

NEUROBIOLOGICKÉ MECHANIZMY DISOCIACE, BOLESTI A VNÍMÁNÍ VLASTNÍHO TĚLA

RNDr. Anna Yamamotová, CSc., MUDr. Hana Papežová, CSc.

Univerzita Karlova, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF a Psychiatrická klinika 1. LF, Praha

Disociace je sice termín v psychiatrii známý již více než sto let, ale teprve moderní neurobiologický výzkum odkrývá jeho mechanismy v kontextu stresových traumatických zážitků. V tomto přehledu se pokusíme přiblížit některé neurobiologické mechanismy, které by mohly vysvětlit fyziologický ekvivalent fenoménu disociace, a to na příkladech percepce tělesných rozměrů, analgezie a při reakci na stres u disociativních konverzních poruch, poruch příjmu potravy, hraničních poruch osobnosti a dalších psychiatrických poruch. Významným zjištěním je, že míra disociace se během stresu může měnit a její vztah ke stresovým hormonům při rozvoji stresové dynamiky může později vést k rozdílným projevům (adaptivním či klinickým – maladaptivním).

Klíčová slova: analgezie, disociace, periaquedukální šed, stres, tělesné schéma.

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF DISSOCIATION, PAIN, AND BODY PERCEPTION

Despite the fact that the term dissociation has been known for more than one century, only recent neurobiological research has uncovered its cause in the context of stressful traumatic experiences. In this overview we describe several neurobiological mechanisms which may be proffered to explain the physiological equivalent of the dissociation phenomenon, using examples of body size perception, analgesia and stress response in dissociative disorders, eating disorders and borderline personality disorders and other psychiatric disorders. Some recent important findings have shown that the level of dissociation may vary with the level of stress hormones during the development of stress dynamics and may result in different adaptive or clinically maladaptive reactions.

Key words: analgesia, pain, dissociation, periaqueductal gray matter, stress, body perception.

Tělo je pro člověka vedle ostatních funkcí zdrojem hedonických pocitů, které mu dovolují se těšit ze života a činit ho příjemným. Na druhé straně nespokojenost s vlastním tělem může stupňovat utrpení a zesilovat sebedestruktivní tendence⁽¹³⁾. Závažné negativní životní události působící fyzické a duševní trauma mohou natolik změnit percepci vlastního těla a postoj k němu, že tělo bude odmítáno, nenáviděno, poškozováno a ničeno. Takto postižení jedinci jsou méně vnímaví k tělesné bolesti, ale i jiným tělesným procesům. Vyhýbání se a únik před fyzickou i psychickou realitou je způsobem, jak se vyrovnat s nezvladatelnými emočními důsledky traumatu a bývá označován jako disociace. Je to koncept zavedený Pierrem Janetem v roce 1890 pro označení "oddělení proudu vědomí" při reakci na traumatickou událost nebo v hypnóze (podrobnější přehled viz P. Bob, Česká a slovenská Psychiatrie²⁰⁰⁰). Disociace je rovněž definována jako neschopnost normálně integrovat informace a prožitky, je to stav manifestovaný amnézií, depersonalizací a derealizací.

Přestože disociace musí mít svůj biologický základ, neurofyziologie tento pojem téměř nepoužívá. Nejvíce se významu disociace blíží termín diskonektivita, používaný v modelech neuronových sítí. V tomto přehledu se pokusíme přiblížit některé neurobiologické mechanismy, které by mohly vysvětlit fyziologický ekvivalent fenoménu disociace, a to na příkladech percepce tělesných rozměrů, analgezie a při stresu (disociativních konverzních poruch podle MK^{10-F44}).

Vztah mezi bolestí a disociací

Bolest je komplexní fenomén, který má svou percepční, afektivní a kognitivní komponentu. U percepční komponenty můžeme vyčlenit objektivní charakteristiku, tj. lokalizovat místo, dobu trvání a modalitu bolestivého podnětu a subjektivní charakteristiku, která se projevuje intenzitou bolesti – algizitou. Afektivní komponenta, která odráží náš prožitek bolesti, je vždy subjektivní a je vyjadřována nepříjemností. Kognitivní komponenta bolesti, tj. pochopení kontextu, v jakém bolest vzniká, může ovlivňovat obě předchozí složky; u percepční ovlivní toleranci a u afektivní může redukovat anebo naopak zesílit úzkost doprovázející bolest.

Podobné tři komponenty můžeme vyčlenit i u disociace. Budeme-li disociaci považovat za obranný mechanismus, aktivující se v mezních situacích, potom percepční komponenta disociace bude chránit před bolestí (analgezie), afektivní komponenta disociace bude ochranou před negativními emocemi a kognitivní komponenta disociace (amnézie) bude bránit před vzpomínkami na traumatickou událost.

Bolest a tělesné schéma

Tělesné schéma je tvořeno multimodálními senzory, kýmí vstupy včetně proprioceptivních, vestibulárních, somatosenzorických a zrakových, které vzájemně interagují s pohybovým systémem. Funkci významné integrační komponenty nervového substrátu tělesného schématu plní parietální kůra. Tělesné schéma je citlivé na poškození centrálních struktur ovlivňujících motoriku (motorická kůra,

bazální ganglia, mozeček, avšak vliv periferního systému je prozatím méně jasný. Jeho význam byl zkoumán porovnáním latentní doby myšleného pohybu provedeného bolestivou rukou a rukou zdravou⁽¹⁹⁾. Ovlivnění mozkové reprezentace tělesného schématu bolestí se projevilo zpomalením reakčních časů především u postižené končetiny. Z pokusu vyplývá, že centrální reprezentace tělesného schématu může být periferními faktory významně modifikována. Změnou aferentních vstupů, především po amputaci nebo deaferentaci, může být primární motorická kůra přemapována. Zatímco amputace nebo deaferentace vyvolává dlouhodobé permanentní změny, změny tělesného schématu vyvolané chronickou bolestí mohou odrážet aktuální stav nocicepčního nebo jiného senzoryckého zpětnovazebního mechanismu. V tomto smyslu bychom mohli změny tělesného schématu považovat za distorzi tělesné reprezentace.

Distorze tělesných rozměrů

Z fyziologických experimentů vyplývá, že vnímání velikosti určité části těla je relativně labilní a mění se v závislosti na množství aferentních stimulů přicházejících z této oblasti. Např. při anestézii palce nebo rtů lidé neztrácejí představu o jejich rozměrech, ale naopak je pocítují jako větší⁽⁶⁾. Tyto pokusy potvrzují některé neurologické nálezy, že i po přerušení senzoryckých vstupů do mozku zůstává představa tělesného schématu zachována. Při anestézii palce se subjektivně nezvětšuje jenom palec, ale i rty a naopak. Obdobnou distorzi tělesných rozměrů lze pozorovat i při bolesti. Vzhledem k tomu, že distorze tělesného rozměru se neprojevuje jen na anestetizované nebo bolestivé části těla, ale šíří se i na tu část, která na somatotopické mapě somatosenzorycké kůry nebo talamu sousedí s postiženou oblastí, lze hledat příčinu jejího vzniku pravděpodobně v těchto strukturách (u primátů se nacházejí projekce palce a rtů v primární i v sekundární somatosenzorycké kůře v těsné blízkosti). Akutní odstranění aferentních vstupů z anestetizované oblasti pravděpodobně zvětšuje velikost receptivních polí příslušných korových neuronů, které normálně zpracovávají informace přicházející z této oblasti těla. Vedle toho se zvýší aktivita i v populaci sousedních neuronů, které dostávají podprahové vstupy z větší oblasti než byla anestetizovaná. Odmaskováním primárních somatosenzoryckých korových neuronů, představujících část těla přilehlou k deaferentované oblasti, mohou být pravděpodobně vyvolány takové změny, které jsou interpretovány jako zvětšení rozměru. Kromě toho, na některých neuronech sekundární somatosenzorycké kůry konvergují vstupy i z relativně vzdálených částí těla (palec ruky, rty). Oslabená nebo zesílená nocicepce, která pozměňuje vnímání částí vlastního těla, může ve svém důsledku ovlivnit i pohybovou aktivitu nebo chování vůbec.

V našem trojrozměrném světě hmotnost neoddelitelně souvisí s rozměrem – velikostí. Kilbreath a kol. zjistili, že odhad hmotnosti zdvihaného závaží byl vždy vyšší u anestetizovaného prstu v porovnání s neanestetizovaným⁽⁸⁾.

V závislosti na somatosenzoryckém vstupu se tedy mění vedle percepce rozměrů i percepce hmotnosti. Mechanismus odhadu hmotnosti zdvihaných předmětů souvisí se zpracováním periferních signálů a centrálním motorickým povelu, jehož síla zase závisí na stupni facilitace a inhibice reflexů, jež jsou těmito periferními vstupy modulovány, tj. aktivitou senzoryckých vláken od kožních, svalových a šlachových receptorů. Při zvýšené aferentní stimulaci je hmotnost odhadována jako lehčí, při anestézii zpravidla jako těžší. Přestože vnímání rozměrů celého těla a jeho hmotnosti se bude pravděpodobně lišit od vnímání jeho částí a bude mnohem komplexnější, mohli bychom o podobných mechanismech spekulovat i u pacientek s poruchami příjmu potravy (PPP). Existuje mnoho dokladů o tom, že pacientky s PPP jsou méně vnímavé vůči bolesti, ale také odlišně vnímají vlastní tělo – nadhodnocují jak svůj tělesný rozměr, tak i tělesnou hmotnost^(9, 14, 20).

Do oblasti percepční distorze nebo disociace může zahrnout i pojem fantomové bolesti, kdy pacienti po amputaci pocítují silné bolesti v neexistující končetině. Studie fMRI u pacienta s amputovanou končetinou ukázala, že existuje společná cesta vnímání bolesti a mentální představy o pocítované bolesti⁽⁷⁾. Představa bolesti aktivovala posteriorní somatosenzoryckou oblast a kromě kůry změny zahrnovaly talamus, insulu, cingulum a mozeček. Pocit bolesti ve fantomové končetině může tedy zahrnovat stejné neuronální okruhy jako skutečně vnímaná bolest. Z Melzackovy teorie o neuromatrix vyplývá, že fantomový pocit nebo i bolest sama aktivuje paměťové stopy – engramy. I zde se nabízí určitá analogie s pacientkami s PPP. Jestliže je zachována mapa ztracené končetiny a myšlenkovou představou si lze navodit určité pocity v této končetině, potom u PPP by mohla být podobným způsobem fixována a pamatována velikost těla z doby před tím, než u nich došlo k dramatickému váhovému úbytku. Také by se mohlo jednat o určitou fantomovou představu vlastního těla.

Disociativní epizody spouštěné bolestí

Disociativní poruchy mohou být charakterizovány poruchou integrace vědomí, paměti a percepce. Podobně jako je vnímání vlastního těla pozměněno zvýšenou nebo sníženou periferní senzoryckou aferentací, tak se i disociace může vyskytovat při bolesti nebo naopak může doprovázet stavy se sníženou nocicepční citlivostí, jako v případě pacientek s poruchami příjmu potravy. Fishbain a kol. popisují šest kazuistik pacientů s disociativními poruchami, které jsou vyvolané náhlým zesílením bolesti⁽⁴⁾. Společným rysem těchto pacientů bylo, že všichni bez výjimky pocítovali silný nárůst bolesti těsně před disociativní epizodou a tato vzpomínka byla to poslední, co si pamatovali. Dva z těchto pacientů byli naopak schopni si bolesti zastavit rozvíjející se disociativní epizodu.

Z citované studie lze vyvodit tři možné kategorie vztahů mezi bolestí a disociací:

1. záměrně vyvolaná bolest jako prostředek k dosažení disociativních stavů ('únik před realitou')
2. somatická bolest jako příčina vyvolávající disociativní stavy, které slouží k přerušení bolestivého stavu
3. bolest jako prostředek zamezující vznik disociativních stavů ('návrat do reality')

V prvním případě může být disociativní stav vědomým, žádoucím cílem, kdežto ve druhém případě pravděpodobně obranným mechanismem ('nevědomým').

Důkazy o tom, že bolest může sloužit jako trigger ke spuštění disociativní epizody, jsou převážně nepřímé. Existuje staletími ověřená zkušenost, že záměrně působená vlastní bolest může být, u některých jedinců, prostředkem k vyvolání změněného stavu vědomí a dosažení transu. Disociativní trans je součástí stejného kontinua změněných stavů vědomí⁽⁴⁾.

Bolest jako příčina vyvolávající disociativní stavy, je popisována u pacientů s disociativní fugou nebo s disociativní poruchou identity ('dříve mnohočetná porucha osobnosti'), kteří mohou eliminovat bolest tím, že se přenesou do osobnosti druhé. Podle Fishbaina mnozí pacienti se zvýšenou predispozicí k disociaci, především ti, kteří trpí chronickou bolestí, se mohou spontánně uvést do hypnotického stavu, který je zakončen disociativní epizodou přinášející úlevu od bolesti.

Sebepoškození

Třetí kategorie zahrnuje skupinu pacientů, kteří si disociativní epizodu dovedou vyvolanou bolestí zastavit. Do této kategorie můžeme zařadit četné případy sebepoškození pozorované především u hraničních pacientů, ale i u mentálních retardací, pacientů s antisociálním chováním, disociativními poruchami a poruchami příjmu potravy.

Způsobené poškození až automutilace je pro ně vzhledem k celkově snížené nocicepci méně bolestivé. Sebepoškození se vyskytuje u 70–80% pacientů, kteří splňují kritéria DSM-IV pro hraniční poruchy osobnosti a přibližně 60% pacientů vypovídá, že při sebepoškození nepocítuje žádnou bolest⁽²⁾. Sebepoškození je připisována úloha napomáhající zvládat silný emoční arousal a slouží jako určitá „svépomoc“ ve stavu emočního nebo i fyzického diskomfortu, přestože jeho účinek je pouze krátkodobý⁽¹⁵⁾.

Studie, které by vysvětlovaly jeho mechanismy, zatím scházejí; k dispozici jsou pouze ojedinělé kazuistiky, které však nasvědčují o probíhající spontánní aktivaci stresové neuroendokrinní osy. Sachsse a kol. dlouhodobě stanovovali hladinu kortizolu v noční moči pacientky s hraniční poruchou osobnosti vyvolanou traumatem v dětství⁽¹⁸⁾. Přestože hladiny byly relativně nízké, tak jak i u ostatních pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou, 1–3 dny před sebepoškozující epizodou kortizol významně narůstal, byl doprovázen narůstající depresí, disociací a depersonalizací, ale vzápětí po sebepoškozujícím aktu se prudce snížil a vymizely i zmíněné symptomy. Sebepoškození tak může při hyperarousalu nebo disociaci sloužit jako určitý ventil.

V jiné studii měřili u 12 pacientek s hraniční poruchou osobnosti, které uváděly analgezii při sebepoškozování, práh bolesti pomocí chladového testu ('ponoření ruky do směsi vody a ledu o teplotě cca 2°C') a turniketové metody ('model ischemické bolesti vyvolané kompresí horní končetiny natlakováním manžety tonometru na 220 mmHg')⁽²⁾. Měření byla provedena opakovaně, jednak v období klidu, kdy pacientky byly bez klinických příznaků a při intenzivním stresu, při kterém pociťovaly nutkavou potřebu se říznout nebo popálit. V porovnání se zdravými kontrolami měly pacientky i v klidovém období sníženou percepci bolesti a při stresu se práh nocicepcie ještě více zvyšoval. Ze studie vyplývá, že pacientky s hraničními poruchami osobnosti se nacházejí ve stavu mírné analgie, která se při stresu dále prohlubuje.

Z jiných neurofyzilogických korelátů, nalezených u pacientů s hraniční poruchou osobnosti, lze uvést, že ti, kteří jsou méně vnímaví na bolest, mají celkově vyšší EEG výkon v pásmu theta⁽¹⁷⁾. Výkon v pásmu theta významně negativně koreloval s udávaným subjektivním pocitem bolesti.

Neurobiologie disociace

Dokladů o neurobiologických mechanismech disociativních stavů je velmi málo a stávající hypotézy se zaměřují především na dva systémy – na aktivaci opioidních mechanismů a na stresovou osu hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HHN) v součinnosti s neuropeptidem Y (NPY). V konečném vysvětlení lze uvažovat o propojení těchto dvou hypotéz, protože stres vyvolává analgezii i cestou aktivace opioidních mechanismů.

Bohus a kol. popisují dvoutýdenní léčbu pacientů s disociativní poruchou antagonistou opioidních receptorů naloxonem, který zmírnil disociativní symptomatiku. Autoři se domnívají, že nárůst aktivity opioidního systému může být jedním z faktorů, které přispívají k disociativním symptomům. Pacienti s predispozicí k disociaci se mohou přivést do stavu, při kterém se zvyšuje hladina endorfinů a mírní se bolest. Opioidní systém zřejmě tvoří spojovací můstek mezi narůstající bolestí a spontánní disociativní epizodou. Obdobnou situaci pozorujeme i u bulimických pacientek, u nichž byla prokázána zvýšená hladina beta endorfinu⁽³⁾, který by mohl souviset s jejich sníženou nocicepční citlivostí a zároveň se zvýšenou disociací⁽¹⁴⁾.

Jednou z možností, jak se přiblížit mechanismům disociace, je studium vztahu mezi extrémním stresem vyvolávajícím trauma a jeho důsledky, které mohou vést až ke vzniku posttraumatické stresové poruchy (PTSP). Přestože si mnoho lidí prožilo trauma, pouze u některých se vyvinula PTSP, nejspíš u těch, kteří mají zvýšenou vulnerabilitu ke stresu. Není dostatečně jasné, jaký je vztah mezi disociací a rizikem vzniku PTSP.

V posledním období se tento vztah mezi traumatem, symptomy disociace a vznikem PTSP přehodnocuje. Výsledky některých studií naznačují, že peritraumatické symptomy disociace, tj. symptomy pociťované během a krátkou dobu po expozici traumatické události, předsta-

vují významný rizikový faktor pro následný vznik a vývoj PTSP. Vhodnou modelovou skupinou pro testování vztahů mezi hraničním stresem a disociací se ukázala být vojenská jednotka speciálního nasazení 'Special Forces', jejíž členové byli vystaveni extrémní zátěži spojené s výcvikem na přežití – 42 % osob vykazovalo disociativní symptomatiku před stresem a až 96 % po akutním stresu⁽¹⁰⁾. Disociativní symptomy před stresem a po něm byly významně vyšší u těch, kteří uvedli, že se už v minulosti dostali do život ohrožujících situací. Tato práce přinesla důkaz, že disociativní symptomy v rámci adaptivních mechanismů jsou poměrně časté i u zdravých lidí prožívajících akutní velmi silný stres. Přítomnost disociativních symptomů souvisí s interpretací předchozí traumatické události a tedy s tím, jak se zkušenost s předchozím stresem promítá do současnosti. Obavy o vlastní život významně ovlivnily stupeň disociace, která byla méně častá u speciálních jednotek, jejíž členové jsou vůči stresu více odolní než u klasických vojsk. Přestože vojáci speciálních jednotek častěji vypovídali o předchozím traumatu, disociovali při stresu méně a naopak čím méně byli vystaveni stresu a ohrožení, tím silnější byla disociace. Nejvyšší skóre disociace souviselo s častějšími zážitky spojenými s obavou o život a to i při klidových měřeních.

Neurofyziologické nálezy poskytují určitou interpretaci těchto dat. Ukázaly, že speciální jednotky mají při silném stresu vyšší hladinu NPY. NPY má anxiolytické a antistresové účinky; vedle toho zlepšuje percepční a paměťové funkce a zvyšuje ostražitost při stresu. Naproti tomu opačné účinky má kortikoliberin (CRH – corticotropin relasing hormone), a proto je důležité znát jejich vzájemné vztahy. Oba se tvoří jak v paraventriculárních jádrech hypotalamu, tak i v neuronech centrálního jádra amygdaly, které je důležitou strukturou pro podmíněnou reakci strachu a stresovou odpověď. CRH má na rozdíl od NPY anxiogenní účinek. Změny v tvorbě a uvolňování jednoho nebo druhého neuromediátoru mohou ovlivňovat způsob, jakým bude organismus reagovat na stres. Při deficitu NPY narůstá úzkost a stres, při zvýšení jeho tvorby se reakce na stres oslabuje. V laboratorních podmínkách po aplikaci yohimbinu našli Rasmussen a kol. negativní korelaci mezi bazální hladinou NPY a nárůstem hladiny 3-metoxy-4-hydroxyfenylglykolu (MHPG) (yohimbin, alfa 2 noradrenergický antagonist, zvyšuje periferní a centrální aktivitu noradrenergického systému, zvyšuje hladinu MHPG – hlavního metabolitu noradrenalinu; u lidí s PTSP zhoršuje koncentraci, snižuje metabolismus v prefrontální kůře a může vyvolat panické symptomy)⁽¹⁶⁾. Z nálezů vyplývá, že u pacientů s PTSP se projevuje dysregulace a hyperreaktivita periferního sympatického systému, mozkového adrenergického systému nebo obojího⁽⁵⁾, která může být způsobena deficitem NPY.

Při hledání fyziologických korelátů disociace zjistili Morgan a kol., že při akutním nekontrolovaném stresu se významně zvyšuje plazmatická hladina kortizolu a katecholaminů. Akutní stres může vyvolat sympatickou a adrenomedulární aktivaci takového rozsahu, která je srovnatelná s reálně se vyskytujícím pocitem ohrožení života. Během

stresu hladina NPY pozitivně korelovala s kortizolem⁽¹¹⁾. Toto byla první naturalistická studie propojující neuroendokrinní odpovědi jak s psychologickými symptomy disociace, tak objektivně hodnocenými behaviorálními výkony. Z dat vyplynulo, že v oblasti amygdaly a periaqueduktální šedi (PAG), které jsou důležité při reakci na ohrožení, zřejmě existuje reciproká regulace mezi CRH a NPY. Aktivace CRH neuronů stimuluje aktivitu centrálního noradrenergického systému především v locus coeruleus a současně prostřednictvím kortizolu i aktivitu NPY neuronů. Četné animální studie ukázaly schopnost NPY inhibovat uvolňování noradrenalinu z periferních a centrálních noradrenergických neuronů, jako i inhibovat aktivitu neuronů locus coeruleus. Anxiolytický účinek NPY je zprostředkován receptory Y1 v centrálním jádře amygdaly a PAG. Se symptomy disociace významně korelovaly kortizol a NPY, tento vztah se však neprokázal u noradrenalinu ani adrenalinu. Důležitým nálezem bylo, že ačkoli během stresu procento volného kortizolu negativně korelovalo s disociací, po jeho skončení byla tato korelace pozitivní. Autoři nabízejí vysvětlení, že už na začátku stresu dosáhnou někteří jedinci prahu, při kterém dále nemohou regulovat stresovou odpověď adekvátním nárůstem NPY. S pokračujícím stresem a jeho kulminací nejsou schopni jej více tolerovat a ztrácejí kontakt s realitou. To následně oslabí aktivaci HHN osy a sníží sekreci kortizolu. Jedinci se zvýšenou kapacitou NPY naopak neprožívají tak výraznou disociaci ani při přetrvávajícím působení stresoru a zvýšené hladině kortizolu. Nabízí se však i alternativní vysvětlení, že ti, pro něž je stres netolerovatelný, zůstávají více aktivováni i po jeho skončení, a proto mají vyšší jak kortizol, tak i disociaci. Vysoké hladiny kortizolu negativně ovlivňují funkci hipokampu, který při stresu hraje důležitou inhibiční roli.

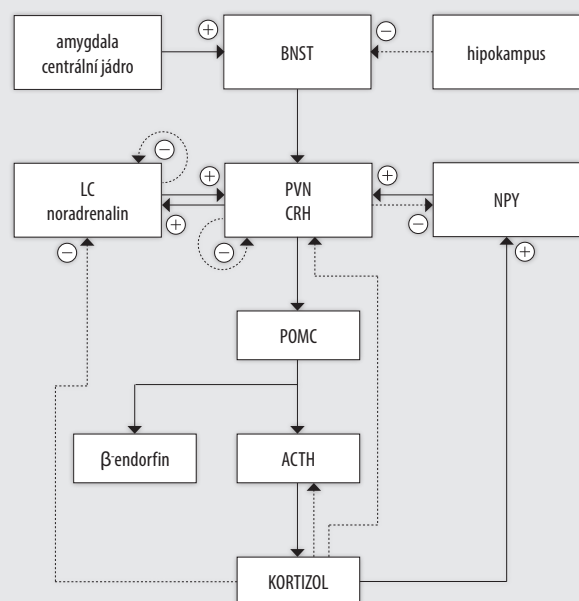
Na obrázku 1 je znázorněno schéma aktivace stresové osy se vzájemnými vztahy mezi nejdůležitějšími stresovými hormony.

Nijenhuis a kol. se pokoušeli vysvětlit disociativní symptomy podobností s chováním zvířat reagujících na ohrožení predátorem. U zvířat se pozoroval freezing, analgezie a odmítání potravy, tedy příznaky typické pro situaci bez prostředně ohrožující život⁽¹²⁾.

PAG

V souvislosti se stresem a reakcí na něj se nejčastěji zmiňuje aktivace osy hypotalamus-hypofýza-nadledviny (HHN) nebo aktivace sympatoadrenomedulárního systému (SAS). Poněkud stranou stojí periaqueduktální šed' (periaqueductal gray matter – PAG), tj. oblast buněk ohraničující mozkový akvadukt, která hraje speciální roli v koordinaci emočních stavů při stresu, ohrožení a bolesti. Animální výzkumy s použitím stimulačních technik a lézí provedených v této oblasti ukázaly její význam pro řízení obranných a sexuálních reakcí, vokalizací, regulaci autonomních funkcí a analgezie. Z hlediska funkčního zapojení není PAG jednotnou strukturou. Lze v ní rozlišit dvě funkčně rozdílné části. Stimulace prostřední třetiny laterální oblasti PAG vyvolává obrannou a úteko-

Obrázek 1. Schéma zapojení hlavních stresových mediátorových okruhů, porušení jejich rovnováhy může přispět ke vzniku disociace.



Mezi paraventriculárním jádrem hypothalamu (PVN) uvolňujícím CRH a noradrenergickým locus coeruleus (LC) existuje vzájemná pozitivní zpětná vazba, CRH stimuluje výdej noradrenalinu a noradrenalin podněcuje uvolňování CRH, oba však zároveň tlumí svou vlastní produkci. V adenohypofýze CRH stimuluje tvorbu proopiomelanokortinu (POMC), jenž je společným prekurzorem β -endorfinu a adrenokortikotropního hormonu (ACTH), který v kůře nadledvin řídí sekreci kortizolu. Mezi neurony CRH a NPY existuje reciproký vztah, kromě toho je uvolňování NPY stimulováno kortizolem. Na noradrenergických a CRH neuronech plní kortizol funkci negativní zpětné vazby. Za vyšší řídící centrum sympatoadrenálního systému je považována amygdala, kdežto HMH osa je převážně ovlivňována hipokampem. Řízení uvolňování CRH je pod přímým vlivem amygdaly, jejíž centrální jádro je spojeno s PVN hypothalamu přes bed nucleus stria terminalis (BNST), které slouží jako relé. Amygdala i PVN dostávají většinu adrenergní inervace z katecholaminergních jader prodloužené míchy (nezakresleno). Propojení hipokampu s PVN jde opět přes BNST. Hipokampus inhibuje stresovou odpověď, jeho stimulace snižuje hladinu CRH v hypofyzární portální krvi a plazmatickou hladinu kortikosteroidů. Na schématu jsou excitáční vlivy označeny plnou čarou, inhibiční čárkovaně.

vou reakci· kdežto stimulace kaudální třetiny vyvolává reakci útočnou. Excitace kaudální ventrolaterální části PAG vyvolává reakce podobné přirozeným reakcím vyskytujícím se v situacích vážného ohrožení· např. při sociálním útoku. Utlumí se jakákoli spontánní aktivita· nastane freezing 'hyporeaktivita' a zvíře nereaguje na žádné podněty z vnějšího prostředí. Rovněž vegetativní projevy jsou rozdílné· stimulace ventrolaterální PAG vyvolává hypotenzi a bradykardii· zatímco reakce vyvolané z laterálního oddílu PAG jsou doprovázeny hypertenzí a tachykardií ⁽¹⁾. Z hlediska zpracování bolesti při stresu je důležité· že PAG je významnou strukturou systému antinocicepce· kde excitace laterální a ventrolaterální části PAG jsou spojovány s rozdílnými typy analgie. Stimulace laterální PAG vyvolává vedle obranného chování· tachykardie a hypertenze také neopioidní typ analgie.

kdežto ventrolaterální PAG související s hyporeaktivitou bradykardií a hypotenzí se podílí na vzniku opioidní analgezie.

Laterální PAG dostává somatotopicky organizované vstupy z míchy a trigeminálních jader, zatímco aferenty z nucleus tractus solitarius (NTS) konvergují do ventrolaterální části PAG bez zjevné topografické organizace. Laterální a ventrolaterální kolumny PAG mají rozdílný vzorec somatické a viscerální aferentace; kožní bolestivá stimulace nebo stimulace baroreceptorů převážně aktivuje laterální a dorzolaterální kolumny PAG, zatímco hluboká somatická a bolestivá viscerální stimulace stejně jako aktivace chemoreceptorů aktivuje neurony ventrolaterální oblasti. Aferenty z PAG zasahují do presorických a depresorických oblastí rostrální ventrolaterální prodloužené míchy a do skupiny respiračních neuronů. Další projekce končí v rapheálních jádrech, hypothalamu a talamu.

Oproti původní představě, že PAG je příliš vzdálena od přímých korových a tedy kognitivních vlivů, aktuální studie ukázaly existenci četných projekcí, především z mediálních a laterálních limbických korových oblastí, které mají blízky vztah k emocím, autonomním regulacím a antinocipci. Další aferentace přichází z centrálního jádra amygdaly a preoptické oblasti hypotalamu. Závěrem lze říct, že laterální a ventrolaterální kolumny PAG koordinují zcela rozdílné typy strategií, jak zvládat emoční situace. Zatímco laterální PAG zajišťuje strategii, která může být klasifikována jako reaktivní, konfrontační, útočná a bojovná, a tedy vhodnější v situacích ohrožení nebo stresu, před kterým lze uniknout, ventrolaterální kolumny PAG zprostředkují pasivní strategii, spojenou s klidem, hyporeaktivitou, hypotenzí, tj. aktivují takový vzorec chování, který je adaptivní pro zvládání stresu, před kterým není úniku anebo při velmi silné bolesti. PAG můžeme považovat za určitou křížovátku mnohačetných neuronálních okruhů, které rychle koordinují somatické, autonomní a antinocipční nastavení, které je důležité pro přežití jedince.

Závěr

Pochopit mechanismy disociativních fenoménů znamená integrovat poznatky mnoha neurovědních oborů, které studují funkce organismu v extrémních podmínkách. Některé příčiny disociace lze hledat v poruše rovnováhy neuromediátorů a hormonů stresové osy, především kortizolu a neuropeptidu Y. Významným zjištěním je, že míra disociace se během stresu může měnit a její vztah ke stresovým hormonům při rozvoji stresové dynamiky může později vést k rozdílným klinickým projevům. Na rozdíl od relativně dobře prostudovaných mechanismů stresu je o neurobiologii disociace k dispozici méně informací. Možnou příčinou je, že prozatím nemáme adekvátní animální model, který by umožnil studovat jednotlivé aspekty disociace podrobněji.

Podpořeno grantem IGA NF/6137, VZ J13/98:111200005
a MSM 11110001.

Literatura

1. Bandler R, Keay KA. Periaqueductal gray matter, midbrain. In: Adelman G, Smith BH. (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience. 1999: CD-ROM v 1.1.
2. Bohus M, Limberger M, Ebner U, Glocker FX, Schwarz B, Wernz M, Lieb K. Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry Res* 2000; 95: 251–260.
3. Brambilla F, Brunetta M, Draisci A, Peirone A, Perna G, Sacerdote P, Manfredi B, Panerai AE. T-lymphocyte cholecystokinin-8 and beta-endorphin concentrations in eating disorders: II. Bulimia nervosa. *Psychiatry Res* 1995; 59: 51–56.
4. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Pain-determined dissociation episodes. *Pain Medicine* 2001; 2: 216–224.
5. Friedman MJ. What might the psychobiology of posttraumatic stress disorder teach us about future approaches to pharmacotherapy? *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 44–51.
6. Gandevia SC, Phegan CML. Perceptual distortions of the human body image produced by local anaesthesia, pain and cutaneous stimulation. *J Physiol* 1999; 514: 609–616.
7. Hugdahl K, Rosén G, Ersland L, Lundervold A, Smievoll AI, Barndon R, Thomsen T. Common pathways in mental imagery and pain perception: An fMRI study of a subject with an amputated arm. *Scand J Psychol* 2001; 42: 269–275.
8. Kilbreath SL, Refshauge K, Gandevia SC. Differential control of the digits of the human hand: evidence from digital anaesthesia and weight matching. *Exp Brain Res* 1997; 117: 507–511.
9. Lautenbacher S, Pauls A-M, Strian F, Pirke K-M, Krieg J-C. Pain sensitivity in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Biol Psychiat* 1991; 29: 1073–1078.
10. Morgan CA, Hazlett G, Wang S, Richardson EG, Schnurr P, Southwick SM. Symptoms of dissociation in humans experiencing acute, uncontrollable stress: a prospective investigation. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1239–1247.
11. Morgan CA, Wang S, Rasmusson A, Hazlett G, Anderson G, Charney DS. Relationship among plasma cortisol, catecholamines, neuropeptide Y, and human performance during exposure to uncontrollable stress. *Psychosom Med* 2001; 63: 412–422.
12. Nijenhuis ER, Spinhoven P, Vanderlinden J, van Dyck R, van der Hart O. Somatoform dissociative symptoms as related to animal defensive reactions to predatory imminence and injury. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 63–73.
13. Orbach I, Stein D, Shani-Sela M, Har-Even D. Body attitudes and body experiences in suicidal adolescents. *Suicide and Life-Threatening Behavior* 2001; 31: 237–249.
14. Papežová H, Yamamotová A, Vurmová I. Stres, disociace a poruchy příjmu potravy. In: Houdek L. (ed.) *Psychiatrie v medicíně a medicína v psychiatrii*. Galén 2002: 166–168.
15. Paul T, Schroeter K, Dahme B, Nutting DO. Self-injurious behavior in women with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 408–411.
16. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA, Bremner JD, Charney DS, Southwick. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biol Psychiatry* 2000; 46: 526–539.
17. Russ MJ, Campbell SS, Kakuma T, Harrison K, Zanine E. EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Res* 1999; 89: 201–214.
18. Sachsse U, von der Heyde S, Huether G. Stress regulation and self-mutilation. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 4.
19. Schwoebel J, Friedman R, Duda N, Coslett HB. Pain and the body schema. Evidence for peripheral effects on mental representations of movement. *Brain* 2001; 124: 2098–2104.
20. Yamamotová A, Papežová H. Vnímání bolesti u poruch příjmu potravy. *Bolest* 1999; 3: 114–117.