolest vzniká drážděním periferních receptorů bolesti potenciálně škodlivými podněty, které by mohly ohrozit naše zdraví. Představuje dostředivou dráhu vedení bolestivé informace do mozku. Termín akutní bolest se pak vztahuje k délce trvání bolestivého vjemu. Definujeme ji jako krátkodobou, snadno lokalizovatelnou a ostrou (Millan 1999). Bolest akutní i nocicepční představují typ bolesti s ochrannou funkcí a můžeme je považovat za symptom. Podle místa vzniku se dále dělí na viscerální a somatickou.

4.1.1 Bolest akutní nocicepční - somatická a viscerální

Bolest somatická je charakterizována ostrou, dobře lokalizovatelnou bolestí a její dráha je lépe prozkoumána. Nervová vlákna, která vedou bolest somatickou, vycházejí z kůže, svalů, z hrudní a břišní stěny. Výše uvedené nocicepční mechanismy se týkají právě jí.

V minulosti se předpokládalo, že bolest viscerální je pouze určitým typem bolesti somatické a nevěnovalo se jí zvláštní pozornosti. Tato hypotéza již v současnosti neplatí, jelikož rozdíly mezi oběma typy jsou značné. Bolest viscerální je vedena nervovými vlákny, která vycházejí z útrobních orgánů. Oproti bolesti somatické vykazuje následující charakteristiky: I) viscerální bolest není vnímána ze všech vnitřností, například jaterní, ledvinový a plicní parenchym není citlivý na bolest; II) není vždy spojena s viscerálním poraněním, například říznutí do střeva bolest nepůsobí, ale jeho roztahování (distenze) bolestivé je; III) je rozptýlená, difuzní, a proto špatně lokalizovatelná; IV) často je autonomně doprovázená, příkladem může být nevolnost či tenze svalů.; V) může být vnímána přeneseně na jiná, somatická, místa (Cervero 2009). Tato přenesená bolest je způsobená tím, že na míšní úrovni dochází ke konvergenci nervových drah vedoucích informace z viscerálních i somatických oblastí. Vzhledem k absenci samostatné viscerální dráhy a nízkému podílu viscerálních aferentních vláken ve srovnání s těmi původu somatického, dojde k přenesenému vyhodnocení lokalizace bolesti, která je pak lokalizovaná na povrch těla (Cervero a Laird 1999). Těchto poznatků je pak využíváno při diagnostice.

4.1.2 Descendentní dráha modulační bolesti

Aby si bolest akutní zachovala svou fyziologickou funkci, existuje v našem těle systém, který je schopný proces nocicepce modulovat. Ten zajišťuje, aby se varovná funkce bolesti nestala nepřiměřenou a neohrozila náš organismus. Systém vychází z jader mozkového kmene. Za klíčovou složku tohoto systému je označována periaqueaduktální šed' (Stamford 1995). Ta přijímá informace jak z míchy, tak z vyšších částí mozku, tj. z hypothalamu, kortikálních struktur a limbického systému. Z periaqueaduktální šedi pak vystupují neurony, které vedou do rostroventrální míchy (RVM) a dále až do dorzálních rohů míšních, kde končí také dostředivé axony neuronů vedoucích bolest. RVM obsahuje tzv. off-buňky a on-buňky. Právě off-buňky se uplatňují v sestupné dráze inhibice nocicepce. Jejich zvýšená aktivita působí inhibici nociceptivní transmise a tím dochází ke sníženému výlevu neurotransmiteru z dostředivých nociceptivních vláken. Rozdílnou funkci mají on-buňky. Ty fungují v procesu facilitace, tedy zesilování efektu nociceptivní signalizace (Schaible 2007). V descendentní dráze modulační bolesti se uplatňují především monoaminy, ale i další látky jako jsou acetylcholin, enkefalin a GABA, z nichž se všechny nacházejí v inhibičních interneuronech v zadním rohu míšním. Mnoho peptidů nacházejících se v periferních zakončeních aferentních vláken jako cholecystokinin a substance P, se také uplatňují v sestupné dráze modulační bolesti. Na rozdíl od předešlých se ale nacházejí v předním rohu míšním (Millan 1999).

4.2 Bolest chronická

Chronická bolest je popisována jako špatně lokalizovatelná a dlouhodobá. O chronické bolesti hovoříme v případě, že bolest trvá déle než 3 až 6 měsíců. Fyziologický význam spíše postrádá (Millan 1999). Mechanizmy změny bolesti na chronický typ jsou velmi komplexní a jsou způsobeny mnoha faktory. Zahrnují zánětlivé a neuropatické procesy, a také změny na úrovni iontových kanálů zprostředkovaných intracelulární kaskády. Trvání a intenzita původního poškození pak vede k periferní i centrální senzitivizaci, což může zvýšit vnímání bolesti. Bolest chronická se tedy do určité míry překrývá s bolestí neuropatickou. Každá však vzniká jiným mechanismem. Chronická bolest vzniká procesy způsobenými chronickým drážděním nociceptoru, neuropatická bolest poškozením bolestivé dráhy.

Jedním z nejjednodušších mechanismů změny akutní bolesti v bolest chronickou je tzv. modifikace nociceptoru. Obecně změny odehrávající se na úrovni nociceptorů můžeme rozdělit do dvou kategorií, a sice na modulaci a modifikaci. Při modulaci dochází

k reverzibilním změnám excitability primárních sensorů a centrálních neuronů, které jsou zprostředkovány post-translační modifikací receptorů a iontových kanálů. Oproti tomu modifikace představuje dlouhotrvající změnu v expresi transmitterů, receptorů a iontových kanálů nebo ve struktuře, vodivosti a přežívání neuronů tak, že modifikovaná architektura buňky mění normální charakteristiku odpovědi (Voscopoulos a Lema 2010). Další mechanismus je založen na poškození gliových buněk a bude podrobněji popsán v následujícím odstavci týkajícím se neuropatické bolesti.

4.3 Bolest neuropatická

Neuropatickou bolest definujeme jako typ chronické bolesti vyplývající z periferního nebo centrálního poškození dráhy bolesti. Představuje patologický stav, kdy je bolest vyvolána bez stimulace receptorů. Neuropatická bolest je pravděpodobně způsobena dlouhodobými změnami v průběhu nocicepční dráhy vyvolanými plasticitou. Tyto změny se odehrávají na úrovni periferních nociceptorů, synapsí zadního rohu míchy, podkorových jader i jader kortikálních a následně vedou ke zvýšené senzitivizaci neuronů. Při procesu neuropatické bolesti se ztrácí ochranná a varovná funkce bolesti, jedná se o patologický stav. Již nemluvíme o symptomu – příznaku nemoci, ale o syndromu – bolesti jako nemoci (Zhuo, Wu a Wu 2011).

Vznik neuropatické bolesti nemusí vždy záviset pouze na poškození vlastních neuronů, ale také na poškození gliových buněk, zejména astrocytů a mikroglíí. Astrocyty i mikroglie se mimo jiné účastní imunitních procesů v centrální nervové soustavě a jsou-li aktivovány v procesu neuropatické bolesti, dochází k pro-zánětlivé reakci s patologickými efekty, jako jsou neuronová hyperexcitabilita, neurotoxická a chronický zánět (Zhuo a spol. 2011).

Pacienti trpící neuropatickou bolestí vykazují bolest trvalou – kontinuální, nebo ve formě záchvatů, která může být na podnětu nezávislá (spontánní) nebo stimulem vyvolaná (evokovaná). Na podnětu nezávislá bolest může mít podobu bodavé, ostré bolesti nebo pálení a může záviset na aktivitě sympatiku. Konkrétně spontánní aktivita nociceptorů vláken typu C je spojena s přetrvávající palčivou bolestí a se senzitivizací dorzálního rohu míšního, podobně spontánní aktivita silně myelinizovaných A-beta vláken je spojena s parestezií a s dysestezií. Stimulem vyvolaná bolest často doprovází periferní nervové zranění nebo poškození a patří sem příznaky hyperalgie a allodynie. Hyperalgie je zvýšená bolestivá reakce na běžně bolestivý, nadprahový stimul. Bolestivý stimul vyvolá bolest o vyšší intenzitě než je obvyklé. Allodynie pak označuje vyvolání bolesti podnětem, který bolest za běžných podmínek

nevyvolá, například dotykem (Woolf a Mannion 1999).

Ilustrativním příkladem neuropatické bolesti jsou fantomové bolesti. Ty se vyskytují u pacientů např. po amputaci končetiny či jiných částí těla. Vyznačují se přetrvávajícím pocitem přítomnosti chybějící končetiny a bolesti v ní. Nástup syndromu může proběhnout v intervalu od prvního měsíce až několika let po zákroku. Vzniká na základě různých mechanismů – periferních i centrálních, které se vzájemně ovlivňují. U některých pacientů může dojít k samovolnému vymizení obtíží (Subedi a Grossberg 2011). Právě tento syndrom může být příkladem toho, že bolest neuropatická patří mezi typy bolesti, které postrádají funkci varovnou. Pro pacienta nemá žádný pozitivní význam a působí mu jen utrpení.

5. UČENÍ SE BOLESTI

Následující část pojednává o bolesti jako o procesu, který není vrozený, ale vzniká v průběhu našeho raného vývoje procesem učení. Nejprve bude popsána ontogeneze obranného reflexu a jeho učení. Na závěr bude popsána studie týkající se vlivu rané zkušenosti na vnímání bolesti. Tyto kapitoly nám pomohou zodpovědět tyto otázky: Existují situace během naší ontogeneze, které mohou ovlivnit vnímání bolesti? Může existovat situace, kdy se bolesti nenaučíme? Těchto poznatků následně využijeme při porovnávání jednotlivých významů bolesti.

5.1 Ontogeneze obranného reflexu

Rozvoj bolestivého chování nezávisí pouze na schopnosti organismu reagovat na senzorické stimuly, ale také na schopnosti od sebe odlišit různé typy modalit, jako jsou dotyk a bolest, aby byl schopen na daný stimul adekvátně reagovat. Reflexní odpověď na somatický stimul se objevuje u lidského plodu již v 7,5 týdnu a jako první je citlivá oblast kolem úst. Časné reflexy však mohou být evokovány i dotykovým či světelným podnětem a nemusí se jednat o stimulaci bolestivou. Nemůžeme tedy v tomto ohledu hovořit o reflexu obranném, vyvolaném bolestivým impulsem.

Během postnatálního vývoje dochází k tomu, že se u únikového reflexu postupně zvyšuje práh pro nebolestivý podnět a dochází tedy k odlišení bolestivé a nebolestivé stimulace. Ve srovnání s dospělými jedinci je práh bolesti u novorozenců nižší a reflexní svalové kontrakce jsou déletrvající. Normálních hodnot, které odpovídají hodnotám dospělého jedince, je dosaženo až ve 40. - 50. týdnu po narození (Baccei a Fitzgerald 2006). Také jiné zdroje uvádí, že u velmi malých kojenců vyvolává obranný reflex i opakované mechanické dráždění, které není bolestivé. Přičemž velikost odpovědi vzrůstá a práh klesá po opakovaném

nebolestivém mechanickém stimulu v 10-ti sekundových intervalech. Tento efekt je největší v 28. – 33. týdnu a mizí v 42. týdnu (Fitzgerald a Beggs 2001).

U zvířat (potkanů) probíhá rozvoj obranného reflexu obdobně. Plod je citlivý na stimulaci již od 15. dne fetálního vývoje, a také není schopen odlišit bolestivý a nebolestivý podnět. Ještě během prvních 10-ti dnů postnatálního vývoje nejsou potkani schopni reagovat na bolestivý stimul specificky. Dochází sice k úhybu, ten ale probíhá v náhodném směru a dokonce někdy i proti působení podnětu (Baccei a Fitzgerald 2006).

5.2 Učení obranného reflexu

Jak už bylo řečeno výše, reflexní systém provádí vysoce přesné senzomotorické transformace, které vyžadují specifické synaptické spoje. Této specifikace je postupně dosaženo během raného vývoje a zdá se, že závisí na procesu učení.

Bolest, jakožto smyslová modalita, se od ostatních smyslů odlišuje průběhem svého rozvoje. Smyslové modality jako sluchový a zrakový systém se rozvíjejí na základě sensorických vstupů během kritické periody svého vývoje a jsou tedy na základě těchto zkušeností funkčně adaptovány. Oproti tomu u nocicepčního systému dochází k bolestivým podnětům během raného vývoje zřídka. Na základě provedených studií se usuzuje, že se na adaptaci obranného reflexu podílí i taktilní receptory v tzv. cross-modality learning mechanismu (Waldenstrom a spol. 2003).

Tato hypotéza předpokládá, že během spánku dochází k spontánním svalovým záškubům, které jsou snímány taktilními receptory. V míše je pak informace přepojována na úrovni interneuronů zprostředkovávajících zpětnou vazbu. Do celého mechanismu jsou zapojeny následující struktury: 1) vrstva interneuronů v substantia gelatinosa, která obdržela nociceptivní a taktilní vstupy ze stejné oblasti kůže, 2) výstupní vrstva neuronů kódující sílu reflexního stažení, čili reflexní snímače, které se následně projikují do motorických neuronů a vyvolají stah (Petersson a spol. 2003). Z provedených experimentů také vyplývá, že častá bolestivá stimulace (prováděná denně) nevede k normálnímu vývoji obranného reflexu (Waldenstrom a spol. 2003).

Je tedy zřejmé, že časné zásahy do mladého organismu mohou ovlivnit i vývoj bolestivého vnímání. Studie zabývající se otázkou invazivních procedur, které děti podstupují na novorozenecké jednotce intenzivní péče, ukázala, že tyto procedury mohou být pro dítě bolestivé a představují problém i pro jeho následný sensorický rozvoj (Fitzgerald a Beggs 2001).

Efekty opakovaných bolestivých stimulů v kojeneckém věku byly studovány na

potkanech. Ti v dospělosti vykazovali sníženou latenci odpovědi k intenzivnímu tepelnému podnětu, zvýšenou preferenci k alkoholu, zvýšenou latenci v obranném reflexu a měli pozměněnou schopnost vyrovnávat se se stresem a bolestí (Fitzgerald a Beggs 2001).

5.3 Vliv rané zkušenosti na vnímání bolesti

Již v roce 1957 byla provedena studie, která se pokusila experimentálně prokázat vliv rané zkušenosti na vnímání bolesti. Vycházela přitom z teorie, kterou formuloval Hebb. Ten uvádí, že bolest není elementární smysl, ale komplex percepčních procesů, ve kterých hrají ústřední roli všechny druhy percepčního učení, včetně specifické i nespecifické zkušenosti, začleňující všechny smysly. Dále vycházela z představy, že během vývoje jedince existuje tzv. kritická perioda, při které dochází k dozrávání různých typů zkušeností, které pak mají dlouhodobý vliv na chování dospělého jedince.

V experimentu se pracovalo se skotskými teriéry ze šesti vrhů, z nichž byl každý rozdělen na dvě skupiny. První skupina byla od raného věku až do dospělosti chována odděleně v izolovaných boxech, druhá, kontrolní skupina žila v běžných podmínkách. V dospělosti byla tato zvířata podrobena několika experimentům. Jednalo se o aplikaci elektrického šoku, zkoumání únikové reakce, reakce na hořící zápalku a na píchnutí špendlíkem. Na bolestivý impuls zvířata nevykazovala výraznější odezvu a také u nich chyběl jakýkoliv emoční výraz. Při pokusech však bylo prokázáno zachování obranného reflexu. Při pokusu s hořící zápalkou docházelo k očichávání hořícího plamene. Zvířata vždy rychle ucukla, což potvrzuje zachování obranného reflexu, ale brzy nato celou akci opakovala a nedokázala se z předchozí situace jakkoli poučit. Pokusy byly zopakovány znovu po dvou letech. Ani po časové prodlevě nedošlo k výraznější změně. Autoři se domnívají, že se tak děje z důvodu nepřítomnosti zkušenosti s bolestivými podněty během rané fáze vývoje (Melzack a Scott 1957).

6. KONGENITÁLNÍ ANALGEZIE

K posouzení fyziologického významu jsem vybrala srovnávací metodu, při které je porovnáván organizmus s bolestí a bez bolesti. Na následujících stránkách budou uvedeny charakteristiky syndromu kongenitální analgezie a především klinické záznamy s ním spojené. Na základě klinických záznamů pak navrhne jednotlivé funkce a významy bolesti. Při jejich posuzování však nesmíme zapomenout na to, že je syndrom kongenitální analgezie spojen i s jinými poruchami.

Kongenitální analgezie představuje skupinu vzácných poruch, které se vyznačují

různými stupni ztráty citlivosti k vnímání bolesti. Onemocnění může postihovat jak periferní tak centrální oblasti nervového systému. Na základě této odlišnosti, dělíme kongenitální analgezii na dva typy: kongenitální necitlivost (congenital insensitivity) a kongenitální indiferenci (congenital indifference).

6.1 Kongenitální necitlivost k bolesti

Kongenitální necitlivost prvně definoval Thrush, jehož kritéria jsou následovná: absence vnímání bolesti je přítomna od narození, zasaženo by mělo být celé tělo, ostatní smyslové modalita jsou přitom zachovány nebo minimálně poškozeny a šlachové reflexy jsou přítomny (Thrush 1973).

V současnosti dělíme kongenitální necitlivost k bolesti do pěti typů HSAN (hereditary sensory and autonomic neuropathies). Jednotlivé typy jsou dle společných symptomů rozděleny do dvou základních skupin.

První skupina zahrnuje HSAN I. Jde o autozomálně dominantní poruchu charakterizovanou pozdním nástupem během života, při které je sensorický deficit výraznější spíše v dolních než v horních končetinách.

Do druhé skupiny řadíme HSAN II-V, které mají řadu společných charakteristik. Jde o poruchy autozomálně recesivní. Abnormalita bolestivého vnímání je evidentní již od narození. Poruchy ovlivňují spíše malá než velká sensorická vlákna. Sensorické změny bývají nejvýraznější v končetinách, ale mohou se rozšiřovat i do axiálních a kraniálních struktur. Délka života pacientů bývá zkrácená v důsledku častých zranění, infekcí a horečky bez zjevné příčiny.

Pacienti s poruchou HSAN II mají tendenci ke sníženému vnímání bolesti v horních i dolních končetinách. Mnozí pacienti trpí také poruchou hmatu, menšina pacientů je schopna normální citlivosti v oblasti trupu. Pro tuto poruchu je typická absence myelinizovaných vláken a pokles vláken nemyelinizovaných.

HSAN III známý jako Riley-Day syndrom či familiární dysautonomie se objevuje u aškenázských Židů. Je patrný již v kojeneckém věku. Během života pacienti trpí opakovanými plicními infekcemi, poklesem vnímání periferní bolesti, sníženým vnímáním teploty a anesteziologickými komplikacemi během operací.

Typ HSAN IV je též označován jako kongenitální necitlivost k bolesti spojená s anhidrózou. Typická je pro tento syndrom hyposenzitivita povrchové a hluboké viscerální bolesti, mírná až středně těžká mentální retardace a opakující se epizody vysoké horečky zapříčiněné absencí pocení. Postižena jsou vlákna slabě myelinizovaná i vlákna

nemyelinizovaná.

Typ HSAN V označovaný jako kongenitální necitlivost k bolesti bez anhidrózy, je podobný HSAN IV, ale jsou postižena pouze slabě myelinizovaná vlákna (A-delta), která jsou důležitá pro vnímání ostré bolesti a její správné lokalizace (Weingarten a spol. 2006).

Jednotlivé podtypy kongenitální necitlivosti k bolesti jsou shrnuty v tabulce 1. Mimo jiné jsou zde znázorněny patologické změny na úrovních periferních nervů a reflexů. Z našeho pohledu na bolest jako na psychický doprovod imperativního obranného reflexu, jsou pro nás důležité zejména syndromy HSAN IV a HSAN V, u kterých se reflexní odpovědi vyskytují, ale chybí vjem bolesti.

6.1.1 Příčiny vzniku

Současné poznatky ukazují, že kongenitální analgetické poruchy souvisí s genovými mutacemi a mohou být dědičné.

Jednou z možností vzniku kongenitální analgezie je porucha jednoho ze sodíkových kanálů, a to $Na_{1.7}$. Postižení jedinci nevykazují žádné bolestivé reakce na popáleniny, zlomeniny ani jiná zranění. Zachovány jsou však funkce jako pocení a reflexní chování (Fischer a Waxman 2010). Při genetickém mapování byla nalezena autozomálně recesivní mutace genu *SCN9A* nacházejícím se na druhém chromozomu. Tento gen kóduje alfa podjednotku sodíkového kanálu $Na_{1.7}$, který je silně exprimován v nociceptivních neuronech (Cox a spol. 2006). Při transkripci tohoto genu dochází ke vzniku předčasného stop kodonu a následně ke vzniku nefunkčního proteinu. Zatímco u lidí se tato mutace projevuje ztrátou bolesti, u myši je letální (Ahmad a spol. 2007). Gen *SCN9A* se exprimuje v zadních rozích míšních, spinální míše a mozku. V případě studovaných pacientů byl defekt lokalizován v periferním nervovém systému v zadních rozích míšních (Cox a spol. 2006).

Další možností vzniku kongenitální necitlivosti k bolesti, konkrétně typu HSAN IV, je delece v genu pro *TrkA*, tedy pro receptor tyrozinkinázu pro nervový růstový faktor NGF. Právě nervový růstový faktor je jedním z hlavních faktorů ovlivňujících přežívání nociceptorů. Při pokusech na myších s deletovaným genem pro *TrkA* receptor vykazovaly myši fenotypické vlastnosti podobné těm, které se vyskytují u pacientů s HSAN IV, kromě defektu v pocení. Ten u nich nemohl být prokázán, jelikož myši mají potní žlázy zakrnělé. Následně byla prokázána i mutace v tyrozinkinázových doménách u pacientů trpících HSAN IV. Výsledky ukazují na to, že se *TrkA*/NGF systém výrazně uplatňuje v nociceptivním vnímání. Autoři studie se domnívají, že se tento systém uplatňuje také v termoregulaci. HSAN IV se totiž projevuje také anhidrózou, defektem v pocení (Indo a spol. 1996).

	způsob dědičnosti	senzorické poruchy	autonomní poruchy	reflexy	tkáňová poškození	postižená nervová vlákna
HSAN I.	autozomálně dominantní	distální ztráta vnímavosti na bolest, distální ztráta teplotního vnímání, distální proprioreceptivní poruchy, distální deficit dotykového vnímání	nejsou známy	nepřítomné /slabé	tvorba vážných vředů na končetinách, nebolestivá zranění	všechna (více poškozena vlákna o menším průměru)
HSAN II.	autozomálně recesivní	distální ztráta vnímavosti na bolest, distální ztráta teplotního vnímání, distální proprioreceptivní poruchy, difuzní deficit dotykového vnímání	nejsou známy	nepřítomné /slabé	tvorba vážných vředů na končetinách, nebolestivá zranění	myelinizovaná vlákna
HSAN III.	autozomálně recesivní	difuzní ztráta citlivosti na bolest, difuzní teplotní necitlivost	nadměrné pocení, porucha slzení, posturální hypotenze, opakované horečky, problémy s kmením	nepřítomné /slabé	tvorba vředů rohovky, nebolestivá zranění	nemyelinizovaná vlákna, silná myelinizovaná vlákna
HSAN IV.	autozomálně recesivní	difuzní ztráta citlivosti na bolest, difuzní teplotní necitlivost	anhidróza, opakované horečky	slabé / normální	tvorba vředů na končetinách, nebolestivá zranění, sebepoškození	Nemyelinizovaná vlákna, slabá myelinizovaná vlákna
HSAN V.	autozomálně recesivní	distální ztráta citlivosti na bolest, distální teplotní necitlivost	nejsou známy	normální	tvorba vředů na končetinách, nebolestivá zranění	slabá myelinizovaná vlákna

Tabulka 1: Rozdělení kongenitální necitlivosti k bolesti (převzato a upraveno dle Nagasako, Oaklander a Dworkin 2003).

6.1.2 Klinické záznamy

Pacienti trpící kongenitální necitlivostí k bolesti spojenou s anhidrózou (HSAN IV) často trpí opakujícími se vysokými horečkami, sebepoškozováním, opakovanými infekcemi, chronickou osteomyelitidou, kostními a kloubními deformacemi a někdy jsou nutné i amputace končetin (Berkovitch a spol. 1998, Romero a spol. 2008). Fáze vysokých horeček (hyperpyrexie) se objevují brzy po narození a souvisí s anhidrózou, při které dochází ke snížení vylučování potu. Normální potní žlázy jsou obklopeny nemyelinizovanými nervovými vlákny. U HSAN IV je počet těchto vláken nižší či zcela chybí. Tím je porušena inervace potních žláz a následně dochází k přehřívání organismu (Langer, Goebel a Veit 1981). Často se jedná o pacienty, jejichž rodiče jsou v příbuzenském vztahu.

Jeden z klinických záznamů popisuje případ dítěte trpícího syndromem HSAN IV. Jeho rodiče byli příbuzní. Již brzy po narození se objevily fáze vysoké horečky způsobené anhidrózou. Ve čtvrtém měsíci věku došlo u dítěte k výraznému poškození dásní. Po prořezání prvních zubů začalo dítě poškozovat svůj jazyk, došlo až k úplnému zničení špičky jazyka. Při neurologických vyšetřeních bylo zjištěno poškození na úrovni šlachových reflexů (Vassella a spol. 1968). Jiný klinický záznam popisuje případ dívky, jejíž rodiče byli v příbuzenském vztahu. V raném věku se u ní objevily fáze vysoké horečky a ve třech měsících věku i epileptický záchvat. V osmém měsíci byly objeveny rány na kolena a na chodidle, které vyústily až k nutné amputaci dvou prstů. Došlo také k poškození dásní a vzniku modřin, především na končetinách. Bylo také provedeno vyšetření nervového vedení, které prokázalo pokles reakcí na bolestivé stimuly (Rosemberg, Marie a Kliemann 1994).

Další záznam se týká pacienta se syndromem HSAN V. Je postižen četnými deformitami horních i dolních končetin v důsledku několika špatně srostlých zlomenin. Šlo o postižení v oblasti kyčle, kolene a lokte. Při neurologickém vyšetření byly zjištěny normální šlachové reflexy a také zachovaný obranný reflex. Pacientovi rodiče byli v příbuzenském vztahu (Mobini, Javadzadeh a Forghanizadeh 2009).

U pacientů s kongenitální necitlivostí k bolesti se často vyskytuje sebepoškozování. Sebepoškozování definujeme jako poruchu chování, při které jedinec aktivně poškozuje své vlastní tělo intenzivním kousáním nebo škrábáním. Sebe-agrese je popisována u lidí trpících kongenitální analgezií, depresí nebo schizofrenií (Sharma, Manchanda a Nayar 1991), dále také u pacientů po úrazu, kteří jsou postiženi neuropatickou bolestí (anesthesia dolorosa). V případě kongenitální analgezie sebepoškozováním trpí především pacienti s HSAN II a HSAN IV. V klinických záznamech s HSAN II je popisována 18 měsíční dívka, u které byl

nalezen vřed rohovky. Od rodičů bylo zjištěno, že si dívka do očí sahá již od narození. Další poranění se vyskytovala na úrovni jazyka, dolního rtu a prstů. Při vyšetření byla zjištěna absence šlachových reflexů (Gaonker, Mukherjee a Gawns 1991). Častěji bývají popisovány případy sebepoškozujícího chování u pacientů s HSAN IV. Studie popisující případy 24 pacientů trpících HSAN IV popsala prvky sebepoškozování u všech zúčastněných. To zahrnovalo kousání se a následné zjizvení měkkých tkání jazyka, rtů a bukalní sliznice, dále také kousání prstů, zkrácení jazyka nebo extrakce zubů z dutiny ústní (Bodner a spol. 2002). Další studie pracovala s případy 18 pacientů s HSAN IV. U nich byly nalezeny sebepoškozováním vzniklé zubní abnormality, autoextrakce zubů, zranění způsobená kousáním se v oblastech dutiny ústní či konečků prstů. Takto vzniklá poranění mají za následek často krvácení, infekce, podvýživu, zápach z úst nebo zvýšený počet zubních kazů. Neurologická vyšetření nebyla provedena (Amano a spol. 1998). Jiný případ chlapce s HSAN IV. popisuje sebepoškozování také na úrovni končetinové fraktury, kvůli kterému nebylo možné její zhojení. Z uvedených neurologických vyšetření lze vyčíst poškození aferentní nocicepce na periferní úrovni (Kouvelas a Terzoglou 1989).

6.2 Kongenitální indifferenc k bolesti

U kongenitální indifferenc k bolesti můžeme pozorovat změnu vnímání bolesti na úrovni centrální. Vyznačuje se schopností vnímat bolestivý stimul na úrovni periferních receptorů, ale neschopností vyhodnotit tento stimul jako bolestivý. Aplikace histaminu a odpovídající reakce na jeho podání naznačuje neporušený obranný reflexní oblouk. Při mikroskopických vyšetřeních nebyly zjištěny žádné abnormality na úrovni periferních nervů (Hirsch, Moye a Dimon Iii 1995). Jedná se tedy spíše o absenci citové reakce na bolest než o pokles přenosu signálu. U pacientů je prokázána ztráta afektivně-motivační složky bolesti. Jsou schopni vnímat přítomnost bolestivého podnětu, ale je jim lhostejný (Nagasako a spol. 2003). U některých pacientů může v průběhu života dojít k postupnému obnovení normální citlivosti na bolest (Drummond a Rose 1975).

6.2.1 Příčiny vzniku

Kongenitální indifferenc k bolesti představuje stejně jako kongenitální necitlivost k bolesti onemocnění genetické, které je také založeno na mutaci sodíkového kanálu Na_{1.7}. Mutace je opět v alfa podjednotce proteinu, který je kódován genem SCN9A. V tomto případě je ale zasažena centrální nervová soustava (Goldberg a spol. 2007).

6.2.2 Klinické záznamy

První klinický případ kongenitální indifferencí k bolesti byl popsán v roce 1953. Jednalo se o chlapce s vykloubeným pravým kotníkem, který následně prodělal osteochondritidu kosti hlezání. Byla u něj také nalezena četná poranění, především na prstech a na jazyku. Přestože nebyly shledány žádné abnormality nervového systému, nevykazoval bolestivé vnímání. Kolem šestého roku věku došlo k rozvoji bolestivého vnímání (Manning 1968). Případ tohoto pacienta byl sledován od třetího roku věku až do jeho smrti. Autoři studie se domnívají, že nástup rozvoje bolesti souvisel s prodělanou ischemií v poraněné končetině. Nedokrvení končetiny bylo způsobeno nepřiměřeně zvolenou léčbou zlomeniny. Sádra, ve které byla končetina fixována, způsobila neprůchodnost artérie. Aktivní svalová činnost v oblasti kotníku a prstů byla obnovena až po pěti měsících. V následujících letech byla při poraněních bolest přítomna. Jedinou výjimkou byly, ve věku 18 let, popáleniny ramen způsobené opřením se o radiátor (Drummond a Rose 1975).

Dlouhodobá studie vrozené indifferenci k bolesti popisuje třicetileté sledování dvou bratrů, obou postižených tímto syndromem. První z nich trpěl opakovanými zlomeninami, řeznými ranami a modřinami. Kvůli neléčené zlomenině, prodělal ve 12 letech osteomyelitidu v levé noze. Následkem dalších zlomenin došlo k poruchám pohybového systému. Při vyšetření byly zjištěny normální šlachové reflexy. U jeho bratra probíhalo onemocnění obdobně. Četná zranění a zlomeniny, navíc při EEG vyšetření byla zjištěna epileptická mozková aktivita. Došlo také k porušení páteře. Při vyšetření byly i u něj zjištěny normální šlachové reflexy. A i v jeho případě došlo nakonec k poruše pohybového systému (Hirsch a spol. 1995).

Další klinická studie popisuje případ dvou sester, jejichž rodiče byli v příbuzenském vztahu. První dívka utrpěla v šestém měsíci věku popáleniny bez zjevné bolestivé reakce. Během svého raného dětství prodělala několik úrazů. Ty měly za následek vážné zlomeniny a artritidu, což nakonec vedlo ke zkrácení jedné z dolních končetin a následně k poruše chůze. Dále se u ní objevil zánět rohovky, poškození struktur v ústní dutině a jizvy. Druhá dívka vykazovala obdobné problémy (George, Ibrahim a Ghoneim 2006).

7. FYZIOLOGICKÉ VÝZNAMY BOLESTI

Na základě výše uvedených informací se nyní pokusíme zodpovědět otázku, jaké má bolest fyziologické významy. Na úvod této kapitoly nejprve srovnáme jednotlivé syndromy, u kterých se vyskytuje porušené vnímání bolesti – kongenitální necitlivost k bolesti, kongenitální indifferenci k bolesti a neuropatickou bolest. Následně popíšeme významy

bolesti, které vztáhneme k jednotlivým složkám bolesti – senzorio-diskriminační a afektivně-motivační.

7.1 Srovnání jednotlivých syndromů s poruchou vnímání bolesti

Kongenitální necitlivost představuje syndrom, který působí poškození periferní nervové soustavy. Můžeme ho dále dělit na skupinu se zachovaným obranným reflexem – HSAN V a bez zachovaného obranného reflexu – HSAN I-III. Situace u HSAN IV je komplikovanější, jelikož někteří pacienti mohou mít obranný reflex zachován, jiní ne. Nocicepce (složka senzorio-diskriminační) i bolest (složka afektivně-motivační) jsou porušeny u obou skupin, (se zachovaným obranným reflexem i bez zachovaného obranného reflexu).

Kongenitální indifferencí představuje syndrom s neporušeným obranným reflexem, neporušenou nocicepcí (složkou senzorio-diskriminační), ale s porušeným vnímáním bolesti (složky afektivně-motivační).

U syndromu neuropatické bolesti chybí obranný reflex. Tento typ bolesti nevyžaduje stimulaci receptorů nocicepce, jejich stimulace ale může bolest zesilovat. Složka SD se tedy může, ale také nemusí uplatňovat. Vnímání bolesti (složka AM) je přítomno.

Výše uvedené charakteristiky jsou shrnuty v tabulce 2. Kontrola představuje zdravého jedince bez poruchy vnímání bolesti.

	obranný reflex	nocicepce - složka SD	bolest - složka AM
necitlivost HSAN I-III (IV)	NE	NE	NE
necitlivost HSAN (IV)- V	ANO	NE	NE
indiference	ANO	ANO	NE
neuropatie	NE	NE / ANO	ANO
kontrola	ANO	ANO	ANO

Tabulka 2: Charakteristiky syndromů bolesti

Klinické záznamy týkající se HSAN IV s porušenou periferní nocicepcí i obranným reflexem uvedly zlomeniny, deformity v dutině ústní, jizvy, vředy, hyperpyrexii, opakované infekce a sebepoškozování. Studie HSAN V s porušenou periferní nocicepcí, ale se zachovaným obranným reflexem, uvedla především opakované zlomeniny a následné

deformace kostí (Mobini a spol. 2009). Syndrom kongenitální indifference se zachovanou složkou SD, ale porušenou složkou AM způsobuje především opakované popáleniny a zlomeniny, které mohou vyústit v deformace kostí a osteochondritidu, dále poškození struktur v dutině ústní, řezné rány a jizvy. Aktivní proces sebepoškozování je popisován především u syndromů s porušeným obranným reflexem: HSAN II, HSAN IV, neuropatie. U HSAN IV musíme opět brát v potaz jednotlivé případy (v našich popisovaných studiích se však jednalo o pacienty s porušenou periferní aferentní nocicepcí nebo nebyla neurologická vyšetření uvedena).

Při porovnání klinických záznamů kongenitálních analgetických poruch vidíme, že pacienti vykazují zhruba obdobná poškození. U obou syndromů se vyskytují četná a především opakovaná zranění. Jedinou odlišností mezi syndromy kongenitální necitlivosti a indifference se zdá být aktivní proces sebepoškozování, které se vyskytuje u pacientů s HSAN (a také u neuropatie). Sebepoškozování je tedy funkcí obranného reflexu, neboť HSAN II a IV a neuropatie mají společnou právě tuto vlastnost – nemají obranný reflex, jak je uvedeno v tabulce 2.

7.2 Významy bolesti

Při posuzování významů bolesti budeme vycházet ze složek bolesti. Konkrétně ze složek senzorio-diskriminační a afektivně-motivační. Každá z nich totiž nese odlišné funkce.

7.2.1 Funkce senzorio-diskriminační složky bolesti

Složka SD nás informuje o lokalizaci a intenzitě bolesti. Zajišťuje obrannou, informativní a diagnostickou funkci bolesti. Pokud jsou porušeny funkce SD složky, ať už chronickým drážděním nociceptoru nebo poškozením bolestivé dráhy, vznikají bolestivé stavy postrádající fyziologický význam – bolest neuropatická = bezúčelná.

- **Obranná funkce**

Mezi obranné funkce bolesti patří její varovná schopnost, díky které máme možnost vyhnout se škodlivým podnětům. Její funkce je informovat nás o přítomnosti škodlivého podnětu a jeho intenzitě. Tato funkce je zprostředkována bolestí akutní, nocicepční, může být somatická i viscerální. Pro organizmus obranná funkce bolesti zajišťuje snížení počtu různých zranění ve srovnání s jedinci bez této funkce bolesti. K tomu, aby si bolest zachovala obrannou funkci, slouží descendentní modulační dráha. Ta zajišťuje, aby se obranná funkce

bolesti nestala nepřiměřenou a nesklouzla do stavu patologie - do chronické či neuropatické bolesti.

- **Diagnostická funkce**

Diagnostický význam bolesti vychází z její obranné funkce a uplatňuje se především v klinické oblasti, kde je bolest chápána jako symptom. Bolest může být vyvolána například dotykem v místě poškození, což následně vyvolá obranný reflex, nebo pocítujeme bolest spontánně. Při diagnostice se musí brát v potaz specifika viscerální bolesti, především bolest přenesená. Úskalí představují také orgány, které receptory pro bolest postrádají. V diagnostické funkci se uplatňuje bolest akutní, nocicepční, somatická i viscerální.

- **Funkce informativní**

Pod funkcí informativní rozumíme stav, při kterém bolest nemá za úkol varovat nás před hrozícím poškozením, ale informuje nás o fyziologickém procesu. Tato funkce se uplatňuje při porodních bolestech. Otázka fyziologického významu porodních bolestí je často diskutovaným tématem, které může být objasněno na základě klinických záznamů pacientek s kongenitální analgezií. U pacientek s kongenitální analgezií se vlivem tohoto syndromu neobjevují porodní bolesti ani děložní kontrakce. Následkem toho ženy nemohou včas poznat začátek porodu až do momentu spontánního odtoku plodové vody. Kvůli absenci bolesti a děložních stahů, zůstávají ženy dlouho ve druhé fázi porodu. Pokud pacientka o porodu neví, může u dítěte během druhé doby porodní dojít k asfyxii, čili udušení. Z tohoto důvodu je u žen s kongenitální analgezií doporučován plánovaný porod (Zimmermann a spol. 1988). U informativní funkce bolesti se opět uplatňuje bolest akutní a nocicepční.

- **Bolest bezúčelná**

Existují také situace, kdy bolest úplně ztrácí svou fyziologickou funkci. Jako bolest bez fyziologického významu můžeme uvést bolest chronickou a neuropatickou. Ty vznikají vlivem patologických procesů, které ovlivňují nervový systém na různých úrovních. Organismu neposkytují žádnou z výše uvedených výhod. Přesto je bolest reálná a lokalizovatelná a proto spadá pod senzorio-diskriminační složku.

Složka SD tedy zprostředkovává funkci obrannou, diagnostickou a informativní. Diagnostickou funkci však nemůžeme považovat za původní fyziologický význam bolesti. Pouze jsme funkci obrannou využili v medicíně. Jako původní biologické funkce bolesti se

tedy jeví funkce obranná a informativní.

Obranná funkce je v našem těle zprostředkována i jiným mechanismem – únikovým obranným reflexem, který vzdaluje naše tělo od zdroje poškození a který nepotřebuje psychologický vjem bolesti. Pro obrannou funkci však únikový reflex postačuje, činí totéž co bolest s obrannou funkcí. Zbývá tedy informativní funkce bolesti. Je ale ona tím důvodem, proč se bolest v evoluci vyvinula? Domnívám se, že nikoli, jak bude vysvětleno dále.

7.2.2 Funkce afektivně-motivační složky bolesti

Doposud jsme hovořili pouze o složce bolesti SD. Ta se uplatňuje v době aplikace podnětu – chrání nás či informuje o právě probíhajícím procesu. Význam bolesti ale zřejmě leží v afektivně-motivační složce. Ta souvisí s emočním prožitkem bolesti a naší averzní reakcí vůči němu. Pokud se vrátíme ke kongenitální analgezi, uvedli jsme, že kongenitální necitlivost i kongenitální indiference k bolesti působí obdobná poškození, přestože je každý ze syndromů způsoben poruchou na odlišné úrovni dráhy bolesti. Kongenitální necitlivost k bolesti je způsobená periferním poškozením, kongenitální indiference k bolesti centrálním poškozením. Pokud se ale podíváme do tabulky 2, vidíme, že syndromy mají něco společného. Oba postrádají afektivně-motivační složku bolesti.

Pokud tedy oba uvedené syndromy vykazují obdobná poškození a oba mají společnou absenci AM složky, lze se domnívat, že hlavní úloha bolesti je zprostředkována právě AM složkou. O jakou úlohu ale jde?

Z klinických případů vyplynulo, že největší problém činí opakovaná poškození, která mohou vyústit ve vážné komplikace. Pacienti se neumí vyhybat situacím, které jim opakovaně znepříjemňují život. Příkladem mohou být poškození dutiny ústní, která následně pacientovi znemožňují běžnou komunikaci či příjem potravy, nebo opakované zlomeniny, které mohou vyústit ve vážné problémy pohybového charakteru. Proč se tedy na základě svých předchozích zkušeností nesnaží podobné situace eliminovat? Hypotéza, která tento jev vysvětluje, vychází z rozšířené definice bolesti od Mezinárodní společnosti pro studium bolesti. „Bolest je nepříjemná senzorická a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potencionálním poškozením tkání, nebo popisovaná výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní. Každý jedinec se učí aplikovat informace skrze zkušenosti, které jsou spojené se zraněními prodělanými v raném období života.“ Právě v případě vrozené necitlivosti a indiference k bolesti neexistuje žádná raná zkušenost s bolestí. Pacienti se tak nenaučí vyhybat situacím, které pro ně mohou být poškozující (Schalka, Correa a Ciamponi 2006).

Tento mechanismus by mohl vysvětlit i studii zabývající se vlivem rané zkušenosti na vnímání bolesti, zmíněnou v kapitole 5. Pokusným zvířatům bylo během jejich raného vývoje zamezeno naučit se bolesti. Vlivem toho pak nebyla schopna adekvátně reagovat na běžně bolestivé stimuly a nedokázala se ze situací poučit. Při experimentech byl prokázán obranný reflex, díky kterému zvířata aplikovanému podnětu ucukla, ale následně se nesnažila rizikové situaci vyhnout (Melzack a Scott 1957).

- **Bolest a učení**

Afektivně-motivační složka nese funkci bolesti, která nás skrze negativní psychické procesy učí vyhýbat se nebezpečným a pro naše tělo škodlivým stimulům i do budoucna – vyhýbat se bolesti. Bolest se tedy uplatňuje v procesu učení. Právě tato funkce bolesti se výrazně odlišuje od funkcí, které jsou zprostředkovány složkou SD a které odpovídají funkci obranného reflexu. Zdá se tedy, že právě poučení se z negativních (bolestivých) zážitků je hlavní fyziologickou funkcí bolesti.

Tuto hypotézu by potvrzovalo i to, že když nastane situace, při které by tato funkce bolesti byla nevýhodná, bude potlačena. Jedná se o případ bolesti porodní. Žena, která by měla porod spojený s bolestí, by ho mohla vyhodnotit jako situaci zdraví ohrožující a měla by tendenci se mu do budoucna vyvarovat. Tomuto negativnímu vyhodnocení je ale zabráněno procesem poporodní amnézie. Poporodní amnézie je způsobena vylučováním oxytocinu v perinatálním období a způsobuje inhibici upevňování negativních zkušeností spojených s porodem (např. bolestí). Zároveň se u matky zvyšuje pozornost na procesy spojené s kojením, které následně upevňují vztah mezi matkou a dítětem (Heinrichs a spol. 2004).

8. ZÁVĚR

Bolest jako psychický vjem je důležitý fyziologický proces, který můžeme označit jako nadstavbu obranného reflexu. Senzoricko-diskriminační složka bolesti zprostředkovává důležité fyziologické funkce obranné a informativní. Obranná funkce bolesti je shodná s funkcí obranného reflexu, chrání nás před aktuálním poškozením. Informativní funkce bolesti nám pak sděluje průběh fyziologických procesů.

Afektivně-motivační složka bolesti zprostředkovává funkci bolesti při procesu učení, která nám umožňuje vyhýbat se rizikovým situacím do budoucna. Aby došlo k rozvoji učební funkce bolesti, musí během ontogeneze proběhnout následující děje: naučení se bolesti – vnímání bolesti – učení a poučení se skrze zkušenosti spojené s bolestí. Nejprve se tedy bolest musíme naučit. Zásahy do mladého organismu mohou výrazně ovlivnit vnímání bolesti. Jedná se o efekty opakovaných bolestivých stimulů, která mají v dospělosti za následek sníženou latenci odpovědi k intenzivnímu tepelnému podnětu, zvýšenou latenci v obranném reflexu a pozměněnou schopnost vyrovnávat se s bolestí. V tomto případě je fyziologická funkce bolesti zachována, dochází pouze k ovlivnění reakcí na bolest. Dále se jedná o efekty způsobené nedostatkem vnějších stimulů během časného vývoje. Ty mají za následek absenci reakce na bolestivé stimuly, přičemž obranný reflex je zachován. Zachovaný obranný reflex u zvířat, která prožila ranou ontogenezi v izolaci, podporuje hypotézu cross-modality learning mechanismu. Pro emoční prožitek se zdá být důležitá zkušenost. Fyziologická funkce bolesti se zde nemá možnost uplatnit, jelikož nedošlo k jejímu rozvoji.

Zdá se tedy, že se bolest musíme naučit prostřednictvím zkušenosti v rané ontogenezi. Následně jsme schopni bolest vnímat a díky ní se pak dokážeme poučit z vlastních zkušeností a vyhýbat se rizikovým situacím, které nám v minulosti bolest způsobily. Lidé s porušeným vnímáním bolesti se nedokážou poučit ze situací, které jim působí zdravotní problémy. Největší problém jim činí pochopení emočních zkušeností a následně poučení se z nich. Stejný mechanismus se uplatňuje i v případě zvířat, kterým bylo zamezeno naučit se bolesti.

V případě bolesti informativní – porodní je poučení se z bolestivé situace pro organismus nevýhodné a je mu zabráněno procesem poporodní amnézie.

Z uvedených informací vyplývá, že je bolest pro naše tělo důležitá, jelikož se významně podílí na zachování integrity organismu. Její fyziologické významy spočívají ve funkcích: obranné, informativní a v procesu učení. Zdá se, že právě poučení se z negativních zážitků je hlavní funkcí bolesti, která je zprostředkována její afektivně-motivační složkou. Oproti funkcím, které jsou zprostředkovány složkou sensoricko-diskriminační, totiž

organizmu přináší novou schopnost, díky které dochází k výrazné eliminaci rizikových situací. Obranný reflex nám tedy nestačí z toho důvodu, že se skrze něj nemůžeme naučit rozpoznávat rizikové situace, které nám v minulosti způsobily poškození, a vlivem toho by docházelo k opakovaným zraněním.

Studium fyziologických významů bolesti je doposud opomíjené téma, kterému by se mělo věnovat více pozornosti. Nejprve je totiž nutné vědět, co je to bolest a znát její aspekty. Jedině tak budeme schopni s bolestí pracovat. Bohužel informace týkající se fyziologického významu bolesti i klinické zprávy popisující případy kongenitální analgezie jsou často nedostatečné. Do budoucna by bylo vhodné záznamy rozšířit především o podrobnější neurologická a psychologická vyšetření, která by studium fyziologického významu značně usnadnila. Studium by mohlo následně přispět také ke zlepšení situace u pacientů s kongenitálními poruchami a pomoci při rozvoji nových medicínských postupů. Právě z těchto důvodů je nutné se tématu fyziologického významu bolesti dále věnovat.

9. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- Amano, A., S. Akiyama, M. Ikeda & I. Morisaki (1998) Oral manifestations of hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV: Congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 86, 425-431.
- Baccei M, M. Fitzgerald (2006) Development of pain pathways and mechanisms. In: McMahon SB, Koltzenburg M. (eds). *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier .
- Basbaum, A. I., D. M. Bautista, G. Scherrer & D. Julius (2009) Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 139, 267-284.
- Berkovitch, M., L. Copeliovitch, T. Tauber, Z. Vaknin & E. Lahat (1998) Hereditary insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatric Neurology*, 19, 227-229.
- Bodner, L., Y. Woldenberg, V. Pinsk & J. Levy (2002) Orofacial manifestations of congenital insensitivity to pain with anhidrosis: A report of 24 cases. *Journal of Dentistry for Children*, 69, 293-296.
- Cervero, F. (2009) Visceral versus Somatic Pain: Similarities and Differences. *Digestive Diseases*, 27, 3-10.
- Cervero, F. & J. M. A. Laird (1999) Visceral pain. *Lancet*, 353, 2145-2148.
- Cox, J. J., F. Reimann, A. K. Nicholas, G. Thornton, E. Roberts, K. Springell, G. Karbani, H. Jafri, J. Mannan, Y. Raashid, L. Al-Gazali, H. Hamamy, E. M. Valente, S. Gorman, R. Williams, D. P. McHale, J. N. Wood, F. M. Gribble & C. G. Woods (2006) An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*, 444, 894-898.
- Drummond, R. P. & G. K. Rose (1975) A twenty-one year review of a case of congenital indifference to pain. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, 57, 241-243.
- Dubin, A. E. & A. Patapoutian (2010) Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*, 120, 3760-3772.
- Fischer, T. Z. & S. G. Waxman (2010) Familial pain syndromes from mutations of the Na(v)1.7 sodium channel. *Year in Neurology* 2, 1184, 196-207.
- Fitzgerald, M. & S. Beggs (2001) The neurobiology of pain: Developmental aspects. *Neuroscientist*, 7, 246-257.
- Gaonker, C. H., A. K. Mukherjee & S. Y. Gawns (1991) Self-inflicted corneal injuries in a child with congenital sensory neuropathy (a case report). *Indian Journal of Ophthalmology*, 39, 68-69.
- George, A., M. K. Ibrahim, I. Ghoneim (2006) Burns and Congenital Indifference to Pain in Two Sisters: A Case Report. *Kuwait Medical Journal*, 38 (1), 40-42
- Goldberg, Y. P., J. Macfarlane, M. L. Macdonald, J. Thompson, M. P. Dube, M. Mattice, R. Fraser, C. Young, S. Hossain, T. Pape, B. Payne, C. Radomski, G. Donaldson, E. Ives, J. Cox, H. B. Younghusband, R. Green, A. Duff, E. Boltshauser, G. A. Grinspan, J. H. Dimon, B. G. Sibley, G. Andria, E. Toscano, J. Kerdraon, D. Bowsher, S. N. Pimstone, M. E. Samuels, R. Sherrington & M. R. Hayden (2007) Loss-of-function mutations in the Na v1.7 gene underlie

- congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clinical Genetics*, 71, 311-319.
- Heinrichs, M., G. Meinlschmidt, W. Wippich, U. Ehlert & D. H. Hellhammer (2004) Selective amnesic effects of oxytocin on human memory. *Physiology & Behavior*, 83, 31-38.
- Hirsch, E., D. Moye & J. H. Dimon Iii (1995) Congenital indifference to pain: Long-term follow-up of two cases. *Southern Medical Journal*, 88, 851-857.
- Indo, Y., M. Tsuruta, Y. Hayashida, M. A. Karim, K. Ohta, T. Kawano, H. Mitsubuchi, H. Tonoki, Y. Awaya & I. Matsuda (1996) Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nature Genetics*, 13, 485-488.
- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. IASP Taxonomy [online]. 2011 [cit. 2012-05-03]. Dostupné z: <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>
- KANDEL, Eric R. a James H. SCHWARTZ (1985) *Principles of neural science*. Second edition. New York: Elsevier Science Publishing Co., Inc., Strana 16. ISBN 0-444-00944-2.
- Kitchell, R. L. (1987) PROBLEMS IN DEFINING PAIN AND PERIPHERAL MECHANISMS OF PAIN. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 191, 1195-1199.
- Kouvelas, N. & C. Terzoglou (1989) Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: case report. *Pediatric dentistry*, 11, 47-51.
- Langer, J., H. H. Goebel & S. Veit (1981) ECCRINE SWEAT GLANDS ARE NOT INNERVATED IN HEREDITARY SENSORY NEUROPATHY TYPE-IV - AN ELECTRON-MICROSCOPIC STUDY. *Acta Neuropathologica*, 54, 199-202.
- Lee, Y., C. H. Lee & U. Oh (2005) Painful channels in sensory neurons. *Molecules and Cells*, 20, 315-324.
- Lewin, G. R. & R. Moshourab (2004) Mechanosensation and pain. *Journal of Neurobiology*, 61, 30-44.
- Loeser, J. D. & R. D. Treede (2008) The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*, 137, 473-477.
- Manning, C. W. (1968) NEUROPATHIC ARTHROPATHY SECONDARY TO ATYPICAL CONGENITAL INDIFFERENCE TO PAIN. *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London*, 61, 663-&.
- Melzack, R. & T. H. Scott (1957) THE EFFECTS OF EARLY EXPERIENCE ON THE RESPONSE TO PAIN. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 50, 155-161.
- Messlinger, K. (1997) What is a nociceptor? *Anaesthetist*, 46, 142-153.
- Millan, M. J. (1999) The induction of pain: An integrative review. *Progress in Neurobiology*, 57, 1-164.
- Mobini, M., A. Javadzadeh & J. Forghanizadeh (2009) Neuropathic Osteoarthropathy in a Patient with Congenital Insensitivity to Pain. *Archives of Iranian Medicine*, 12, 599-602.
- Nagasako, E. M., A. L. Oaklander & R. H. Dworkin (2003) Congenital insensitivity to pain: an update. *Pain*, 101, 213-219.

- Petersson, P., A. Waldenstrom, C. Fahraeus & J. Schouenborg (2003) Spontaneous muscle twitches during sleep guide spinal self-organization. *Nature*, 424, 72-75.
- Rokyta R. (2006) Neuroanatomie bolesti. *Psychiatrie*; 10 (Suppl. 2): 46-49.
- Romero, M., R. Simon, J. I. Garcia-Recuero & A. Romance (2008) Dental management of oral self-mutilation in neurological patients: A case of congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 13, E644-E647.
- Roseberg, S., S. K. N. Marie & S. Kliemann (1994) CONGENITAL INSENSITIVITY TO PAIN WITH ANHIDROSIS (HEREDITARY SENSORY AND AUTONOMIC NEUROPATHY TYPE-IV). *Pediatric Neurology*, 11, 50-56.
- Schaible, H. G. (2007) Peripheral and central mechanisms of pain generation. *Handbook of experimental pharmacology*, 3-28.
- Schalka, M. M. S., M. Correa & A. L. Ciamponi (2006) Congenital insensitivity-to-pain with anhidrosis (CIPA): A case report with 4-year follow-up. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, 101, 769-773.
- Sharma, R., S. K. Manchanda & U. Nayar (1991) Role of opioid receptors in self-aggression in rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 35, 165-169.
- SILBERNAGL, Stefan a Agamemnon DESPOPOULOS (2004) *Atlas fyziologie člověka. 6. vydání.* Praha: Grada Publishing, a.s., s. 318-320. ISBN 80-247-0630-X.
- Stamford, J. A. (1995) DESCENDING CONTROL OF PAIN. *British Journal of Anaesthesia*, 75, 217-227.
- Subedi B, Grossberg GT (2011) Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*, 14, 864605.
- Treede, R. D., D. R. Kenshalo, R. H. Gracely & A. K. P. Jones (1999) The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-111.
- Thrush, D. C. (1973) Congenital insensitivity to pain. A clinical, genetic and neurophysiological study of four children from the same family. *Brain*, 96, 591-600.
- Vassella, F., H. M. Emrich, Krausrup.R, Aufderma.F & O. Tonz (1968) CONGENITAL SENSORY NEUROPATHY WITH ANHIDROSIS. *Archives of Disease in Childhood*, 43, 124-&.
- Voscopoulos, C. & M. Lema (2010) When does acute pain become chronic? *British Journal of Anaesthesia*, 105, I69-I85.
- Waldenstrom, A., J. Thelin, E. Thimansson, A. Levinsson & J. Schouenborg (2003) Developmental learning in a pain-related system: Evidence for a cross-modality mechanism. *Journal of Neuroscience*, 23, 7719-7725.
- Weingarten, T. N., J. Sprung, J. D. Ackerman, K. Bojanic, J. C. Watson & P. J. Dyck (2006) Anesthesia and patients with congenital hyposensitivity to pain. *Anesthesiology*, 105, 338-345.
- Woolf, C. J. & R. J. Mannion (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353, 1959-1964.

Zhuo, M., G. Wu & L. J. Wu (2011) Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Molecular Brain*, 4.

Zimmermann R, Benz J, Gysel J, Boltshauser E (1988) Childbirth in 2 patients with congenital analgesia. *Schweiz Med Wochenschr*, 118(1), 10-4.

Internetový zdroj použitého obrázku:

File:Medulla spinalis - Substantia grisea - English.svg. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-2012 [cit. 2012-02-27]. Dostupné z: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Medulla_spinalis_-_Substantia_grisea_-_English.svg