

Patofyziologie nervového systému

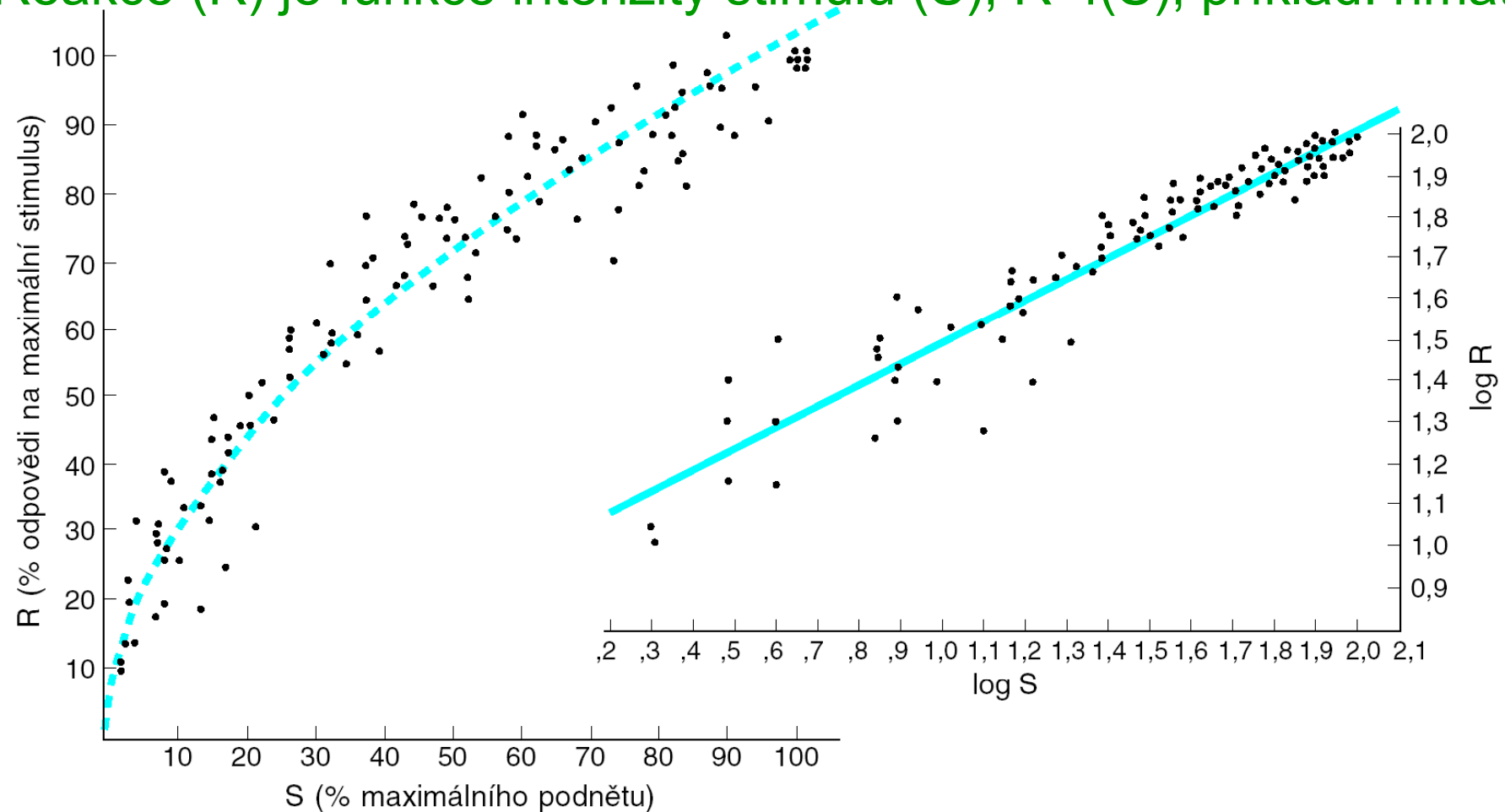
Bolest

(blokový seminář neuro 1)

Ústav patologické fyziologie 1.LF UK

Pokus o objektivní (= psychofyzikální) popis bolesti

Reakce (R) je funkce intenzity stimulu (S), $R=f(S)$, příklad: hmat

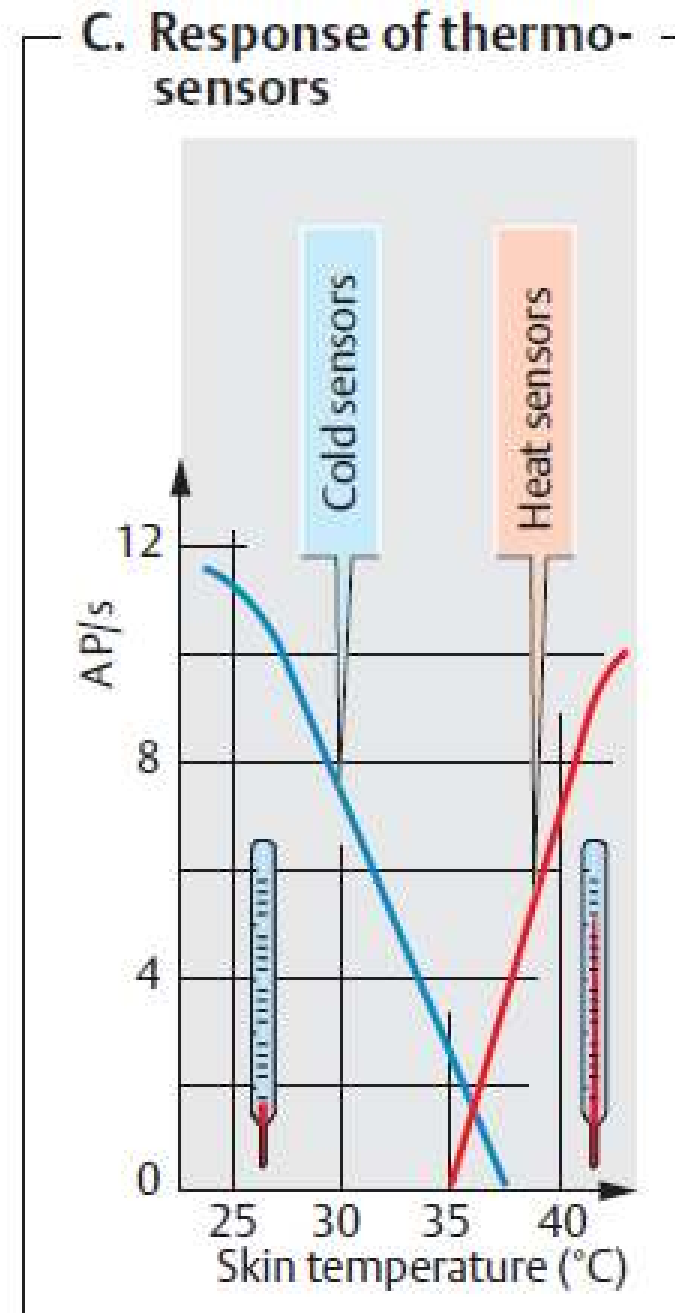


Obr. 5-5. Vztah mezi intenzitou dotykového podnětu (S) a frekvencí akčních potenciálů v senzických nervových vláknech (R). Tečky znázorňují jednotlivé hodnoty u koček; jsou vyneseny do souřadnic lineárních **(vlevo)** a logaritmických **(vpravo)**. Rovnice vyjadřuje vypočítaný exponenciální vztah mezi R a S. (Reprodukováno se souhlasem z WERNER, G., MOUNTCASTLE, VB. *Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents. Stimulus-response relations, Weber functions, and information transmission.* J Neurophysiol, 1965, 28, 359.)

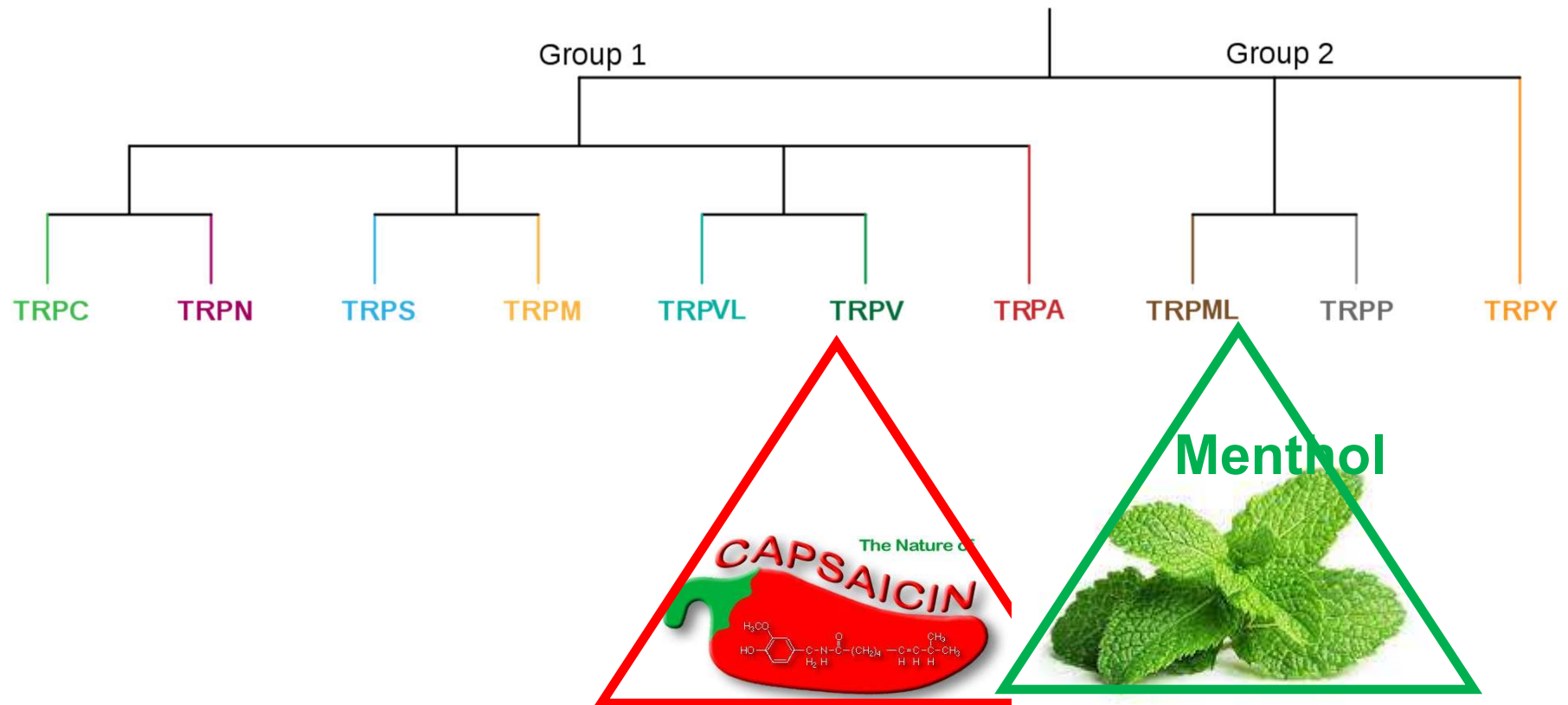
Termoreceptory

1. Chladové, < 36 st. C
2. Tepelné > 36 st. C
3. Na horké > 45 st. C
(= VR1, TRPV, vaniloidové, kapsaicinové receptory)

Ion channels: TRP = transient potential.
Group 1 includes TRPC ("C" for canonical),
TRPV ("V" for vanilloid), capsaicin,
TRPM ("M" for melastatin),
TRPN ("N" = No mechanoreceptor potential C),
and TRPA ("A" = ankyrin, mechanoreception).
In group 2, there are TRPP ("P" for polycystic)
and TRPML ("ML" for mucolipin),
TRPM8, menthol receptor, aka cold menthol
receptor1, CMR1, Icilin $\equiv$ superagonista, 1983,
Etc, popsat: hmatové vs. bolestivé...



Přehled fylogenetické rodiny receptorů, TRP,
Agonisté: capsaicin a mentol
Viz wikipedia, atd...



Nobelova cena za fyziologii/ lékařství 2021

”synestetické látky”, menthol a capsaicin

David Julius, *1955, TRPM1, TRPV8, ...

Ardem Patapoutian, *1967, PIEZO1, PIEZO2, ...

**Design pokusu vedoucího
ke konstrukci Scovillovy
stupnice pálivosti papriček**

**/Wilbur Lincoln Scoville/ americký farmaceut/
/*1865 – +1942/**

Scovillův žebříček papriček

příklady

3 000 000-6 000 000	Pepřový sprej
2 000 000	Trinidad Moruga Scorpion
1 850 000	Chocolate 7-Pot
1 600 000	Dorset Naga
1 450 000	Trinidad Scorpion Butch Taylor
1 200 000	Naga Viper, Trinidad 7 Pot Jonah
1 200 000	Satan's Strain Trinidad Scorpion Moruga
1 100 000	Naga Morich, Infinity Chilli
1 050 000	Bhut Jolokia
850 000	Trinidad 7 Pot CARDI Strain
350 000 – 580 000	Red Savina Habanero
100 000 – 350 000	Habanero
50 000 – 100 000	Paprička Birds Eye, Piri Piri
30 000 – 50 000	Tabasco paprička
5 000 – 23 000	Serrano
5 000 – 10 000	Chipotle
2 500 – 8 000	Jalapeño, Tabasco omáčka
1 000 – 2 000	Poblano
100 – 500	Pimento

Scovillovy jednotky pálivosti (Scoville heat units)

účinná látka

16,000,000,000	Resiniferatoxin
5,300,000,000	Tinyatoxin
16,000,000	Capsaicin
15,000,000	Dihydrocapsaicin
9,200,000	Nonivamide
9,100,000	Nordihydrocapsaicin
8,600,000	Homocapsaicin
160,000	Shogaol (dehydr. zázv. olej)
100,000	Piperine (pepřový alkaloid)
60,000	Gingerol (zázvorový olej)
16,000	Capsiate

**Psychofyzika = popis závislosti subjektivní
odpovědi na velikosti fyzikální, či chemické
stimulace**

R - (response) subjektivní intenzita

S - (stimulus) fyzikální intenzita

Příklady:

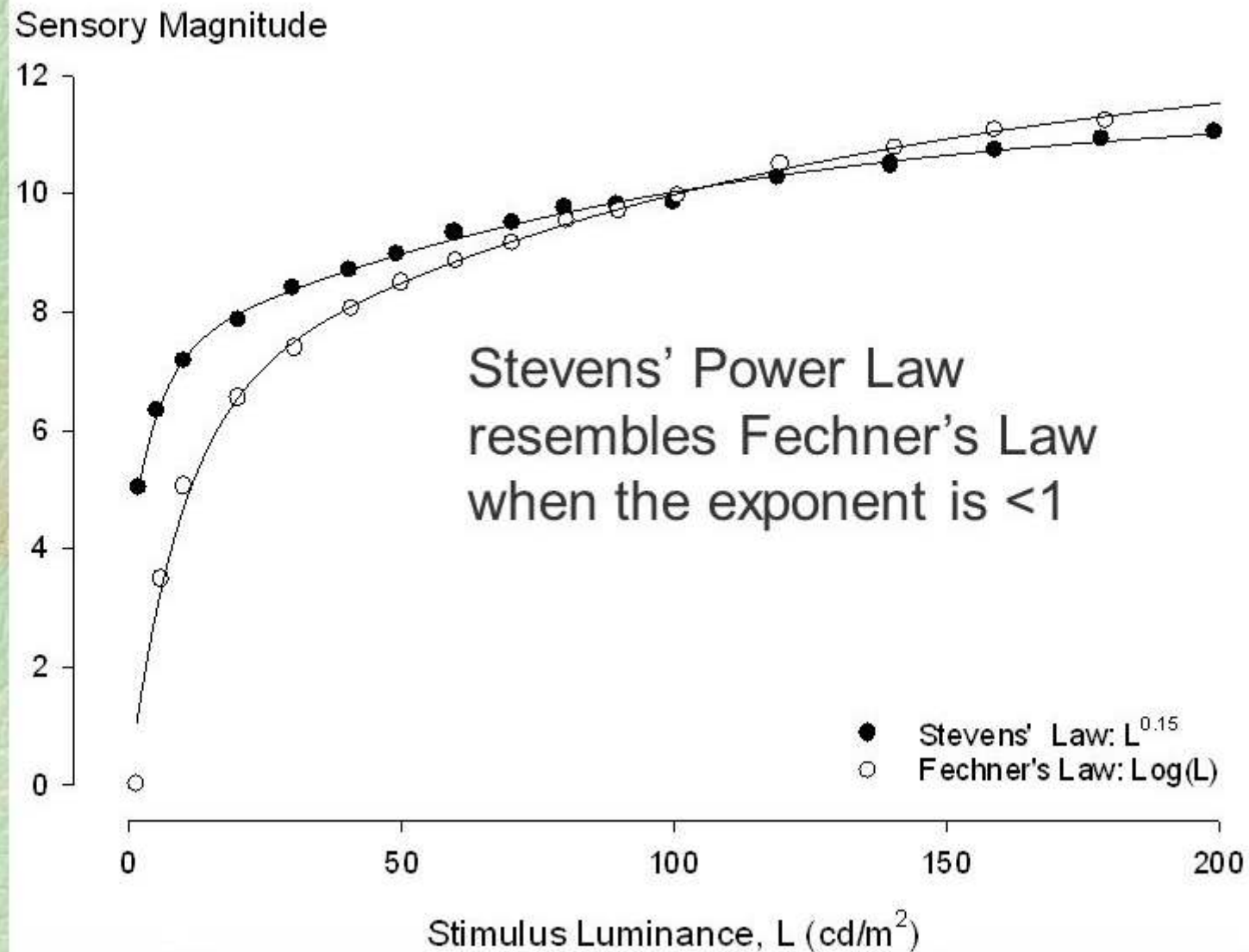
Pálivost papriček: S... koncentrace aktivní látky,
nebo sušiny, R... pálivost

Bolest: S... intenzita poškození (spíše než intenzita
ale s odpovědí koresponduje typologie bolesti),
R... bolest

Stejnými daty můžeme prokládat různé křivky
(přímka = lineární závislost, logaritmus či mocninné
funkce, atd.)

Comparing Fechner's Law with Stevens' Power Law

Fig. 3.6



Psychofyzikální zákony

R - (response) subjektivní intenzita

S - (stimulus) fyzikální intenzita

S_0 – prahová intenzita stimulu

A – konstanta úměrnosti

N - exponent

Weberův – Fechnerův (logaritmický) zákon

$$R = A \log(S / S_0)$$

Stevensův (mocninný) zákon

$$R = A(S - S_0)^N$$

Exponenty ve Stevensově (mocninném) zákoně

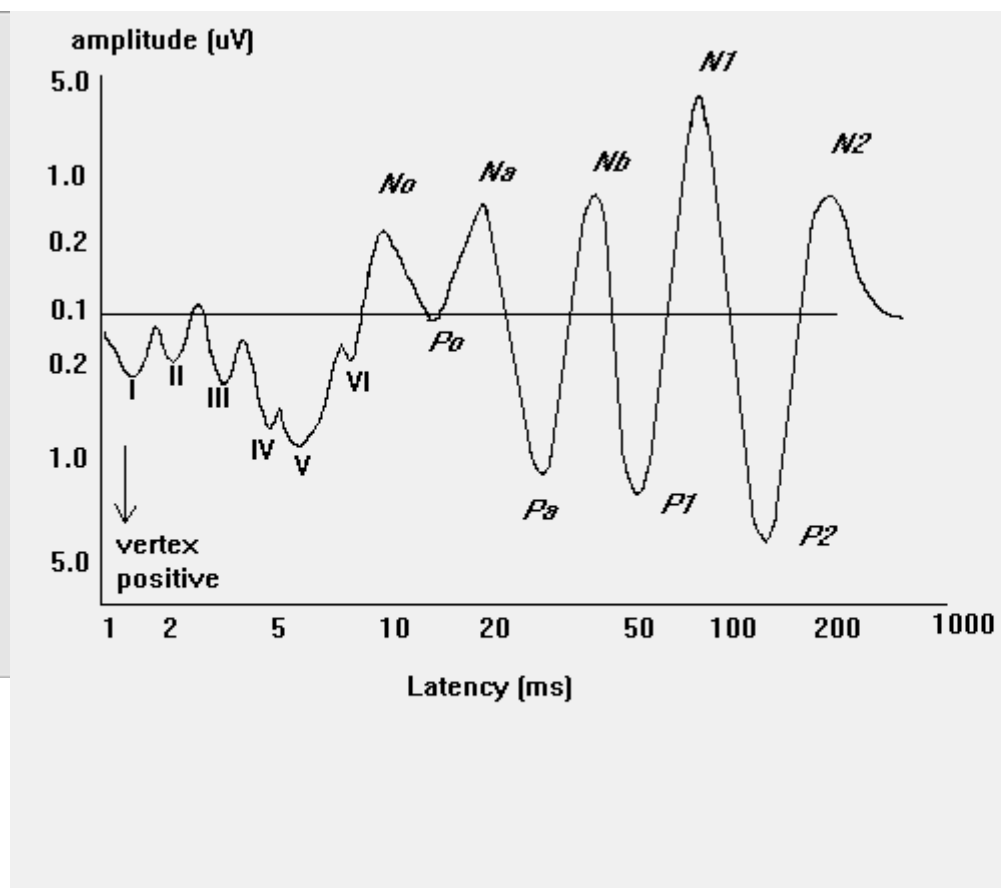
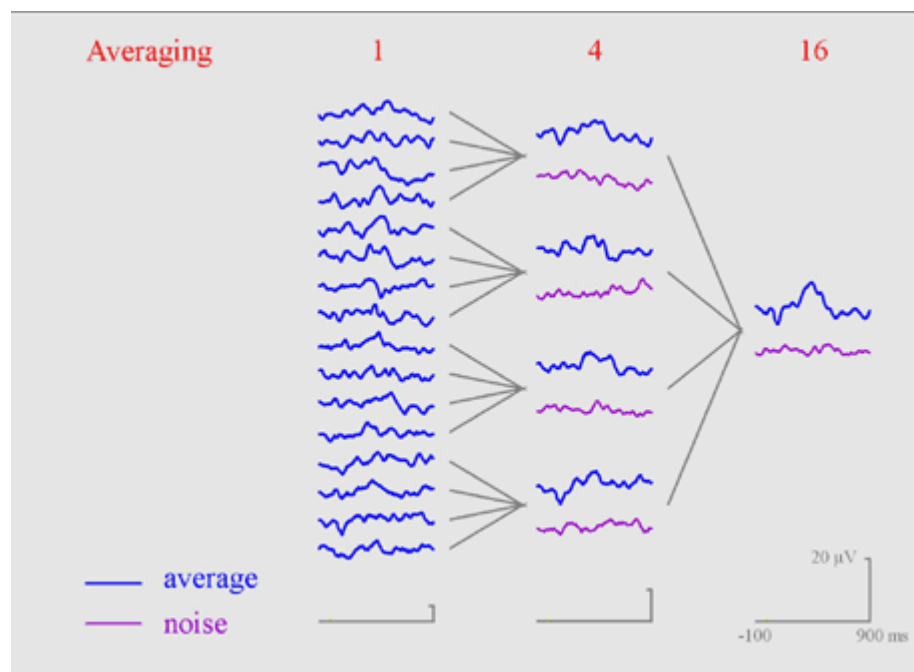
Table 18-1. Representative exponents of power functions relating psychophysical magnitude to stimulus magnitude on prothetic continua*

Continuum	Exponent	Stimulus conditions
Loudness	0.60	Binaural
Loudness	0.54	Monaural
Brightness	0.33	5° target—dark-adapted eye
Brightness	0.50	Point source—dark-adapted eye
Lightness	1.20	Reflectance of gray papers
Smell	0.55	Coffee odor
Smell	0.60	Heptane
Taste	0.80	Saccharine
Taste	1.30	Sucrose
Taste	1.30	Salt
Temperature	1.00	Cold—on arm
Temperature	1.60	Warmth—on arm
Vibration	0.95	60 Hz—on finger
Vibration	0.60	250 Hz—on finger
Duration	1.10	White-noise stimulus
Repetition rate	1.00	Light, sound, touch, and shocks
Finger span	1.30	Thickness of wood blocks
Pressure on palm	1.10	Static force on skin
Heaviness	1.45	Lifted weights
Force of hand-grip	1.70	Precision hand dynamometer
Autophonic level	1.10	Sound pressure of vocalization
Electric shock	3.50	60 Hz, through fingers

* From Stevens.^{37a}

... další možnosti objektivního
vyšetření smyslů, včetně hmatu a
bolesti...

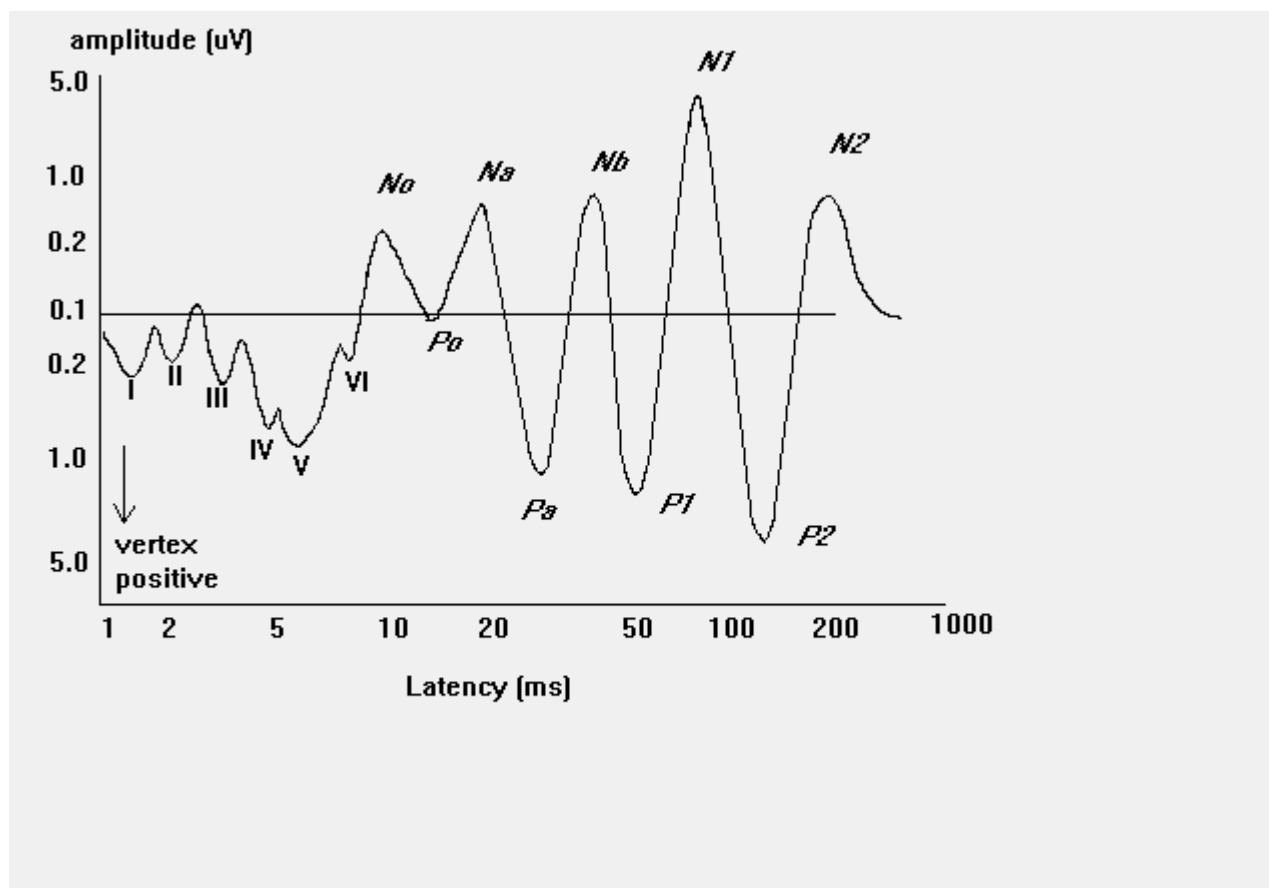
Objektivní metoda: Evokované potenciály



Princip metody: opakovaná EEG odpověď na stimulaci se načítá (průměruje). Ve výsledku se projeví smyslová odpověď

Příklad: evokované (vyvolané) potenciály z různých částí sluchové dráhy

Evokované potenciály – sluchové (jako příklad)



Objektivní Audiometrie:

Brainstem/ Cortical Evoked Response Audiometry BERA (CERA, CZ),
Auditory Brainstem Response (ABR)

Somatosenzorické EP(SEP) - stimulace mechanická nebo elektrická

- délka stimulu 2 - 300 ms, frekvence opakování většinou do 3 Hz

- snímá se z různých míst v závislosti na tom, kterou část těla máme v plánu stimulovat

- běžný průběh (pozitivní a negativní vlny na EEG)

P1	N1	P2	N2	P3	N3
----	----	----	----	----	----

16 ms	20 ms	28 ms	33 ms	43 ms	50 ms
-------	-------	-------	-------	-------	-------

nejčastější využití:

- při operacích: páteře - neustálá kontrola mozku a míchy - mapování oblastí CNS k odpovídajícím částem těla

- zpoždění signálu při roztroušené skléroze

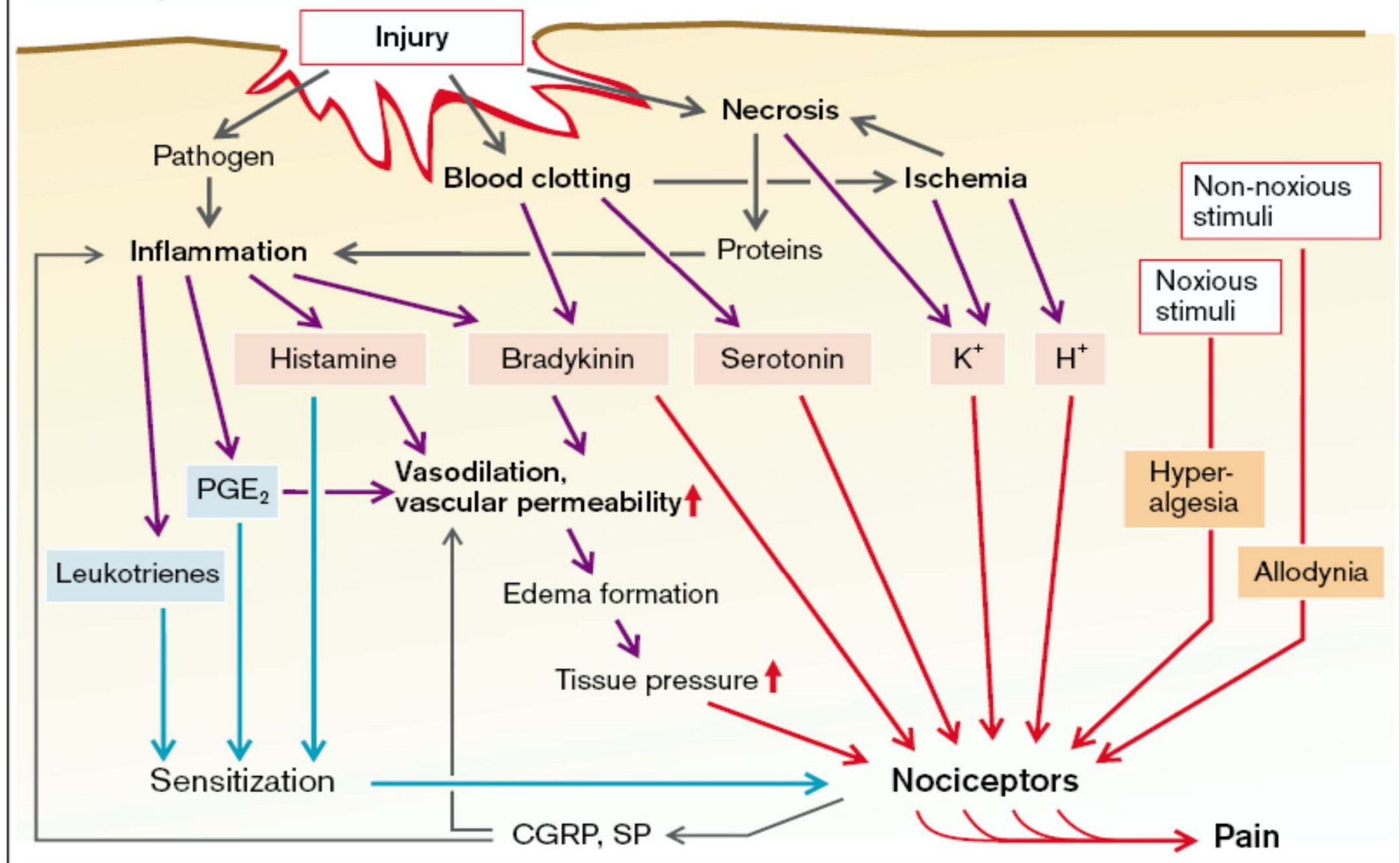
Pouze experimentální je
mapování bolesti zobrazováním
funkční magnetickou rezonancí,
fMRI; rozlišení nebolestivého a
bolestivého podnětu u hmatu

Jsou to zajímavé a trochu idealizované teorie,
v praxi je objektivní vyšetřování smyslů určeno
jen pro velmi specializovaná pracoviště

Jak je to tedy s diagnostikou a s bojem
proti bolesti v praktické medicíně?...

Biologický a farmakologický přístup k bolesti

A. Peripheral Mechanisms of Pain



CGRP (Calcitonin-gene related peptide), SP (Peptide substance)

Poškození tkáně většinou vyvolá bolestivou “senzaci” = vjem

Bolest: 1 je varovný signál, varuje před poškozením tkáně

2 může napomoci diagnostice a lokalizaci patologií

3 může být patologická, obtěžuje

Složky bolesti:

Algothymická složka je emocionální doprovod bolesti

Algognostická složka říká, kde a „co“ a jak nás bolí

Je více druhů bolesti, které již nemají účel varování,

postrádají hodnotu signálu, neurologické vyšetření

bývá v normě, to jsou **...neuralgie**

Psychofyzikálně: - není vztah mezi intenzitou podnětu a intenzitou vjemu

-je plynulý přechod mezi různými typy hmatové a bolestivé stimulace

šimrání, ostrý dotek, teplo, chlad

svědění, píchnutí, opaření, omrznutí

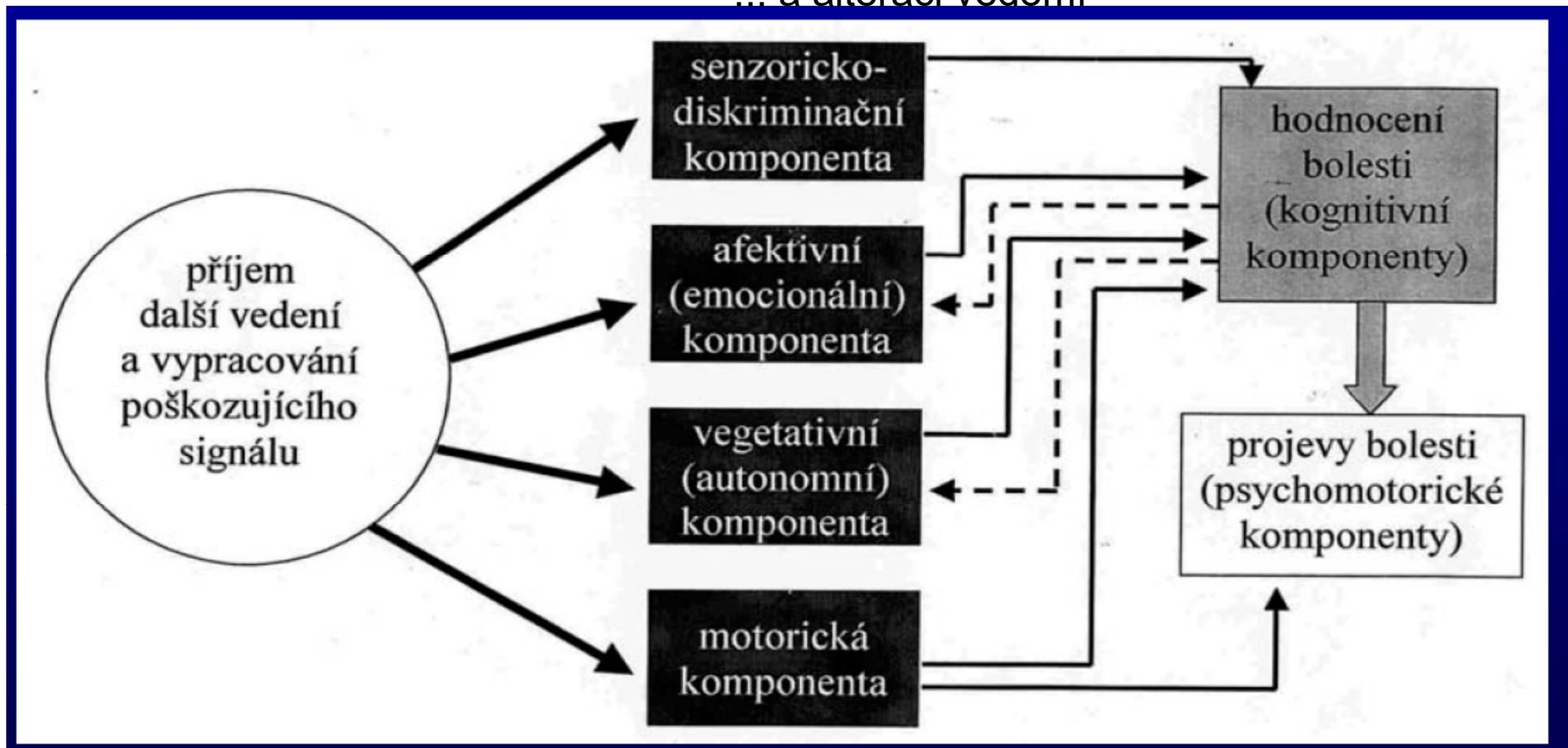
co svědí, musí se škrábat (?), ... [Fenistil – antihistaminikum, antipruriginosum]

Bolest je modifikována

- předchozí zkušenosti
- sugescí
- emocemi, speciálně strachem
- současnou aktivací dalších smyslových vstupů
- zaměřením pozornosti

Bolest vyvolá aktivaci

- sympatického nervstva
vazokonstrikce, hypertenze, tachykardie,
pocení, zblednutí, husí kůže, mydriáza
- parasympatiku
hypotenze, bradykardie, nausea/ zvracení
- motorickou odpověď
- ... a alteraci vědomí



Typy bolesti, fenomenologie

Akutní bolest

-je vyvolána identifikovatelnými podněty

-je krátkodobá

-přestává, když je zhojeno poranění tkání, které ji způsobilo

-většinou se neopakuje

Chronická bolest

-příčiny nemusí být vždy identifikovatelné

-intenzita bolesti je vždy vyšší než odpovídá intenzitě stimulace

-způsobuje velké tělesné i duševní utrpení

-zhoršuje kvalitu života

Patofyziologická klasifikace bolesti

-Nociceptorová (nociceptivní)

-Periferní neurogenní (neuropatická)

-Centrální neurogenní

-Bolest dysautonomní – z dysfunkce sympatiku

-Viscerální

-Psychogenní

I. Mechanoreceptors

Skin tactile sensibilities (epidermis and dermis)

Free nerve endings

Expanded tip endings

Merkel's discs

~~Plus several other variants~~

Spray endings

Ruffini's endings

Encapsulated endings

Meissner's corpuscles

Krause's corpuscles

Hair end-organs

(**Deep tissue sensibilities**, Free nerve endings, Expanded tip endings, Spray endings, Ruffini's endings, Encapsulated endings)

Pacinian corpuscles

Plus a few other variants

Muscle endings

Muscle spindles

Golgi tendon receptors

~~Hearing~~

~~Sound receptors of cochlea~~

~~Equilibrium~~

~~Vestibular receptors~~

~~Arterial pressure~~

~~Baroreceptors of carotid sinuses and aorta~~

II. Thermoreceptors

Cold

Cold receptors

Warmth

Warm receptors

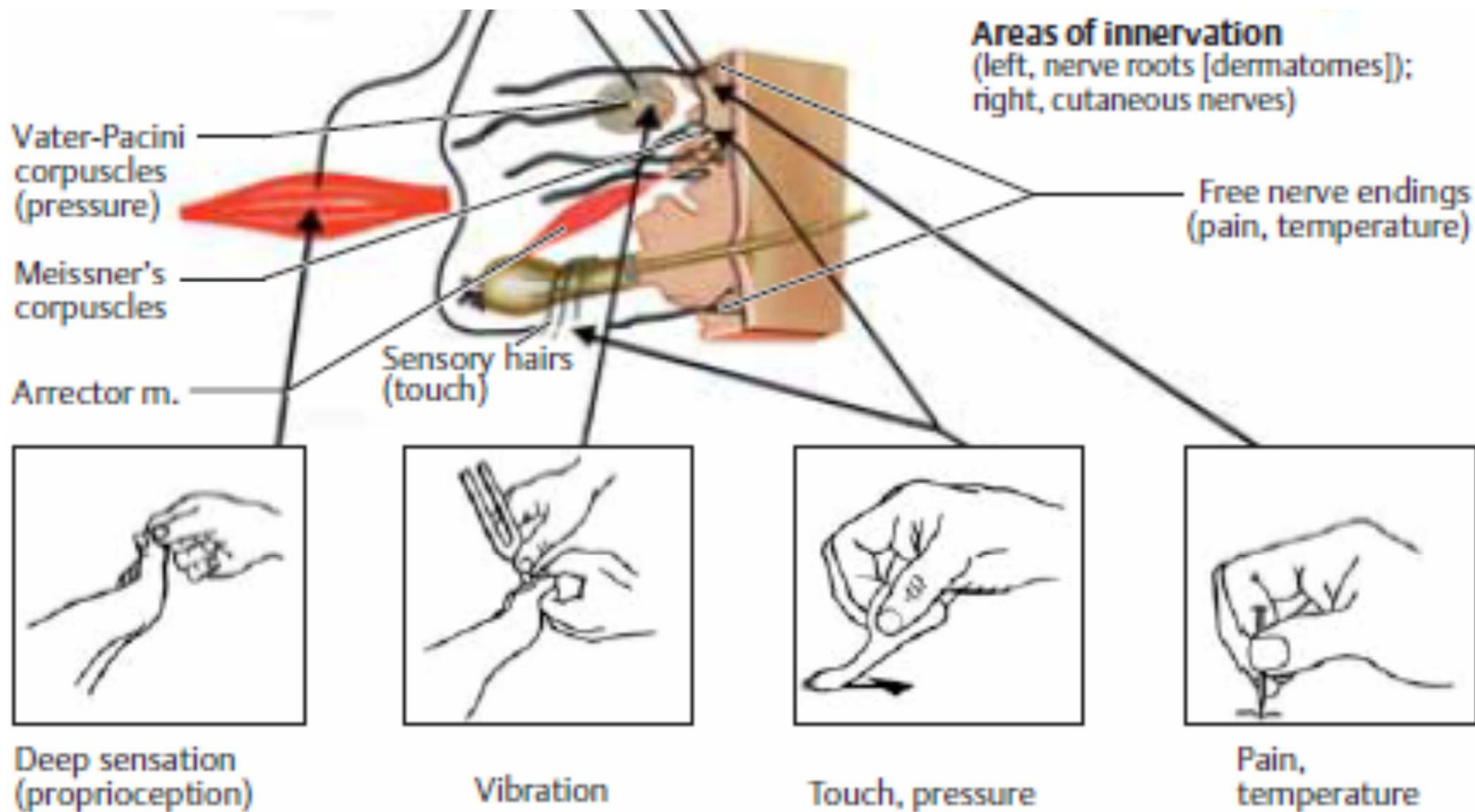
III. Nociceptors

Pain

Free nerve endings

Mechanorecepce –
receptorové
orgány
(dlouhý seznam ☹)

Čtyři hlavní hmatové modality



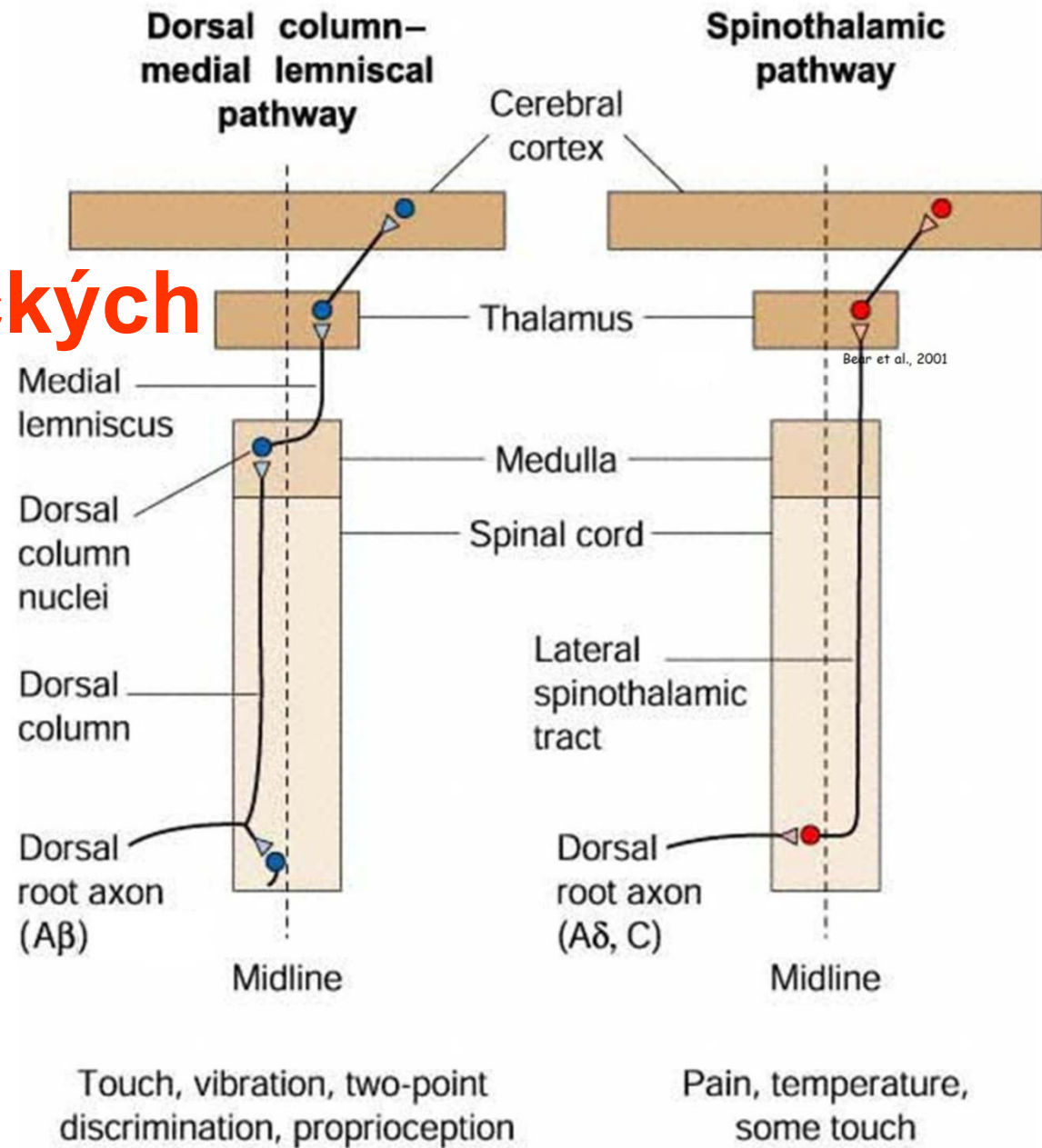
1 hluboké čítí,

2 vibrační čítí,

3 dotek, vzdálenost dvou bodů,

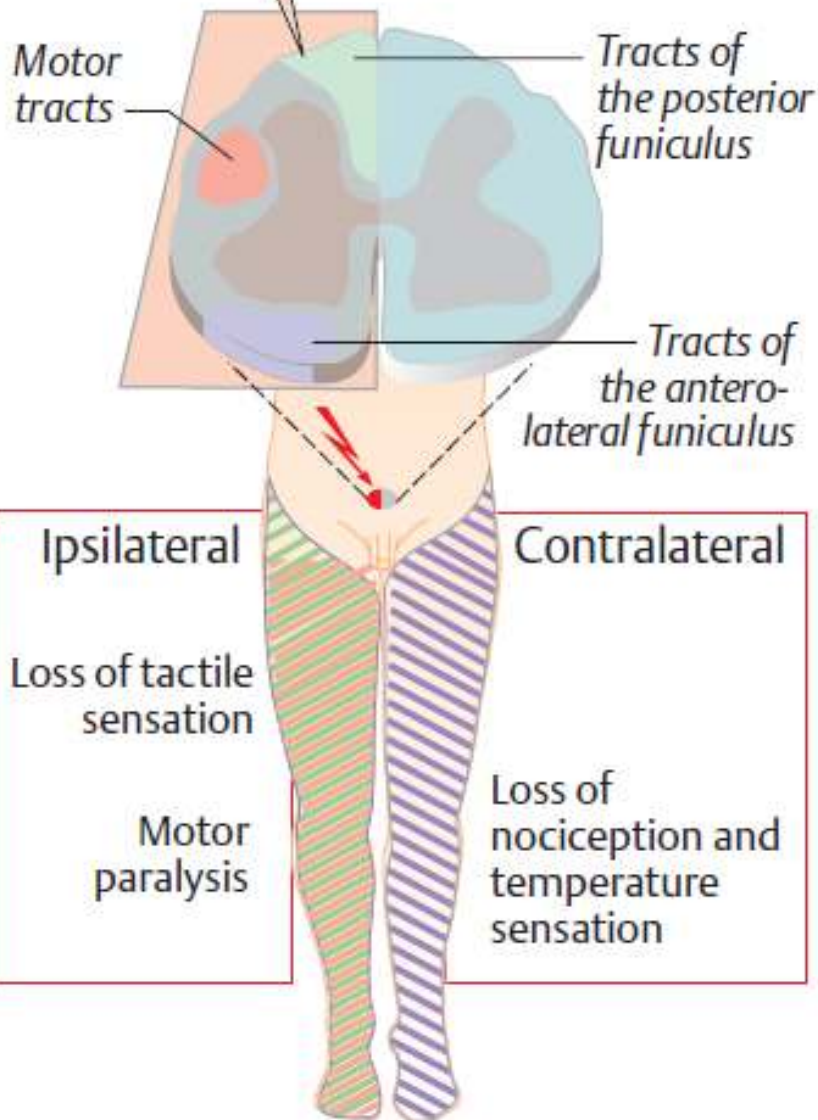
4 bolest, teplo

Křížení somatosensorických míšních drah schematicky



D. Hemiplegia

Right half of spinal cord
severed between L1 and L2



Disociace dvou
hmatových modalit
při jednostranné
poruše míchy

Část hmatových drah se
kříží v příslušném
míšním segmentu a
druhá část dohromady
na úrovni prodloužené
míchy

To je podklad
Brown-Sequardova
syndromu

Typy vláken vedoucích bolesti

- **C-fibres** – without myelin sheets, action potentials are conducted slowly, fibres conduct deep, nonaccurate localized, diffuse pain
- **A δ -fibres** – with thin myelin sheet, fibres mediate fast conduction of sharp, accurate localized pain
- **A α /A β -fibres** – large myelinated. Fibres do not conduct nociceptive stimuli, they mediate tactile stimuli
- Afferent fibres enter dorsal spinal roots. In this region exist excitatory and inhibitory interneurons. Inhibitory interneurons gate the passage of information into thalamus and cortex.

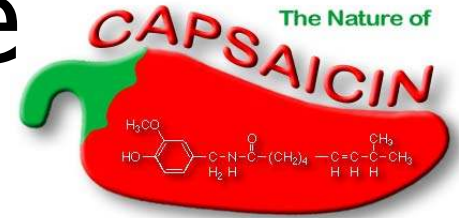
Nociceptory, bolestivé receptory = dedikované receptory, iontové kanály a volná nervová zakončení

- They are sensitive on the **pH changes** (pH in acute abscess, phlegmona reaches 5,8 = pain, pH in chronic abscess is normal, without pain)
- Nociceptors register the **ratio $K^+ : Ca^{2+}$** (threshold for pain is lower in the lower Ca^{2+} level in ECV)
- evoking inflammation are (permeability of vessel wall, oedema) histamin, bradykinin, serotonin
- direct influence of free-nerve endings: potassium, histamin, bradykinin, serotonin
- sensitisation of nociceptors: prostaglandins, esp. PgE_2 , interleukin-1, interleukin-6, cyclooxygenases (COX-1, COX-2)
- From activated free nerve endings P-substance is released. It influences vessel wall (vasodilation, permeability of vessel wall, oedema) and mast cells (release of histamin after degranulation).

Podněty vyvolávající bolest

- chemické
- endogenní mediátory zánětu
(bradykinin, prostaglandiny, serotonin,
histamin, K^+ , H^+ , $IL-1$)
- exogenní látky (kapsaicin, formalin)
- tepelné
- poškozující teplota nad $42^{\circ}C$
- mechanické

Co se děje při bolestivé stimulaci



- aktivují se tetrodotoxin rezistentní (TTX-R) kanály
- uvolňuje se z poškozených buněk ATP a působí jako mediátor bolesti. Receptory ATP jsou purinové receptory (P_2X)
- aktivují se **vaniloidové** receptory (VR_1), receptory pro **kapsaicin**, které se aktivují i při poškozující teplotě **nad 42°C** a **$\text{pH} < 6.5$**
- aktivují se ASIC kanály - acid sensing ion channels, které se uplatňují zejména při poklesu $\text{pH} < 6.5$
- upregulují se postsynaptické receptory pro excitační transmitery - glutamát (NMDA) a substance P (NK_1)

Vaniloidové receptory a bolest

Ptáci versus savci...

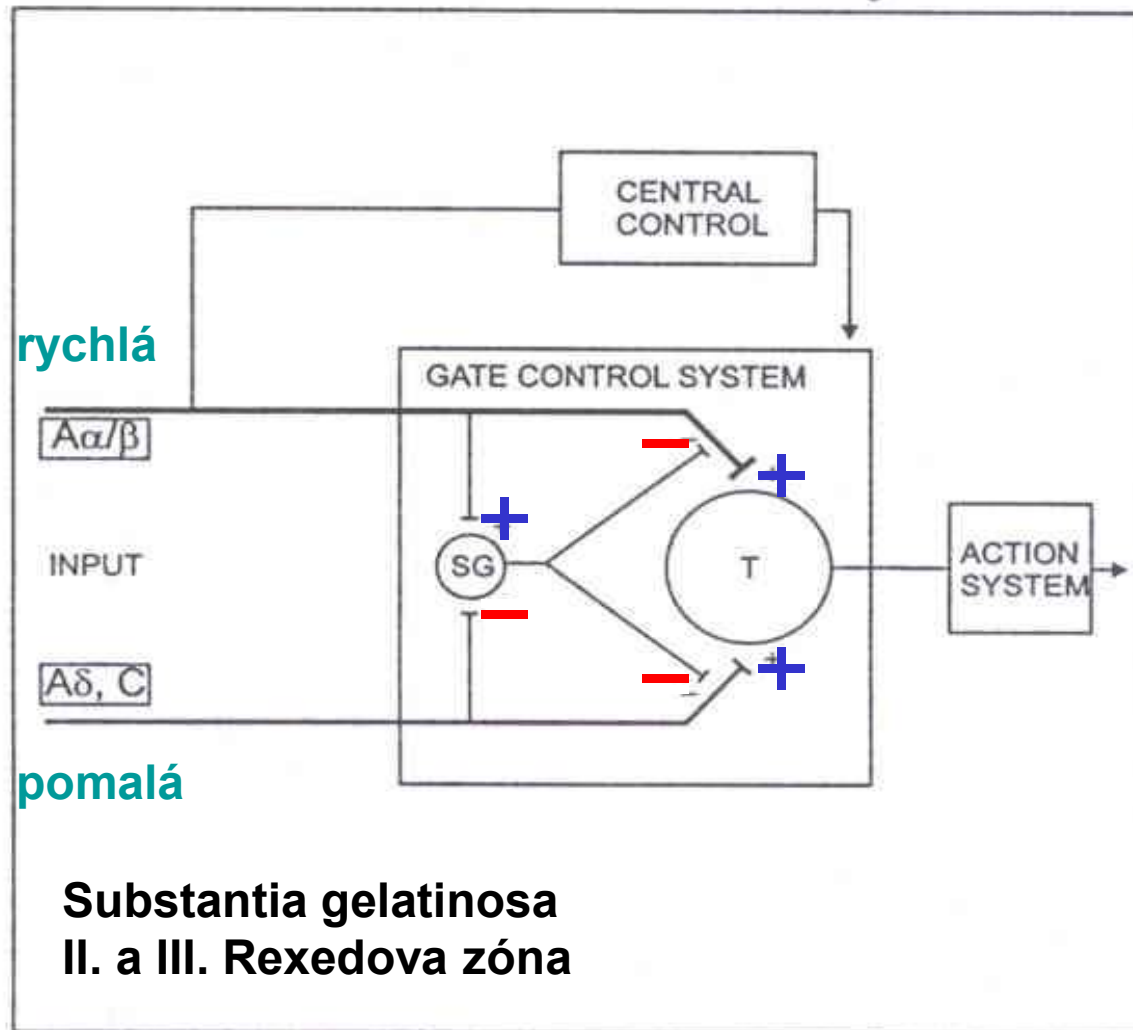
(Versus hmyz...)

Konzumace pálivých papriček vede ke
zvýšení prahu pro bolest

Náplasti s capsaicinem se používají k úlevě
od bolesti u kořenových syndromů u
příslušných míšních segmentů

Vrátková teorie bolesti – míšní úroveň

Gate control theory



Opioidní systém

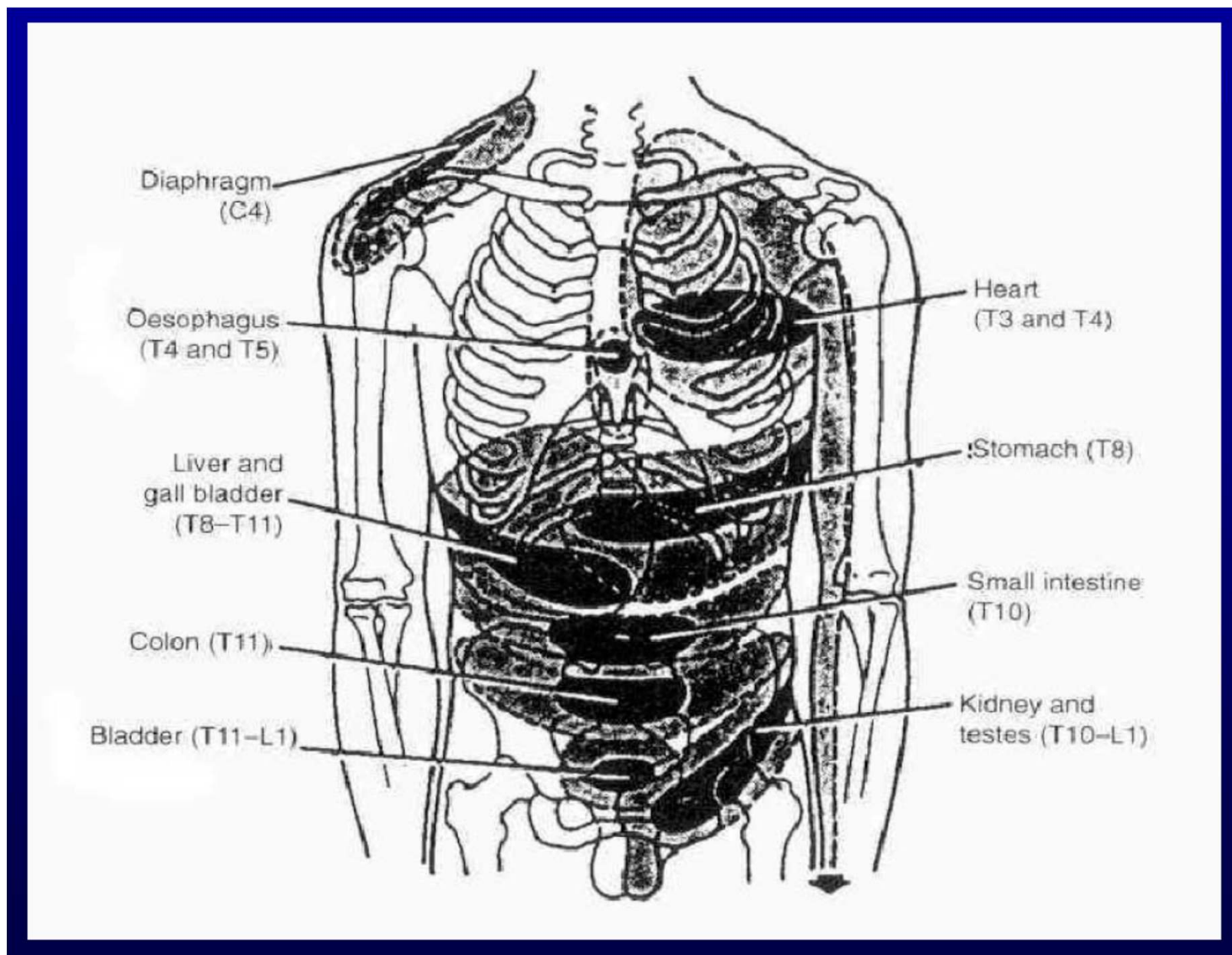
- nigrostriatální a mezolimbický dopaminergní
 - ovlivnění motoriky a systému odměny
- hypothalamo-hypofyzární
 - modulace hormonální sekrece
- ascendentní a descendentní dráhy
 - modulace bolesti
 - ascendentní – mícha, thalamus
 - descendentní – periaqueductální šedá hmota (periaqueductal grey), rafeální jádra

Endogenní opioidy

- β -endorfin (31 aminokyselin) - μ
- Endomorphin (4 aminokyseliny) - μ
- Leu-enkefalin (5 aminokyselin) - δ
- Met-enkefalin (5 aminokyselin) - δ
- Dynorfin (A 1-8, B 1-17) - κ
- nociceptin/ orfanin
- nocistatin
- **presynaptické receptory**
 - inhibice uvolňování neurotransmiterů
 - $\downarrow \text{Ca}^{2+}$
- **postsynaptické receptory**
 - $\uparrow \text{K}^+$ vodivost – hyperpolarizace membrány

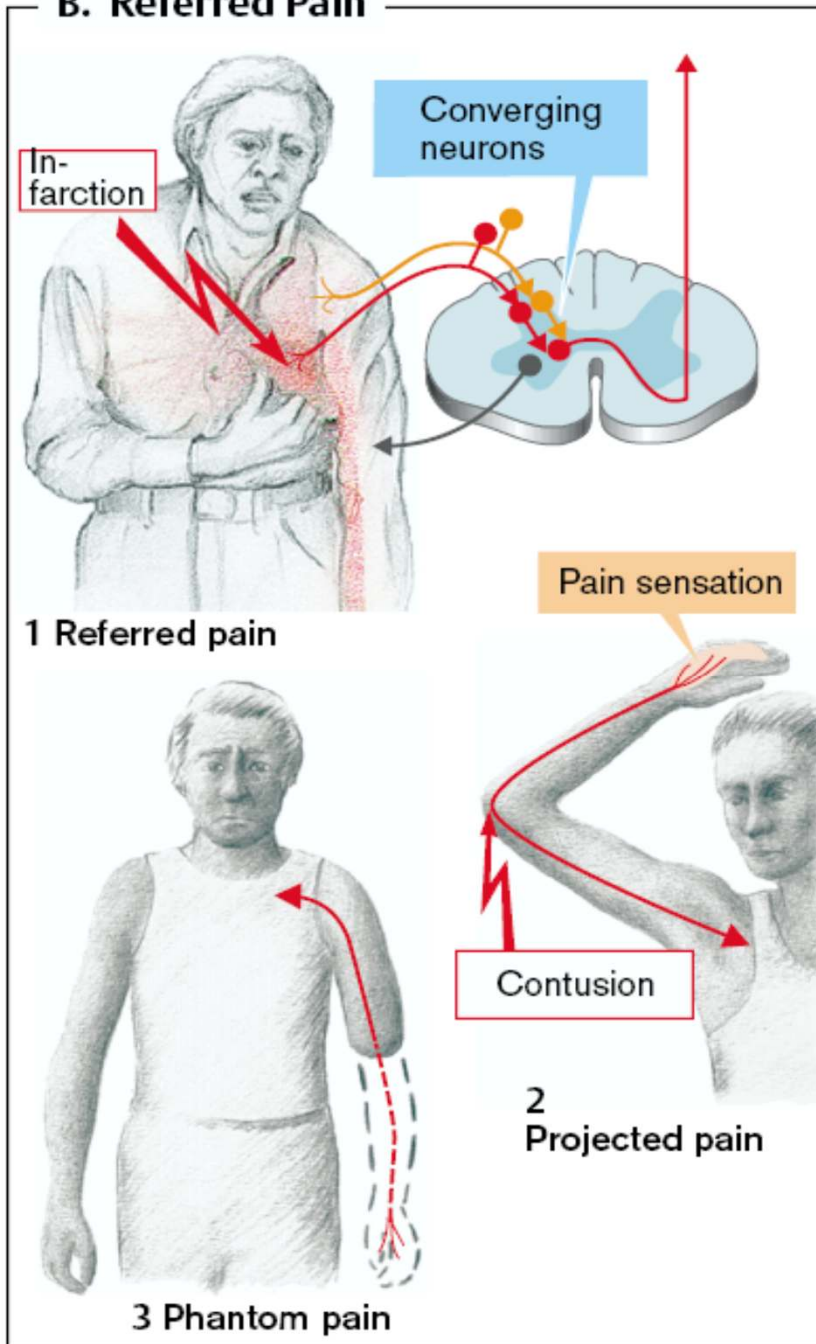
Endogenní kanabinoidy

- amidy a estery mastných kyselin
- anandamid
- palmitoyl-etanolamid PEA
- Receptory CB1 a CB2
- CB1 v PAG a RVM
senzorický neuron
- CB2 ve strukturách imunitního systému
- FAAH – hydroláza amidů MK
- uplatňují se také ve vnitřním uchu a ve sluchové dráze



Headovy zóny, Přenesená bolest³⁵

B. Referred Pain



Přenesená a patologická bolest

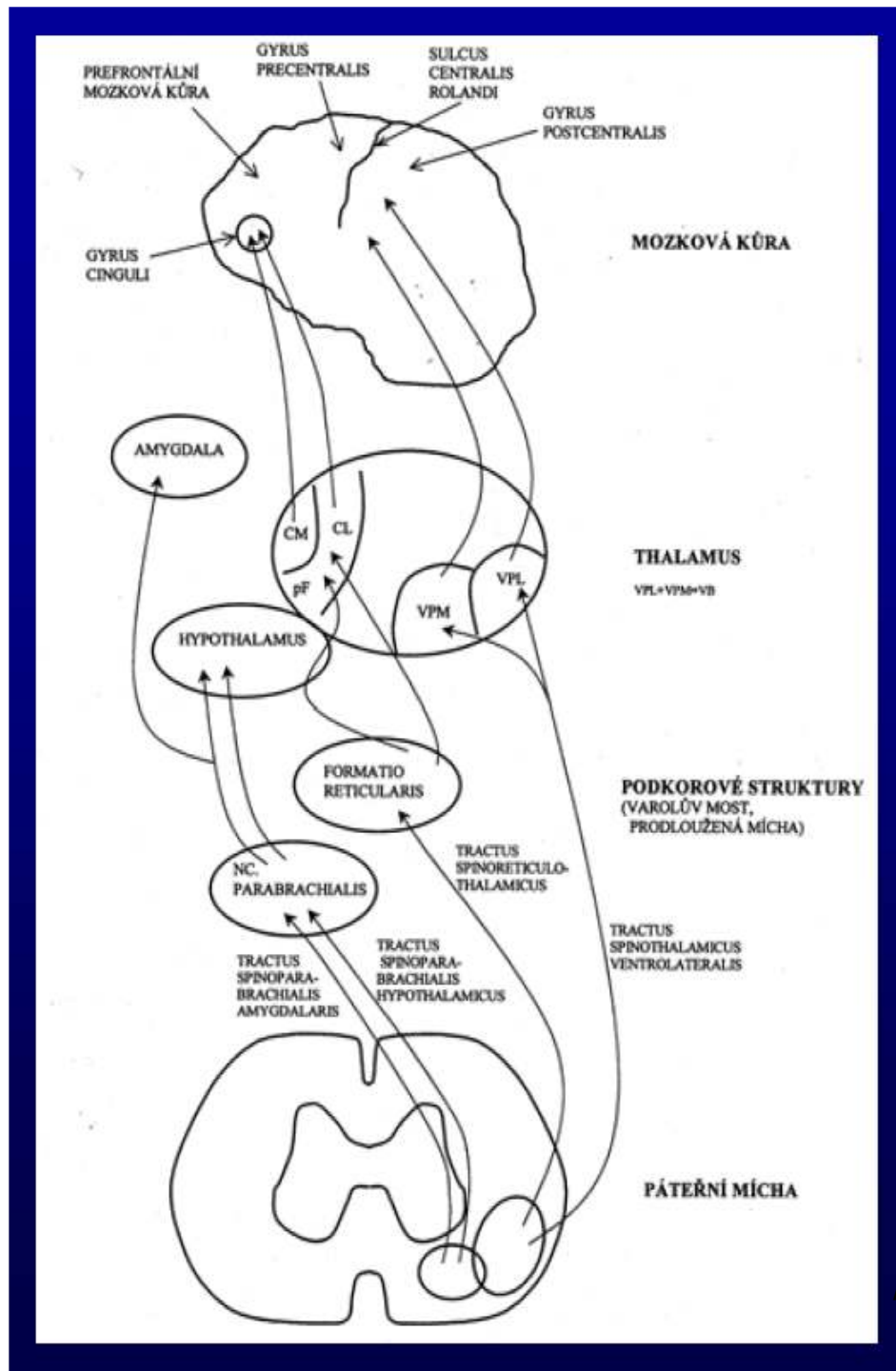
Další patologické „senzace“

...,

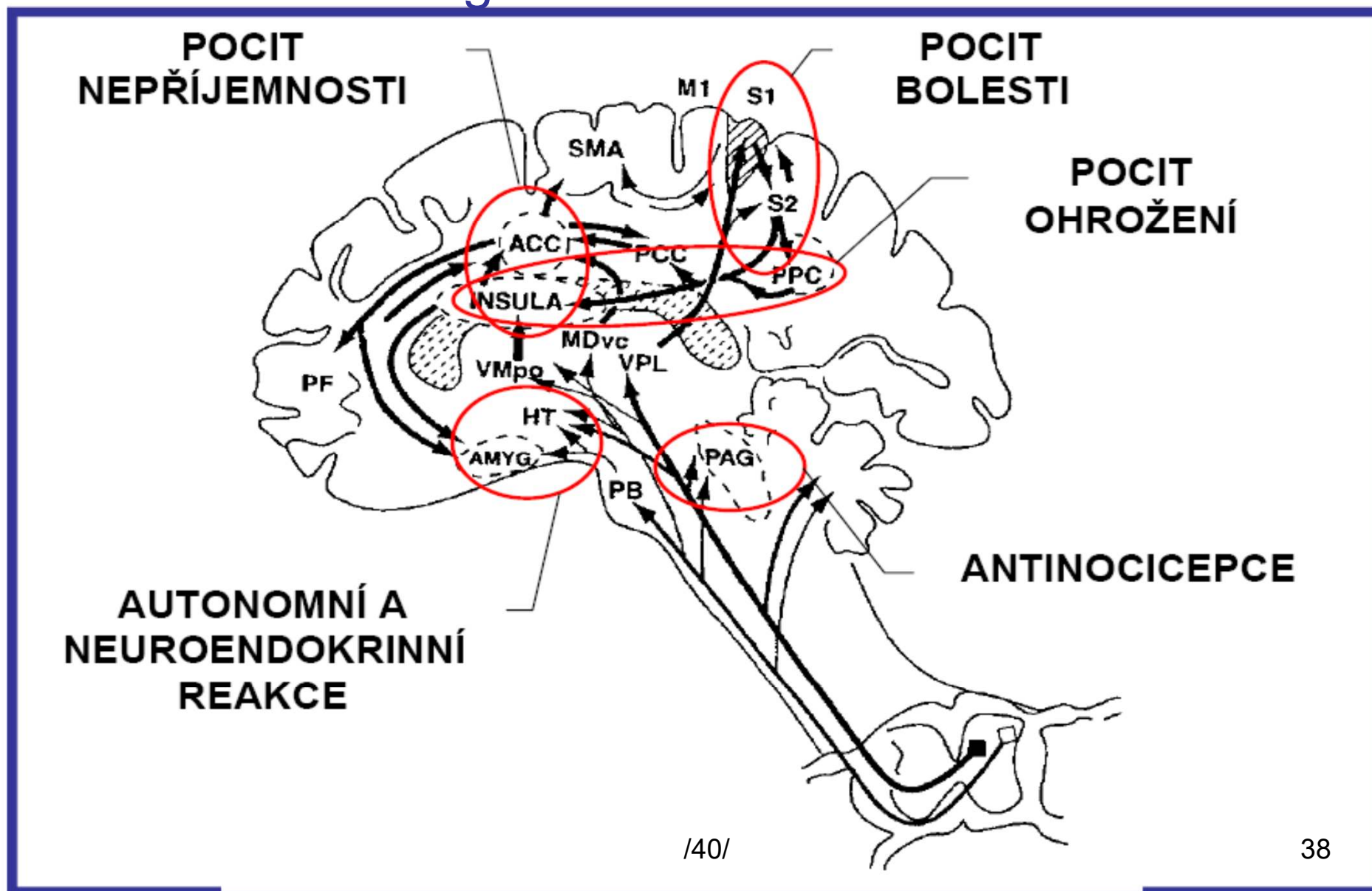
bolesti hlavy,
neuralgia n. trigemini,

migréna (bude zmíněna
u syndromů jako
záchvatovité
onemocnění),...

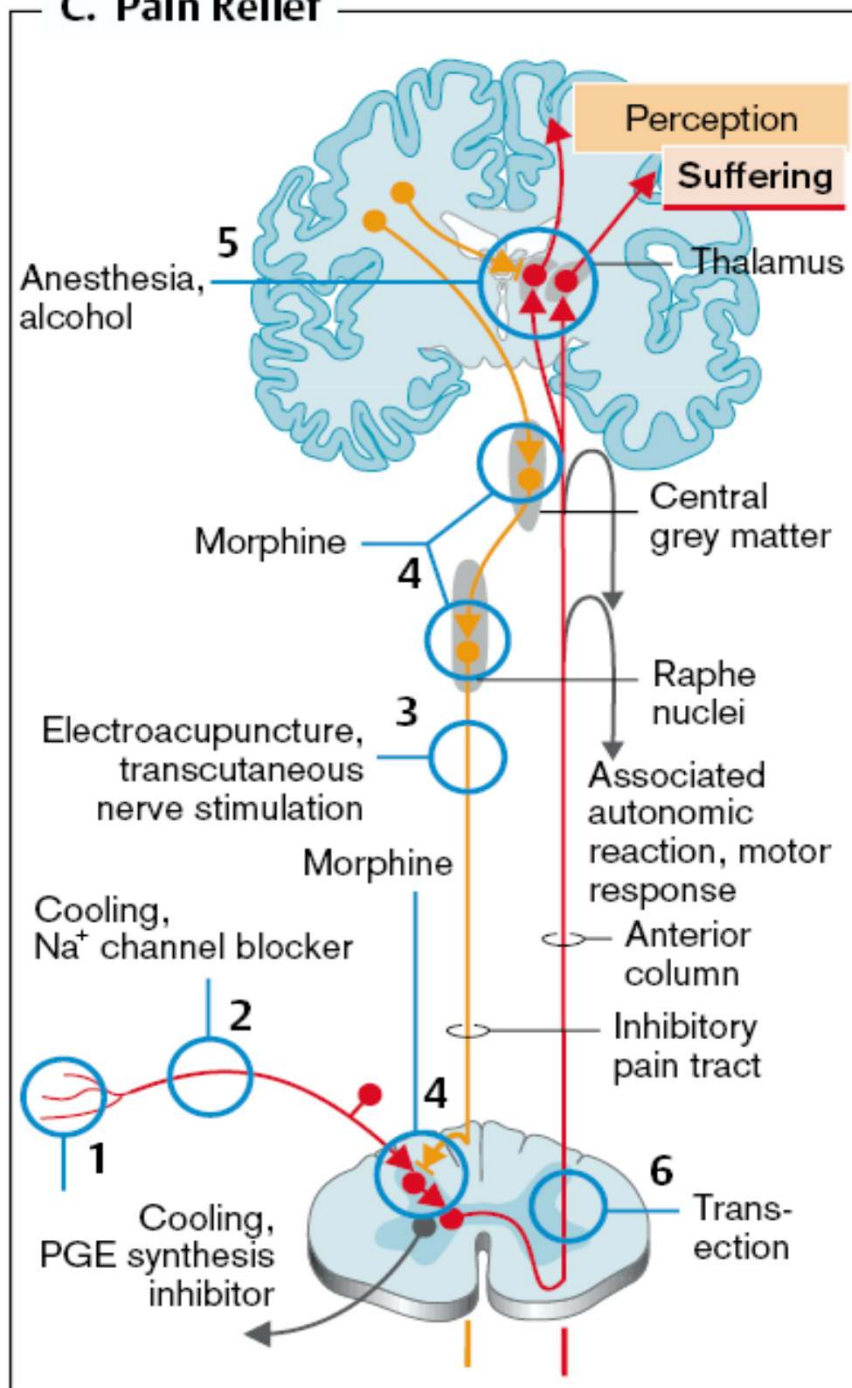
Lokalizace vedení bolesti v rámci drah CNS



Přibližná lokalizace senzorických, afektivních a kognitivních složek bolesti



C. Pain Relief



Možnosti
boje proti bolesti

Děkuji

Vám za pozornost

- Toto je v jakékoliv formě
(PDF, PPT, PPTX atd.)
neoficiální výukový materiál
- pro interní potřebu
- nešířit
- pro dotazy kontaktujte:
Petr.Marsalek@LF1.CUNI.CZ