



# MOZEK: TAJEMNÝ H. M. a jeho odkaz

**Moderní neurovědy zatím nedokážou zodpovědět „velké“ otázky – třeba jak přesně vznikají myšlenky nebo emoce. Každým dnem se ale o nejsložitějším lidském orgánu objevují nové vědecké studie a většina míří nejen k pochopení dílčích procesů v mozku, ale i k budoucí léčbě jeho nemocí či poruch.**

**K**dyž se v roce 1926 narodil, nikdo nemohl tušit, že tenhle obyčejný kluk z Connecticutu v USA výrazně posune světový výzkum v oblasti neurověd. Řeč není o věhlasném vizionáři, vědci či lékaři, nýbrž o muži, který byl až do své smrti v roce 2008 známý světu jen jako „H. M.“. Jeho pravé jméno – Henry Molaison – tajili sami vědci, aby jej chránili. Šlo totiž o pacienta.

Jeho prokletím byl mozek, kvůli němu se stal živoucím pokusným králikem. A zatímco se říká, že každý si prožije svých pět minut slávy, H. M. byl nejslavnějším pacientem neurovědních disciplín celých 55 let. Henryho tragický osud ale postrčil medicínu kupředu. Jeho příběh dobře ilustruje, jaký pokrok za několik desetiletí věda udělala a co vše už o fungování lidského mozku víme (a také nevíme). Ale pojďme na začátek... ▶



## EPIZODA PRVNÍ:

# BOLEST

Sedmiletý Henry se coudal po Colt Parku v Hartfordu. Chtěl si zkrátit cestu domů, a tak se rozhodl přejít silnicí. Sice neměl na nose své brýle, takže špatně viděl, nicméně slyšel dobře a rozhodně žádné auto nebylo v doslechu. Z prudkého kopce se však k jeho smůle řítily cyklista a dítě zpozoroval, až když už bylo pozdě. Henry přistál hlavou na vozovce. Později se ukázalo, že pravděpodobně tato událost stála na počátku příběhu, který měl bez nadsázky světový dopad.

Co se ale děje v lidském těle, když do něj narazí cyklista? První, co člověk ucítí, je samozřejmě bolest. Fenomén, který vědci zkoumají dlouhá léta, a přesto mnohým jeho aspektům nemohou přijít úplně na kloub. Mimo jiné proto, že se nedá objektivně měřit.

„Bolest je subjektivní vjem, který se odehrává zejména v kortikálních strukturách mozku a ve většině případů je důležitým mechanismem sloužícím k ochraně organismu,“ vysvětluje Jiří Paleček z Fyziologického ústavu AV ČR, předseda České společnosti pro neurovědy. U akutní události, jako je třeba srážka s cyklistou, se celý proces signalizace vedoucí k bolesti nazývá nocicepce. Podnět o poškození tkáně (kůže, sval atd.) zaznamenají receptory na nervových zakončeních a vzniklý signál se pak šíří nervovými (tzv. nociceptivními) vlákny do míchy (uložené v páteři), kde dojde k jeho prvnímu ovlivnění, synaptickému přenosu a odkud se následně šíří nervovými drahami do mozku. Teprve v něm se podnět zpracuje a člověk jej vnímá jako bolest.

Na zpracování a vyhodnocení takové informace v mozku se podílí řada jeho center včetně mozkové kůry. Pomocí funkční magnetické rezonance vědci objasnili, že při zpracování bolestivých podnětů hrají roli různá místa mozku, která vyhodnocují, odkud podnět přišel

a jak byl intenzivní. Emoční oblast spouští další vjem (úzkost, strach, deprese), jiná část zase moduluje vnímání bolesti a rozhoduje o reakci na ni...

„**Mechanismy bolesti můžeme studovat v laboratoři na buněčných kulturách nebo potkanech, ale přenositelnost výsledků není snadná, protože vnímání bolesti je záležitostí především mozkové kůry.**“

Jiří Paleček

Existují však i jednodušší ochranné mechanismy. Například na poškození podnět reaguje tělo reflexem. Když se člověk spálí o horký hrnec, ucukne. „Tento reflex mohou mít například i lidé s poškozením míchy, přestože nic necítí,“ říká Jiří Paleček. Stejně tak nižší organismy, které nemají vyvinuté složité struktury mozku, bolest necítí. V jejich případě je obrana proti poškozujícímu podnětu jen reflexní odpovědí ve snaze přežít. Jednoduše řečeno: nic je neboli.

Naopak většina lidí asi zakusila bolest vyvolanou něčím, co bolestivě být nemá. Říznete se do prstu, druhý den (kdy už akutní bolest odezněla) se ho jen lehce dotknete a poraněné místo opět zabolí. Nebolestivý podnět – pouhý dotyk – vyvolá bolest! Přitom informace, kterou nervová vlákna vedou do mozku, je správná: došlo jen k dotyku, nikoli „útok na prst“. Něco se ale změnilo. Proč člověk někdy cítí větší bolest, jindy menší? Proč někdy vyhodnotí, co bolet nemá, jako bolestivé a jindy naopak bolest potlačí a zvládne ji?

## KDE SE ROZHODUJE

To, co vnímáme jako bolest, neurčuje vždy děj na povrchu těla. Rozhoduje centrální nervová soustava. Vědci už zjistili, že přitom klíčovou úlohu hraje také mícha. Přesněji řečeno první synaptické spojení mezi nervovými vlákny z periferie těla a jejich napojením na neurony v míše. Právě na tomto místě se může signál změnit, zesílit a mozek jej pak vyhodnotí jako podstatně bolestivější na rozdíl od informace, kterou nervová vlákna nesla původně.

Problém nastává zejména při chronické bolesti nebo u tzv. neuropatické



MUDr. JIŘÍ PALEČEK, csc.

Fyziologický ústav AV ČR

Je vedoucím oddělení výzkumu bolesti Fyziologického ústavu AV ČR. Věnuje se především výzkumu modulace bolesti na míšní úrovni. Cílem je objasnění mechanismů a možnost zlepšení léčby patologických bolestivých stavů, jako jsou hyperalgesie, allodynie, bolesti při neuropatických stavech a nádorových onemocněních. Je také předsedou České společnosti pro neurovědy.

podněty, jako jsou třeba pálivé papírky (zažíváme pocit pálení, i když teplota těla zůstává fyzikálně stejná). „Jenže se ukázalo, že když lidem látku blokující tyto receptory podáme, uleví se jim sice od bolesti, ale zhorší se jejich citlivost pro vnímání horka – to není praktické, mohli by se snadno opařit či popálit,“ uvádí Jiří Paleček, proč ani tato cesta zatím nevedla k úspěchu.

V každém případě je to především mozek, který rozhoduje o bolesti. Fakt, že významný vliv na naše zdraví má nervová soustava, známe i z léčebného účinku neaktivních látek, tzv. placebo. Právě placebo efekt je totiž u bolesti poměrně hodně účinný.

Pokud se intenzivně soustředíte na něco jiného, tělo bolest výrazně potlačí. Když se třeba při sportu škrábnete, ani to nemusíte postřehnout. Teprve když skončíte, všimnete si, že vás něco bolí či pálí. A dost možná ani nebudete vědět, jak jste k tomu přišli.

Tato reakce je historicky zakódovaná v genech – ve chvíli ohrožení musel člověk bojovat, nebo utéct, v každém případě ale vyvinul velkou fyzickou aktivitu. Když organismus řeší boj o přežití, není praktické se zabývat každým malým šrámem. Šlo by tohoto fenoménu využít k léčbě bolesti? Jak vlastně funguje?

Aktivuje se takzvaný endogenní opioidní systém – tělo samo vyprodukuje látky účinné proti bolesti, například endorfiny, které aktivují opioidní receptory. Částečně na tomto principu funguje i placebo efekt – vědci kupříkladu potvrdili, že když podají pacientům látky ▶

kých stavů. Chronickou bolest zažívají třeba pacienti s diabetem. U nich jde o zcela jiný typ signálu – nikoli o bolest navozenou poškozením tkáně, ale vyvolanou poškozením samotných periferních nervů nebo centrálního nervového systému. Léčba neuropatické bolesti je mnohem obtížnější. „Nezabírají na ni běžná analgetika – a to proto, že mechanismy vedoucí k bolestivému vjemu jsou odlišné,“ říká Jiří Paleček. U chronických stavů, kdy bolest přetrvává měsíce či roky, dochází ke změnám v míše a také v mozku – v thalamu nebo prefrontálním kortexu. Co s tím?

## BEZ BOLESTI

V literatuře či filmech se někdy vyskytují postavy, které necítí bolest vůbec. Třeba v bondovce *Jeden svět nestačí* či v sérii Stiega Larssona *Milénium*. Takové poruchy opravdu existují – jde zpravidla o vrozenou vadu. (Stejně tak existují i poruchy, v jejichž důsledku je člověk k bolesti naopak extrémně vnímavý.) Proč lidé s vrozenou anomálií necítí žádnou bolest, zjišťovaly rozsáhlé studie. Mohly by takové poznatky vést k léčbě pacientů s chronickými bolestmi?

„Ukázalo se, že tito lidé mají změny v sodíkových kanálech Nav1.7, které se v nervové soustavě podílejí na přenosu nervových vzruchů,“ vysvětluje Jiří Paleček. Vyvinuly se dokonce látky, které tyto receptory blokují, ale v klinických studiích bohužel neobstály. Jako mnoho dalších – za posledních 30 let se de facto žádné nové analgetikum na trhu neobjevilo.

Nezafungovalo ani farmakologické blokování kapsaicinových receptorů TRPV1 – ty reagují na teplo a chemické

## OPIOIDY A ZÁVISLOST

Opioidy jsou nejúčinnějšími analgetiky, bohužel tlumí nejen odezvu na bolest, ale celý organismus. A co hůře, jsou návykové. Masivní nárůst předepisování těchto léčiv v USA na přelomu 20. a 21. století vedl k nárůstu závislých na těchto léčivách (např. OxyContin). Příležitosti se chopily i drogové kartely, které vyrábějí syntetické opioidní látky (především fentanyl, ale patří sem i heroin či morfin). Na předávkování opioidy tak v současnosti v USA umírá denně asi 130 lidí.

Často se udává, že práh bolesti mají vyšší muži než ženy. Na druhou stranu ženy snášejí lépe bolest chronickou. Zdá se, že pohlavní hormony ovlivňují nejen vývoj mozku, ale i vnímání bolesti. Záleží i na tom, s jakým prožitkem se událost pojí, zda s negativním (např. terminální stadium nemoci) nebo pozitivním (např. porod).



Funkci neuronů a synaptického přenosu je možné studovat na buněčných kulturách a mozkových řezech za pomoci elektrofyziologických a optických metod.

blokuující tyto receptory, efekt placebo se sníží.

Opioidy jsou velmi silná analgetika a bohužel také velmi návyková. Jedna studie zjišťovala, jak účinné léky proti bolesti ve skutečnosti jsou, následujícím testem. Hospitalizovaní pacienti měli subjektivně ohodnotit, jak silnou prožívají bolest. Sestra jim poté zavedla infuzi a po chvíli se zeptala, zda se bolest snížila. Ukázalo se, že u prakticky všech takto zkoumaných analgetik hrál ve snížení bolesti daleko větší roli lékař než lék. Když přišel lék (do infuze) aplikovat lékař osobně, většině lidí se od bolesti ulevilo (přestože třeba dostali jen placebo). Pokud lék aplikovala sestra, výsledky byly horší. Pokud naopak vůbec nikdo pacientům neřekl, že dostávají lék na bolest, většina léčiv nebyla o mnoho účinnější než placebo! Jedinou výjimku tvořily opioidy – ty zabraly i bez

lékaře a „hlava“ rozhodovala o bolesti minimálně.

Je ale třeba rozlišovat mezi různými typy bolesti. Akutní bolesti jsou důležitým signálem o poškození chránící organismus. Většinou samy odezní a máme na ně docela efektivní léčiva. Horší je to s chronickou bolestí, v extrémních případech totiž dokáže pacienta v podstatě vyřadit z normálního života. Přitom jí trpí až třetina Čechů. A právě studiem mechanismů těchto stavů se zabývají ve Fyziologickém ústavu AV ČR. Mimo jiné i neuropatickými bolestivými stavy po chemoterapii. Bývají velmi silné a často pacienti přeruší (nebo nenastoupí další) léčbu právě kvůli nesnesitelné bolesti.

Ukazuje se, že podstatnou úlohu pro rozvoj chronické bolesti hraje hned první napojení periferních nervových vláken v míše. Dochází tam k tzv. modulaci

nociceptivní signalizace, zjednodušeně řečeno k úpravě signálu, který přichází z nervů do míchy. Právě na tohle místo zaměřili vědci svou pozornost. „Zjistili jsme, že důležité jsou mimo jiné takzvané kapsaicinové TRPV1 presynaptické receptory. Zkoumáme také vliv zánětlivých změn v míše a interakce mezi nervovými a gliovými buňkami,“ říká Jiří Paleček.

Dlouho se myslelo, že gliové buňky plní jen jakousi podpůrnou roli nervového systému. Zdá se ale, že u patologických bolestivých stavů se tyto buňky aktivují a začnou vylučovat celou řadu látek, které ovlivňují synaptický přenos. Signál z nervových vláken pak mícha patologicky zesílí a mozek jej vyhodnotí jako bolest. Jestli budoucí výsledky výzkumu nabídnou klíč k nalezení nového analgetika, ale ukáže až čas.

## HENRY MOLAISON – PACIENT H. M.

Životní osudy lidí jsou někdy zvláště propletené. Operace, při které William Scoville odoperoval Henrymu (foto) část mozku, byla de facto hodně podobná tehdy populární lobotomii. Pomocí dvou kovových „brček“ vsunutých přední částí lebky do mozku lékař jeho část „odsál“. Nemohl přitom vůbec vědět, zda „řeže“ do oblasti, která způsobuje epileptické záchvaty; ložisko nebylo možné identifikovat. William Scoville byl prominentní lékař a druhý největší propagátor (a realizátor) lobotomií hned po nechvalně známém Walteru Freemanovi. Po nepovedené operaci s pacientem H. M. pracovala výzkumnice Suzanne Corkinová, která ho chránila nejen před veřejností, ale (údajně) také před některými dalšími vědci, a tak trochu si na něj „udělala monopol“. Alespoň tak to popisuje ve své knize *Patient H.M.: A Story of Memory, Madness, and Family Secrets* novinář a spisovatel Luke Dittrich. Suzanne Corkinovou nešetřil, přestože byla kamarádkou jeho matky. A nešetřil ani Williama Scovilleho, který osudnou operaci provedl – přestože to byl jeho vlastní dědeček.

