

ZNANOST

Najprej bi rad poudaril, da se bom potrudil in napisal najpomembnejše ugotovitve in zaključke znanosti na področju funkcionalnih in bolečinskih sindromov v notranjih organih. Zelo si želim, da bi bilo zajeto kar največ pomembnih podatkov, vendar se istočasno zavedam, da je to zelo težko izvedljivo. Namreč strniti in napisati toliko zelo pomembnih stvari (na trdem disku imam cca 100.000 strani specialistične medicinske literature na to temo), zahteva dolgoročno dopolnjevanje in prilagajanje. Hkrati pa bi bilo verjetno tudi povsem nesmiselno, saj bi večino bralcev že pogled na tako obsežen članek odvrnil od branja. Dejstvo je, da je etiologija (vzrok) kroničnih bolečinskih in funkcionalnih sindromov prsnega koša, trebuha in pelvisa multifaktorialna (več različnih dejavnikov), najbolj pa se bom osredotočal na mehanizme visceralne hipersenzitivnosti (povečana občutljivost v notranjih organih). Povečana občutljivost v notranjih organih je brez dvoma najpomembnejši patofiziološki dejavnik (proizvaja simptomatiko) pri kroničnih bolečinskih in funkcionalnih sindromih.

Hvala za razumevanje.

Kronični pelvični bolečinski sindrom

Vzrokov za kronične pelvične bolečine je lahko veliko. Ko pri kroničnem bolniku izključimo očitne in najpogostejše organske vzroke, je seveda treba pozornost preusmeriti na t. i. funkcionalne vzroke, med katere spada tudi hipersenzibiliteta. Zato je treba na vsak način z različnimi pristopi ugotoviti, iz katerega dela telesa (črevesje, medenično dno vključno z njegovo inervacijo – pudendalni živec, mehur, prostata, maternica, mišično-skeletni sistem...) prihaja primarna hipersenzibiliteta, in jo poizkusiti odpraviti. Zelo pomemben dejavnik pri vsaki kronični bolečini je centralni živčni sistem vključno s psiho. Remodelacija centralnega živčnega sistema tudi lahko vzdržuje in tudi razširi kronične bolečine. Ta hiperekscitabilnost in hipersenzibiliteta centralnih nevronov (dorsal horn and supraspinal circuitry) je največkrat povzročena s prevelikim bombardiranjem le-teh s strani periferije.

Ker je, kot sem že dejal, vse te sindrome nemogoče znanstveno opisati v normalnem obsegu, sem se odločil, da bom izbral kronični prostatitis in interstitijski cistitis/sindrom bolečega mehurja (kronični pelvični bolečinski sindrom) in ju natančno razložil, na koncu pa opisal še primer viscerovisceralne hiperalgezije in njene mehanizme, saj ima veliko bolnikov bolečinske simptome v več kot enem notranjem organu. Osredotočal se bom na mehanizme, ki so zelo pomembni pri teh sindromih in pravzaprav brez izjeme vključujejo živčni sistem, njegovo remodelacijo in njegove vplive tako na imunski, vaskularni, mišični (tako gladke kot skeletne mišice) kot še kateri sistem. Seveda tudi ti sistemi vplivajo drug na drugega in tako tudi na živčni sistem. Zelo preprost primer pri bolečini kroničnega prostatitisa je na primer degranulacija mastocitov, ki jo povzroči substanca P

(to je neuropeptid, ki je proizveden v spinalnem gangliju, kjer so živčne celice senzornih nevronov, in se sprošča prek nociceptivnih dendritov v periferna tkiva). Degranulirani mastociti sproščajo histamin in serotonin (algogene substance), ki ponovno stimulirata nociceptorje in tako povzročata začarani krog bolečine (preprost primer, ki se dogaja na periferni ravni).

Strokovno literaturo, s katero podkrepim razlaganje, navajam na koncu.

Kronični prostatitis (kronični pelvični bolečinski sindrom)

Kronični prostatitis je bolezen, katere ime sugerira vnetje in/ali infekcijo prostate kot vzrok kroničnih težav. Zato so znanstveniki seveda obsežno raziskovali v smer infekcijske etiologije kroničnega prostatitisa, vendar danes v medicinskih krogih (med eksperti za kronični prostatitis) prevladuje mnenje, da kakršnakoli infekcija ni vzrok težav pri 95 % bolnikov. Obstaja veliko možnih teorij o etiologiji kroničnega prostatitisa, najpogosteje pa so se kot vzrok predpostavljale bakterije. Pogosto so predvidevali tudi avtoimuno etiologijo in pomankljivosti v glikozaminoglikanski plasti, ki je sestavljena predvsem iz hialurona in heparina, somatsko etiologijo v smislu hiperpatičnih (hipersenzitivnih, hiperspastičnih, hiperrefleksivnih) somatskih mišic medeničnega dna in še veliko drugih etiologij.

Vendar pa se zdi, da smo počasi resnično začeli dojemati in razumeti, da je ne glede na etiologijo najpomembnejši patofiziološki dejavnik remodelacija in predvsem prevelika izražena senzornega bolečinskega živčnega sistema, kjer nastane povečana občutljivost elementov živčnega sistema na vseh ravneh (nociceptorji, splanhični živci, prevertebralni gangliji, spinalni gangliji – DRG, posteriorni spinalni nevroni in tudi supraspinalno). Novejša dognanja nevroznanosti predvsem na področjih nevrofiziologije in nevrobiologije bolečine so nas pripeljala do širšega dojetja kroničnega prostatitisa, pri čemer poudarek ni več na prostati, ampak na živčnem sistemu. Prostata pa je videna kot terminalni organ, kjer se spremembe in bolečine kažejo zaradi nevropatologije. Ko začnemo dojemati ta model, nam hitro postane jasno, zakaj imajo bolniki s kroničnim prostatitisom/ kroničnim pelvičnim bolečinskim sindromom nemalokrat še kup pridruženih težav, kot so bolečine v križu, v medeničnem dnu, najrazličnejše težave z defekacijo in descendnim kolonom, povečane bolečine pri intersticijskem cistitisu med menstruacijo (vpliv hormonov na transmisijo bolečine), bolečine v dimljah ipd. Ne smemo se torej čuditi dejstvu, da se za kronični prostatitis zadnje čase uporablja tudi dignoza kronični pelvični bolečinski sindrom (KPBS), čeprav se osebno strinjam z eksperti, ki uporabljajo termin pelvična nevropatična hipersenzitivnost, saj po mojem mnenju še bolje opiše stanje. Ta model razlaga, kako pri kroničnem prostatitisu pride do periferne in centralne senzitivacije in da so to najpomembnejši patofiziološki dejavniki, ki kronificirajo, vzdržujejo in razširijo kronično simptomatiko. To je razlog, da biomedicinski model

zdravljenja, ki se osredotoča na organ, iz katerega naj bi prihajala simptomatika, v našem primeru prostata pri kroničnem prostatitisu ali mehur pri intersticijskem cistitisu, nima uspeha in je bil neuspešen pri veliki večini kroničnih bolnikov. Ta model se je uporabljal pravzaprav vse prejšnje stoletje in žal bo verjetno minilo še kar nekaj časa, preden bo bazična znanost, ki sem jo več kot dekada tako vneto in vztrajno študiral zaradi lastne hude simptomatike, dosegla širšo klinično stroko, kljub temu da se največji eksperti tega sveta, s katerimi sem sodeloval in še vedno sodelujem, popolnoma zavedajo tega in to tudi že implementirajo pri zdravljenju bolnikov. Eden takih ekspertov je zagotovo profesor Jerome M. Weiss iz San Francisca v Kaliforniji, s katerim sem ogromno sodeloval in bil ne nazadnje pri njem tudi zdravljen. Torej multidisciplinarni pristop (biopsihosocialni model), ki zajame tudi zelo zelo pomembno patologijo živčnega sistema (bolečina kot bolezen), patologijo vseh "driverjev" senzitivacijskega procesa, kot so npr. hiperpatične mišice medeničnega dna – somatski driverji, patologijo imunskega sistema, kot je npr. degranulacija mastocitov, emocionalni faktorji..., pa je najverjetneje edini, ki ima možnost pozitivno modulirati in izboljšati patologijo in tako tudi sindrom kroničnega prostatitisa/intersticijskega cistitisa (KPBS).

Vsa viscera je dvojno oživčena in tako je tudi prostata. Oživčena je s strani parasimpatičnega (pelvični splanhični živci) in simpatičnega (torakolumbalni splanhični živci) motornega živčevja (eferentnega). Po istih poteh potujejo tudi senzorični živci (aferentni), zato se imenujejo splanhični. Pri kroničnem prostatitisu je torej aktiviran predvsem sakralni del hrbtenjače prek pelvičnih splanhičnih živcev, vendar tudi torakolumbalni del prek hipogastričnih, sakralnih splanhičnih živcev in lumbalnih splanhičnih živcev. Razlika je predvsem v modaliteti stimulacije. Kadar pride do senzitivacije in hiperekscitabilnosti v nociceptorjih prostate, na nivoju pelvičnega pleksusa ali na nivoju spinalnih ganglijev (DRG), govorimo o periferni senzitivaciji. Klinično pa pride tudi do senzitivacije spinalnih dorzalnih nevronov in različnih ascendnih spinalnih poti (spinalni trakt ...) kot tudi do supraspinalnih centrov za bolečino, kot je anteriorni cingularni korteks, in to imenujemo centralna senzitivacija. Večkrat sem osebno govoril s profesorjem Cliffordom Woolfom (nevroznanstvenik – odkritelj fenomena centralne senzitivacije) z univerze Harvard v Bostonu (ZDA) o pomembnosti in impresivnosti centralne nevroplastičnosti pri kroničnih visceralnih bolečinskih sindromih. Zelo zanimivo je bilo diskutirati z njim, ko mi je razlagal, kako so nevroznanstveniki samo pred kakšnimi 20 leti dojemali centralni živčni sistem kot popolnoma neplastičen organ, ko govorimo o bolečini. Profesor Woolf je bil tisti, ki je prvič pokazal, kako centralni nevroni zaradi prevelikega perifernega škodljivega vložka spremenijo odzivnost, lahko tudi trajno, torej kako zelo so možgani plastični (nevroplastičnost) in kako zelo je ta nevroplastičnost pomembna, ko govorimo o kroničnem bolečinskem sindromu.

Periferna senzitivacija visceralnega bolečinskega sindroma

Periferna senzitivacija pomeni preveliko občutljivost živčnega sistema, kot so npr. nociceptorji. Periferna senzitivacija je eden izmed patofizioloških dejavnikov kronične bolečinske simptomatike. Vzrok za njen nastanek je lahko neki periferni "insult", kot so npr. infekcija, ishemija, poškodba itd., ki povzroči tkivno poškodbo, od koder se sproščajo določeni mediatorji, ki senzitivirajo nociceptorje in seveda s tem celotno nevro os. Problem je v tem, da ti mediatorji (algogene substance), ki se sproščajo iz različnih sistemov, kot so vaskularni (endotelial derived factors), imunski, mišični, živčni..., lahko pripeljejo do prevelike izraženosti določenih receptorjev na nociceptorjih, kot so npr. nevrokininski receptorji NK1, ki vežejo substanco P, in zato je sedaj nociceptor bolj občutljiv celo za fiziološke dražljaje. Gre za to, da se bolečina sedaj vzdržuje sama po sebi (bolečina kot bolezen) zaradi preobčutljivosti nociceptorjev, ki še dodatno stimulirajo spinalne ganglije (DRG – cell bodies of sensory neurons), kjer se med drugim sintetizirajo neuropeptidi, kot sta substanca P in peptid, podoben genu za kalcitonin (CGRP), ki se potem prek nociceptivnih dendritov sproščajo v okoljna tkiva, kjer dodatno povzročajo vnetje (nevrogeno vnetje) prek npr. vasodilacije in ekstravazacije plazemskih proteinov in stimulacije imunskih celic, saj imajo tudi endotelijske celice v žilju npr. receptorje NKA (receptor za nevrokinin A – "bolečinski neuropeptid") ali pa npr. mastociti receptorje NK1. V tem procesu se sprošča veliko proinflammatoryh substanc (proinflammatory soup – neuropeptidi, citokini ...), ki imajo različne učinke na senzitivacijo nociceptorjev in celotne nevro osi in začarani krog bolečine.

Centralna senzitivacija visceralnega bolečinskega sindroma

Centralna senzitivacija pomeni preveliko občutljivost centralnih posteriornih nevronov (dorsal horn neurons) in supraspinalnih nevronov za določene stimulanse. Ta fenomen največkrat nastane po kronični škodljivi stimulaciji s strani perifernega senzornega C-nitja. Občutljivost posteriornih nevronov med škodljivo periferno aferentno stimulacijo je odvisna od več dejavnikov, kot so lokalni ekscitatorni in inhibitorni mehanizmi (aktivacija NMDA, sproščanje GABA) in od descendnih vplivov. Na nivoju posteriornih nevronov v hrbtenjači se začne povečano izločanje določenih mediatorjev, kot je glutamat (glavni ekscitatorni nevrotransmiter v centralnem živčnem sistemu), ali pa tudi povečana izraženost receptorjev NMDA in AMPA, ki so receptorji za glutamat. Pri kronični bolečini se poruši razmerje med ekscitatornimi in inhibitornimi lokalnimi in descendnimi mehanizmi v smer prevelike občutljivosti, v najslabšem primeru pride na lokalnem spinalnem nivoju zaradi prevelikega sproščanja glutamata do degeneracije interneuronskih inhibitornih nevronov (GABA) pa tudi do zmanjšanja descendne inhibicije (GABA, serotonin, norepinefrin). To je centralna senzitivacija, senzorni nevroni sedaj preveč reagirajo na vsakršno fiziološko in celo subfiziološko stimulacijo. Te razmere v centralnem živčnem

sistemu (dorsal horn – povečanje sinaptične moči, silent synapses - neefektivne sinapse postanejo učinkovite in razširijo hipersenzitivnost – prenesene bolečine ...), ki lahko pripeljejo do permanentne hiperekscitabilnosti prek aktivacij proteinskih kinaz in inducirajo spremembe v genih kot tudi spremembe na periferiji (periferna senzitivizacija), povzročajo kronične bolečinske simptome. Eden od znakov takega procesa je na primer globoka mišična somatska hiperalgezija ali alodinija ali pa hiperalgezija na nivoju kože v lumbosakralnih miotomih in dermatomih pri visceralnem bolečinskem sindromu, kot je kronični prostatitis. Primer je med drugim tudi nižji prag aktivacije viscerosomatskega motornega refleksa, ki ga kažejo bolniki s hipersenzitivnostjo sindroma razdražljivega črevesja. Pri kroničnem prostatitisu lahko govorimo o primarni hiperalgeziji, ki je rezultat periferne senzitivizacije, in o sekundarni hiperalgeziji (drugi deli telesa, ki delijo inervacijo iz istih spinalnih segmentov – viscerosomatski posteriorni nevroni ...), ki je rezultat centralne senzitivizacije.

Prenos signala na primarni aferentni ravni je odvisen od aktivacije receptorjev na membrani senzornega živca. Receptorje na splošno delimo na ionotropne in metabotropne. Ionotropni so istočasno tudi ionski kanali, ki se odprejo po vezavi določenega nevrottransmiterja. Metabotropni receptorji pa so povezani s sekundarnim G-proteinom, kar pomeni, da po vezavi nevrottransmiterja G-protein oddifundira ter povzroči odpiranje ionskih kanalov ali pa sintezo sekundarnega nevrottransmiterja. Najpomembnejše receptorje, ki so pomembni pri visceralni nociceptivni transmisiji, na splošno razlagam v nadaljevanju.

TRPV1 je vaniloidni receptor, ki ga aktivirajo kapsaicin, vročina, protoni in endovaniloidi, kot je anandamid, ki se proizvaja pri na primer povečani temperaturi. Ta receptor je zelo izražen v urotaktu. Čeprav je izražen tudi v urotelijskih celicah in verjetno še katerih drugih, imam seveda v mislih predvsem povečano izraženost na senzornih nevronih. Pokazano je bilo, da je ta receptor preveč izražen pri kroničnem prostatitisu z glavnim simptomom bolečine, vendar je jasno, da je prevelika izraženost tega receptorja povezana tudi s povečano ekscitacijo refleksne kontrakcije sečnega mehurja (detrusor overactivity), najverjetneje prek direktne ekscitacije senzornih vlaken ali celo prek sproščanja nevro mediatorjev, ki potem delujejo na epiteljske celice. Pri sindromu "urgency/ frequency", ki je lahko klasični znak interstitijskega cistitisa/sindroma bolečega mehurja, je bila prikazana prevelika izraženost TRPV1 v trigonumu, in to imenujemo senzorna urgencia (sensory urgency).

Purinergični receptorji, še posebno receptor P2X3, ki je specifičen za nocicepcijo, vežejo adenzin trifosfat (ATP). ATP se sprošča iz veliko različnih tkiv vedno, kadar se kakorkoli poškoduje tkivo, kot je npr. vnetje. Gre za kemoekscitacijo, pokazano pa je bilo, da se recimo pri kroničnem prostatitisu vzpostavi povečana izraženost teh receptorjev tudi na nivoju DRG in tako povzroča bolečine kroničnega prostatitisa. Naj povem še kot zanimivost, da so

purinergični receptorji, posebno P2X4, izraženi na glialnih celicah v centralnem živčnem sistemu. Glialne celice s produkcijo različnih proinflammatoryh citokinov, ki lahko senzitivizirajo nevrone, so predmet novejših zelo obsežnih raziskav kot možni "driver" centralne senzitivizacije pri kroničnih bolečinskih sindromih.

Pomembni so tudi receptorji, kot so 5-HT, ki so receptorji za serotonin, receptorji NMDA, katerih glavni vezni nevrottransmitter je glutamat (glavni eksitatorni nevrottransmitter centralnega živčnega sistema), pa ASIC's, ki v glavnem reagirajo na tkivno ishemijo, hipoksijo in acidozo, prostaglandinski receptorji, opioidni, nevrokininski receptorji, predvsem NK1, in drugi.

Mislím, da je najbolje, da predstavim kar svoj primer in razložim patofiziologijo, opisal pa bi še pomembnost somatskih faktorjev, kot so miofascialne prožilne točke (triger točke), osteoligamentarne disfunkcije, pudendalno nevroalgijsko ali nevropatijsko... (tj. somatske disfunkcije) kroničnega prostatitisa/ KPBS.

Simptomi mojega kroničnega prostatitisa in bolečinskega sindroma mehurja so bili izraženi kot kronična bolečina suprapubično, kot kronična nezmožnost začeti urinirati z zelo slabim tokom urina, kasneje pa tudi kot huda naraščajoča bolečina med polnjenjem mehurja (sindrom bolečega mehurja/ interstitijski cistitis). Bolečina je bila izredno močna in mehur sem praznil na približno 50–100 ml urina, včasih tudi manj (normalno od 350 do 550 ml). Vedno ko je bila bolečina suprapubično bolj izražena, je bilo še težje začeti urinirati in vedno je bil še slabši tok urina. Uriniral sem lahko samo s povečevanjem intra abdominalnega pritiska (napenjanje), spontano pa praktično ne več. Vedno ko so bili simptomi bolj izraženi, sem imel tudi pridružene bolečine bilateralno ingvinalno, nenavadne mravljinice po koži obeh meč (znaki centralnih sprememb), zelo neprijetne bolečine v križu in še kup drugih, kot so refleksni spazmi v somatskih mišicah medeničnega dna. Istočasno pa se je povečal zelo moteč pritisk v splenični fleksiji kolona in kasneje tudi v hepatici fleksiji (znaki viscerovisceralne hiperalgezije – več kasneje). Da o sami frustraciji zaradi nerazumevanja stroke in nesposobnosti razumeti in interpretirati simptome ne izgubljam besed.

Moj kronični pelvični bolečinski sindrom najbolje pade v skupino, kjer je KPBS induciran zaradi različnih etioloških faktorjev kot so zadrževanje potrebe po defekaciji, zadrževanje potrebe po uriniranju, življenje s preveč sedenja, preveč kolesarjenja z neustreznim sedalom ipd. Seveda v tem primeru pomislimo na hiperpatične somatske mišice medeničnega dna, ki so seveda tudi lahko vzrok KPBS (več v nadaljevanju), vendar pa mislim na KPBS, kjer zaradi naštetih predispozicijskih faktorjev induciramo prostatično hipoperfuzijo, ki ima tudi vpliv na prostatične živce, in sicer ali prek direktne mehanične kompresijske poškodbe ali pa zaradi ishemične/reperfuzijske (IR) poškodbe živcev. Preveč sedenja ali preveč kolesarjenja na primer povzroča signifikantne perinealne kompresijske sile, in prostata je že tako ali tako slabše prekrvljena, poleg tega

je bilo pokazano, da sta prostata in prostatična uretra bolj občutljivi za ishemične/reperfuzijske poškodbe kot na primer mehur. Torej, ko se enkrat poškodujejo živci zaradi direktnih kompresijskih dejavnikov ali prek IR-poškodbe, se začne proces nocicepcije. Po določenem času senzitivizacijskega procesa nastane tako periferna kot tudi centralna senzitivizacija, saj spremembe na periferiji konstantno bombardirajo posteriorne nevrone v hrbtenjači, in seveda se začnejo dogajati tudi spremembe supraspinalno, začnejo se kronično aktivirati določeni sistemi, kot so npr. difuzni nociceptivni inhibitorni sistem (to je lahko npr. razlog, zakaj so pacienti z visceralno bolečino včasih generalizirano hiposenzitivni za somatsko stimulacijo – DNIC deluje difuzno na hrbtenjačo). Torej, ko je proces vzpostavljen, se pelje sam po sebi in se tudi sam po sebi vzdržuje. To je bolečina kot bolezen. Na perifernem nivoju lahko najdemo hiperalgezične klinične znake, ki se kažejo na primer s povečanimi bolečinami na dotik prostate, prostata je lahko bolj pordela, kar lahko kaže na nevrogeno vnetje, ki je rezultat prevelikega sproščanja neuropeptidov, ki se sproščajo prek nociceptivnih dendritov v periferna tkiva. Gre predvsem za substanco P, ki izzove degranulacijo mastocitov, in za peptid, podoben genu za kalcitonin, ki skupaj s substanco P inducira tudi spremembe v vaskularnih endoteljskih celicah. Rezultat je "puščanje" inflamatornih in vazodilacijskih kemikalij, kot so serotonin, histamin, bradikinin, VIP... (algogene substance), ki povzročijo edem in še potencirajo transmisijo bolečinskih signalov iz periferije. Tak pregled lahko pokaže tudi hiperalgezijo in alodinijo v okoljnih strukturah, tudi somatskih, in je znak sprememb, ki se zgodijo v centralnem živčnem sistemu.

Sedaj pa ta periferna hiperalgezija na nivoju prostate, vratu in notranjega uretralnega sfinktra lahko poleg bolečine povzroča probleme v izpraznjevanju mehurja prek več mehanizmov, sam pa bom navedel 3 najpomembnejše. Najprej lahko ta hiperalgezija inducira tudi hiperspastičnost in hiperrefleksivnost notranjega uretralnega sfinktra in pripelje do obstrukcijskega uriniranja. To je zelo dobro opisal dr. Dirk Henrik Zerrman, in sicer govori o uretralni hiperpatiji. Obstrukcijsko uriniranje lahko kronično pripelje do zvišanja pritiskov v mehurju in do dekompenzacije mehurja s posledično slabšo kontraktilno funkcijo. Ne bom se preveč spuščal v kaskado dokodkov, ki sledijo, povem pa, da so študije pokazale, da je skupni mehanizem dekompenzacije mehurja in slabše kontraktilnosti pri kronični delni "outlet" obstrukciji, ishemija na nivoju detruzorske gladke mišice. Zanimivo je tudi, da sta ishemija in hipoksija tudi značilnost, kako reagirajo mehurji pacientov z interstitskim cistitisom/ sindromom bolečega mehurja na distenzijo, in da je bolečina pri nekaterih povezana ravno s tem, saj pozitivni učinek na bolečino npr. hidrodilatacijske terapije korelira ravno z izboljšanjem pretoka krvi. In tretji nekoliko manj znani mehanizem, vendar izjemno pomemben, je ta, da povečani kronični bolečinski signali inducirajo refleksno inhibicijo kontrakcije mehurja v sakralni hrbtenjači (eden od dokazov je na primer terapija z aplikacijo botulinum toksina tipa A v IUS in prostatično uretro, ki se jo uporablja med drugim za funkcionalno

obstruktivno urinarno retenco ali pa za kronični prostatitis s slabim tokom urina, in dosti pacientov opiše izboljšanje toka urina, še preden se zmanjša spastičnost IUS). Gre za to, da ima botulinum toksin tipa A poleg znanega antiholinergičnega učinka (inhibitira sproščanje acetilholina na nivoju nevro-mišične junkcije) tudi dokazane antinociceptivne učinke, ko na primer blokira sproščanje substance P, ki se zgodi že pred kemedenervacijo in zmanjšanjem tona mišičja. Podoben učinek na funkcionalno obstruktivno urinarno retenco s slabim tokom urina se predvideva tudi za sakralno nevro-modulacijo, kjer električna stimulacija velikih mieliniiranih živčnih vlaken pripelje do inhibicije transmisije prek nemieliniranih C nociceptivnih vlaken. Torej zmanjšanje nociceptivne transmisije iz IUS pripelje do izboljšanja kontraktilnosti gladke mišice detruzorja prek sakralne hrbtenjače. Seveda ima sakralna nevro-modulacija lahko tudi efekt na druge KPBS prek različnih mehanizmov in seveda se tudi botulinum toksin tipa A uporablja za druge urinarne bolečinske sindrome, kot je npr. interstitski cistitis, kjer ga vbrizgajo na različne konce intravesikalno.

Sedaj se bom dotaknil še mišic medeničnega dna, ki so kot rečeno tudi lahko pomemben dejavnik pri generiranju simptomatike KPBS. Ko imamo opravka z bolnikom, pri katerem se ugotovi ali prevelik tonus ali prevelika občutljivost ali nezmožnost zavestne kontrakcije in relaksacije mišic medeničnega dna, se mora pozornost osredotočiti tudi na te pomembne, lahko celo etiološke faktorje kroničnega bolečinskega sindroma. Vzrokov takih najdb je več in zajemajo od osteoligamentarnih disfunkcij, miofascialnih disfunkcij vključno s prožilnimi točkami do pudendalnih nevalgij in nevropatij, emocionalnih in duševnih vzrokov kot so npr. motnje odvajanja v otroštvu (childhood elimination syndrome) in tudi do prisotnosti primarne hiperalgezije v visceri (npr. interstitski cistitis). Seveda govorim o vzrokih, ki niso povezani s katero hujšo organsko boleznijo, kot sta npr. multipla skleroza ali sindrom kavde ekvine, ki lahko pripelje do motenj v nevroloških refleksih, ki poveljujejo urinarnemu traktu, ipd. Ponovno sem se odločil, da bom izbral enega od naštetih in jih natančno opisal.

Miofascialne prožilne točke

Miofascialna prožilna točka (mišično prožilna točka) je mesto prekomerne vzdraženosti na mišici oziroma mišični ovojnici. Prožilna točka je lahko v aktivnem ali mirujočem stanju, nastane pa zaradi različnih vzrokov, kot so dolgoročni prisiljeni položaj mišice, poškodba, lahko tudi stres ipd. Ker govorimo o prožilnih točkah, ki nastanejo v mišicah medeničnega dna, so lahko vzrok tudi prekomerno zadrževanje blata ali vode in različne poškodbe lumbopelvičnega-kolk kompleksa, ki pripeljejo do strukturnega neravnovesja v osteoligamentarnih in miofascialnih strukturah. Seveda je vzrok lahko tudi primarni bolečinski sindrom v visceri (interstitski cistitis, kronični prostatitis,...), ki zaradi preobčutljivosti centralnih posteriornih nevronov povzroča prekomerno refleksno krčenje v somatskih mišicah, oživčenih s pudendalnim živčevjem (znižan prag

aktivacije viscerosomatskega refleksa). Najboljša hipoteza nastanka prožilne točke je izvajanje ecentrične kontrakcije netrenirane mišice ali pa seveda tudi izvajanje maksimalne ali submaksimalne koncentrične kontrakcije. To početje vodi do mikropoškodb v mišicah in do segmentne hiperkontrakcije znotraj mišičnih vlaken. Dodatni fizični stres zaradi mišične hiperkontrakcije pa je povzročen še s kapilarno konstrikcijo in mišično hipoperfuzijo, ki je dodatno stimulirana s prekomerno aktivacijo adrenergičnega simpatetičnega tona. Rezultat tega sta ishemija in hipoksija, ki poleg tega, da še pospešujeta tkivno poškodbo mišičnih vlaken, povzročita tudi padec pH-vrednosti v mikrookolju. Pokazano je bilo, da padec pH povzroči inhibicijo aktivnosti acetilholinesteraze (kar povzroča slabšo razgradnjo acetilholina in posledično vzdržuje hiperkontrakcije), povzroči povečano sproščanje peptida, podobnega genu za kalcitonin (CGRP), in seveda aktivacijo receptorjev, kot sta TRPV1 in ASIC na mišičnih nociceptorjih. Če sem prej govoril o CGRP kot neuropeptidu, ki je proizveden v spinalnih ganglijih in se prek nociceptivnih dendritov sprošča v periferna tkiva in je vključen pri procesih senzorne nevrotransmisije, pa je tukaj mišljena še dodatna funkcija CGRP, ki zaradi skupnega sproščanja z acetilholinom na sinaptičnem koncu motornega živca (presinapsa) povzroči pospešeno sproščanje acetilholina v nevro-mišično juncijo (sinapsa) in pospešuje motorne učinke (mišične kontrakcije) ter povzroči tudi povečano izraženost acetilholinskih receptorjev na membrani mišičnih vlaken. Že samo nizek pH v mikrookolju je zadosten faktor, ki lahko inducira spremembe v senzitivnosti tako perifernih kot tudi centralnih nevronov. Vendar pa seveda nastanejo tudi mikropoškodbe mišičnih vlaken, od koder se sproščajo različni proinflammatory mediatorji, kot so substanca P, CGRP, serotonin, bradikinin, prostaglandin in drugi (povečana koncentracija teh substanc v mikrookolju prožilne točke je bila prikazana v študiji, kjer so merili vsebnosti z mikrodializo), kar rezultira v alteraciji aktivnosti tako nevro-mišične juncije kot mišičnih nociceptorjev s končnim fenomenom periferne in centralne senzitivacije. Nevroplastične spremembe na nivoju posteriornih centralnih nevronov (centralna senzitivacija, tihe sinapse postanejo aktivne...), ki nastanejo zaradi kroničnega nociceptivnega bombardiranja iz prožilne točke, povzročijo alodinijo in prenesene bolečine (lahko tudi v viscerosomatski centralni nevroni – nevron, ki reagira tako na somatsko kot visceralno stimulacijo), ki so tako zelo značilne ravno za prožilno točko. Lokalni trzljaj in alodinija na nivoju prožilne točke (local twitch response), ki je tudi izredno pomembna lastnost, je najverjetneje odraz sprememb v hrbtenjači, kjer se drastično poveča ekscitabilnost in nastane senzitivacija. Kot zanimivost naj še povem (ne bom se spuščal v potankosti), da različna zdravljenja prožilnih točk, kot so ishemična kompresija ali še bolje suho iglanje, pripeljejo do zmanjšanja koncentracije algogenih substanc v mikrookolju prožilne točke (pokazano z mikrodializno metodo), vendar je zato nujno izvesti lokalni trzljaj (LTR).

Viscero-visceralna hiperalgezija

Kot omenjeno, se bom samo še dotaknil mehanizmov, ki se predvidevajo za viscerosomatske hiperalgezične sindrome. Ogromno je bolnikov, ki opisujejo bolečinsko simptomatiko, ki je povezana z več kot enim notranjim organom. Tako ima na primer veliko bolnikov s kroničnim prostatitisom ali intersticijskim cistitisom tudi sindrom iritabilnega črevesja. Pokazano je bilo, da so ti sindromi (bolečine v več organih hkrati) predvsem rezultat refleksov živčnega sistema. Tako so na primer z intravesikalno aplikacijo kapsaicina v nevrotoksičnem nivoju (desenzitivacija senzornega nevrona prek TRPV1) odpravili hipersenzitivni mehur pri bolniku z inducirano hiperalgezijo v descendnem kolonu. Veliko bolnikov s hipersenzitivnim požiralnikom opisuje bolečinske simptome v drugih predelih gastrointestinalnega trakta itd. Ogromno žensk z intersticijskim cistitisom, iritabilnim črevesjem opisuje simptome skladne z dismenorejo, kar kaže tudi na pomembnost vpliva ženskih hormonov na transmisijo bolečine in simptomatiko KPBS. Vendar imajo ti hormoni drugačno vlogo pri bolnici s KPBS kot pa pri zdravi ženski, saj se občutljivost živčnega in imunskega (npr. mastociti) sistema za estrogene spremeni. Ti viscerosomatski hiperalgezični sindromi se največkrat razvijajo počasi in po določenem obdobju bolnik ugotovi, da je morala bolezen napredovati (kar ga ob nerazumevanju stroke in ob preiskavah brez najdb ali pa le z minimalnimi zelo frustrira), čeprav je v resnici najverjetneje, da gre za kronifikacijo bolečine kot bolezni, pri kateri se dodatni simptomi ustvarjajo zaradi kroničnih sprememb v živčnem sistemu, predvsem centralnem, vendar tudi v perifernem.

Osredotočil se bom na pelvične viscerosomatske hiperalgezije (pelvic organ crosstalk). Predvidevajo se trije glavni mehanizmi, ki pripeljejo do takih sindromov in problematike. Pomembno vlogo pri nevro-modulaciji igrajo tudi ženski hormoni. Prvi mehanizem viscerosomatske hiperalgezije opisuje možnost prenosa hiperalgezije z enega organa na drugega prek nevronov v spinalnih ganglijih. Ko imamo primarno hiperalgezijo v npr. descendnem kolonu (sindrom razdražljivega črevesja ...), propagacija škodljivih signalov s periferije do spinalnih ganglijev povzroči hiperekscitabilnost njihovih nevronov. Če imajo ti isti nevroni v DRG, aksonske povezave z nevroni iz drugih visceralnih struktur (npr. mehur – convergent neuron), potem antidromska stimulacija lahko povzroči sproščanje neuropeptidov v tem sekundarnem organu (mehur). To seveda sproži znano kaskado dogodkov (nevrogeno vnetje) z vplivi na vaskularni in imunski sistem, kot so vasodilacija, ekstravazacija plazme s sproščanjem proinflammatoryh substanc in končnim rezultatom periferne senzitivacije (bolečine in disfunkcije) v sekundarnem organu.

Drugi mehanizem viscerosomatske hiperalgezije in prenos hiperalgezije z enega organa na drugega pa predvideva posteriorno hrbtenjačo, kjer so locirani centralni senzorni nevroni (dorsal horn neurones). Senzorni vložki iz hiperalgezičnega organa in senzorni živci iz

normosenzitivnega organa brez bolečin in disfunkcij se lahko "priklapljajo" na iste spinalne internevrone v posteriorni hrbtenjači. To so viscero-visceralni konvergentni senzorni nevroni in dejstvo je, da so tako na nivoju lumbosakralnih kot torakolumbalnih nevronov našli tudi viscero-visceralne.

Tretji mehanizem konvergentnosti pa vključuje tudi supraspinalne mehanizme, kjer so tudi centri za uravnavanje koordinacije refleksov, ki so pomembni za normalno delovanje notranjih organov. Aksoni nevronov v posteriorni hrbtenjači, ki dobijo aferentne informacije iz pelvičnih organov, projicirajo do možganskega debla (pomembnost spinothalamičnega trakta pri bolečini) in hipotalamusa. Descendni odgovor na hiperalgezični vložek iz perifernega organa ima tudi vpliv na jakost, vztrajanje in razširitev bolečine, ta pa je tudi povezan z našimi izkušnjami ipd. Zato stres in strah in drugi emocionalni faktorji, ki nastanejo zaradi periferne visceralne hiperalgezije, modulirajo občutenje bolečine. To je razlog, da so bolniki nešteto krat zmedeni, ko ugotovijo, da je tudi "psiha" zelo pomembna, saj si končno mislijo točno to, kar jim sugerirajo zdravniki, in sicer da je psiha res vzrok težav. Žal pa tudi ugotovijo, da samo s psihičnimi prijemi ne morejo odpraviti bolezni, in spet jih preplavi zelo neprijeten občutek, da mora biti nekaj narobe fizično. Torej razlaga tega je, da supraspinalni faktorji, med katere spada tudi naša "psiha", le modulirajo simptomatiko.

Torej ti trije nivoji v hierarhiji živčnega sistema navadno v kombinaciji koordinirajo in modulirajo pelvično viscero-visceralno hiperalgezijo.

Vpliv ženskih hormonov na transmisijo bolečine in na večjo pogostost viscero-visceralne hiperalgezije pri ženskah

Poleg veliko različnih vplivov in nalog ženskih spolnih hormonov (estrogen, progesteron), ki jih zelo dobro poznajo različni specialisti, se osredotočam na vpliv teh hormonov na transmisijo bolečine, ki je ključna pri kroničnem pelvičnem bolečinskem sindromu. Prikazano je bilo, da so estrogenski receptorji široko izraženi tako v perifernem kot centralnem živčnem sistemu. Prikazano je bilo, da na primer zdravljenje z estrogeni pri bolnici z estrogensko deficienco izboljša simptomatiko "urge inkontinence". Ciklične hormonske fluktuacije imajo velik vpliv na izraženost simptomov KPBS. Veliko bolnic z intersticijskim cistitisom ima tudi sindrom razdražljivega črevesja in dostikrat pride do eksacerbacije simptomatike perimenstrualno. Veliko bolnic s sindromom iritabilnega črevesja je tudi diagnosticirano z dismenorejo. Dismenoreja (nenormalno boleča menstruacija) je eden najpogostejših vzrokov KPBS žensk v rodnem obdobju. Znanstveniki so študirali modulatorne učinke, ki jih imajo patologije ženskega reproduktivnega sistema (asimptomatična endometrijoza, dismenoreja, benigne ciste na jajčnikih ...) na hiperalgezijo, ki prihaja iz urinarnega trakta (viscero-visceralna hiperalgezija). Ugotovili so, da bolnice, ki imajo

dismenorejo in uretralne kamne, občutijo pelvično bolečino predvsem perimenstrualno in v obdobju ovulacije, medtem ko bolnice brez dismenoreje, vendar pa z uretralno koliko, zaradi kamnov občutijo bolečino ves cikel, ki eksacerbira perimenstrualno. To kaže na pomembno vlogo estrogenov v modulaciji viscero-visceralne hiperalgezije. Prikazano je bilo na primer, da ženski hormoni nimajo bistvenega vpliva na bolečine pri fizioloških dogajanjih v pelvisu, medtem ko vpliv postane očitno, ko imamo en hiperalgezični organ ali več. Tako na primer fiziološka koncentracija estradiola pospešuje sproščanje histamina iz mastocitov pod stimulacijo substance P. Ne samo substanca P, ampak tudi histamin povzroča vasodilacijo in s tem nevrogeno vnetje v pelvisu.

Predstavljam sem znanstvena dognanja za nekaj kroničnih pelvičnih bolečinskih sindromov (kronični prostatitis in intersticijski cistitis). Predstavljam sem tudi pomembnost mehanizmov viscero-visceralne hiperalgezije in ženskih spolnih hormonov pri njeni nevromodulaciji.

Rok Ljubič

LITERATURA

1. Curr Urol Rep. 2002 Aug;3(4):307-12. **Theories of prostatitis etiology.** Karlovsky ME, Pontari MA. Department of Urology, Temple University Hospital, 3401 North Broad Street, Philadelphia, PA 19140
2. Curr Urol Rep. 2007 Jul;8(4):307-12. **Etiologic theories of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.** Pontari MA. Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA 19140, USA.
3. J Urol. 1999 Aug;162(2):330-4. **Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis.** Pontari MA, Hanno PM, Ruggieri MR. Department of Urology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
4. J Urol. 1993 Apr;149(4):890-2. **Impaired bladder perfusion in interstitial cystitis: a study of blood supply using laser Doppler flowmetry.** Irwin P, Galloway NT. Section of Urology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia.
5. Urology. 1997 May;49(5A Suppl):41-7. **Mast cells and nerve fibers in interstitial cystitis (IC): an algorithm for histologic diagnosis via quantitative image analysis and morphometry (QIAM).** Hofmeister MA, He F, Ratliff TL, Mahoney T, Becich MJ. Division of Cellular and Molecular Pathology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania 15213-2582, USA.
6. J Urol. 2000 Sep;164(3 Pt 1):852-5. **CNS induced neurogenic cystitis is associated with bladder mast cell degranulation in the rat.** Jasmin L, Janni G, Ohara PT, Rabkin SD. Departments of Neurosurgery, Cell Biology, Microbiology & Immunology, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA.
7. Pharmacology. 1999 Oct;59(4):221-6. **Effects of in vivo ischemia on contractile responses of rabbit bladder to field stimulation, carbachol, ATP and KCl.** Bratslavsky G, Whitbeck C, Horan P, Levin RM. Division of Urology, Albany Medical College, Albany College of Pharmacy, Albany, NY 12208, USA.
8. J Urol. 2001 Jun;165(6 Pt 1):2086-90. **Urethra is more sensitive to ischemia than bladder: evidence from an in vitro rat study.** Bratslavsky G, Kogan B, Levin RM. Albany College of Medicine, Albany College of Pharmacy and Stratton Veterans Affairs Medical Center, Albany, New York, USA.
9. J Urol. 2001 Mar;165(3):1019-26. **Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits.** Kozlowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzi KM. Department of Urology, Boston University School of Medicine, Boston Veterans Affairs Medical Center, Boston, Massachusetts, USA.
10. J Urol. 2000 Apr;163(4):1130-3. **Prostate blood flow characteristics in the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome.** Cho IR, Keener TS, Nghiem HV, Winter T, Krieger JN. Department of Urology, University of Washington School of Medicine, Seattle, USA.
11. BMC Urol. 2006 Dec 27;6:31. **Pain during ice water test distinguishes clinical bladder hypersensitivity from overactivity disorders.** Mukerji G, Waters J, Chessell IP, Bountra C, Agarwal SK, Anand P. Peripheral Neuropathy Unit, Hammersmith Hospital and Imperial College London, UK.
12. PLoS One. 2008 May 7;3(5):e2096. **Mast cell-derived histamine mediates cystitis pain.** Rudick CN, Bryce PJ, Guichelaar LA, Berry RE, Klumpp DJ. Department of Urology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, United States of America.
13. Lab Invest. 2002 Jul;82(7):903-9. **Hypoxia and an angiogenic response in the partially obstructed rat bladder.** Ghafar MA, Anastasiadis AG, Olsson LE, Chichester P, Kaplan SA, Buttyan R, Levin RM. The Department of Urology, The College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, USA
14. J Formos Med Assoc. 2009 Dec;108(12):950-6. **Botulinum toxin A injection to the bladder neck and urethra for medically refractory lower urinary tract symptoms in men without prostatic obstruction.** Chen JL, Chen CY, Kuo HC. Department of Urology, Buddhist Tzu Chi General Hospital and Tzu Chi University, Hualien,
15. World J Urol. 2002 Nov;20(5):310-4. Epub 2002 Oct 8. **Interstitial cystitis, pelvic pain, and the relationship to myofascial pain and dysfunction: a report on four patients.** Doggweiler- Wiygul R, Wiygul JP, Department of Urology, University of Tennessee, 1211 Union Ave., Stre 340, Memphis 38104, USA

16. NEUROHUMORAL CONTROL OF CIRCULATION AND HYPERTENSION, **Analysis of the afferent limb of the vesicovascular reflex using neurotoxins, resiniferatoxin and capsaicin.** Yao-Chi Chuang, Matthew O. Fraser, Yongbei Yu, Jonathan M. Beckel, Satoshi Seki, Yasukazu Nakanishi, Hitoshi Yokoyama, Michael B. Chancellor, Naoki Yoshimura, and William C. de Groat, Department of pharmacology and urology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania 15261

17. **Sacral neuromodulation for urinary retention.** Thomas M Kessler* and Clare J Fowler, Department of Uro-Neurology, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Queen Square, London WC1N 3BG, UK

18. Anesthesiol Clin North America. 2003 Dec;21(4):785-95. **Sacral neuromodulation for chronic pain conditions.** Feler CA, Whitworth LA, Fernandez J, Department of Neurosurgery, University of Tennessee at Memphis, 1211 Union Suite 200, Memphis, TN 38104, USA

19. **Complex pelvic pain syndromes.** Charles W Butrick, The Urogynecology center, Overland Park, Kansas

20. **Pelvic pain and complex regional pain syndrome.** Robert D Gerwin, Department of neurology, Johns Hopkins University, Baltimore

21. The Journal of Neuroscience, April 13, 2005, 25(15):3973-3984; doi:10.1523/JNEUROSCI.5239-04.2005, **Differential Responses of Bladder Lumbosacral and Thoracolumbar Dorsal Root Ganglion Neurons to Purinergic Agonists, Protons, and Capsaicin.** Khoa Dang,¹ Klaus Bielefeldt,² and G. F. Gebhart ¹, ¹ Department of Pharmacology, The University of Iowa, Iowa City, Iowa 52242, and ²Department of Internal Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania 16213

22. Urology. 2009 Feb;73(2):258-62. Epub 2008 Nov 25. **Childhood symptoms and events in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome.** Peters KM, Killinger KA, Ibrahim IA., Department of Urology, Ministrelli Program for Urology Research and Education, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan 48073, USA.

23. Surgeon. 2004 Jun;2(3):157-60. **Diagnostic conscious pain mapping using laparoscopy under local anaesthetic and sedation in general surgical patients.** Tytherleigh MG, Fell R, Gordon A, Department of General Surgery and Anaesthetics, Wexham Park Hospital, Slough, UK 24. **Obstetrics & Gynecology: December 2000 - Volume 96 - Issue 6 - p 934-939, Original Research, Conscious Pain Mapping by Laparoscopy in Women With Chronic Pelvic Pain.** HOWARD, FRED M. MS, MD; EL-MINAWI, AHMED M. MD, MSc, PhD; SANCHEZ, REINALDO A. MD

24. Eur Urol. 1995;27(4):280-5. **Magnetic resonance angiography in prostatodynia.** Terasaki T, Watanabe H, Saitoh M, Uchida M, Okamura S, Shimizu K, Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

25. J Urol. 2003 Sep;170(3):823-6; discussion 826-7. **Pain sensitization in male chronic pelvic pain syndrome: why are symptoms so difficult to treat?** Yang CC, Lee JC, Kromm BG, Ciol MA, Berger RE. Department of Urology, Box 356510, University of Washington, 1959 N.E. Pacific Street, Seattle, WA 98195-6510, USA

26. Int Urol Nephrol. 2005;37(2):257-61. **Is there a relationship between chronic bladder dysfunction and somatic symptoms in other body regions? 1. Clinical observations.** Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Neuro-Urology Lab and Neuro-Urology Unit, Department of Urology, University of Colorado Health Science Center, Denver, CO, USA

27. International Urology and Nephrology, Volume 37, Number 2, 263-273, DOI: 10.1007/s11255-004-6104-3, **Is there a Relationship between Chronic Bladder Dysfunction and Somatic Symptoms in other Body Regions? 2. An Experimental Neuroanatomical Approach.** Dirk-Henrik Zermann, Manabu Ishigooka, Jörg Schubert and Richard A. Schmidt 29. BMC Urol. 2007 Oct 2;7:17.

28. **Pelvic tenderness is not limited to the prostate in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CPPS) type IIIA and IIIB: comparison of men with and without CP/CPPS.** Berger RE, Ciol MA, Rothman I, Turner JA. Department of Urology, The University of Washington, Seattle, Washington, USA

29. Eur Urol. 2000 Oct;38(4):393-9. **Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain?** Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. Neurourology Unit, Department of Urology, University of Colorado Health Science Center, Denver, Colorado, USA

30. World J Urol. 2001 Jun;19(3):173-9. **The male chronic pelvic pain syndrome.** Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler-Wiygul R, Schubert J, Schmidt RA. Department of Urology, University Hospital, Friedrich-Schiller-University, Jena, Germany

31. Urol. 1999 Mar;161(3):903-8. **Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men.** Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Division of Urology, University of Colorado Health Science Center University Hospital, Denver, USA

32. J Urol. 2001 Dec;166(6):2226-31. **Pelvic floor myofascial trigger points: manual therapy for interstitial cystitis and the urgency-frequency syndrome.** Weiss JM. Pacific Center for Pelvic Pain and Dysfunction, San Francisco, California 94109, USA

33. Urology. 2007 Jul;70(1):16-8. **Prevalence of pelvic floor dysfunction in patients with interstitial cystitis.** Peters KM, Carrico DJ, Kalinowski SE, Ibrahim IA, Diokno AC, Ministrelli Program for Urology Research and Education, Department of Urology, William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan 48073, USA

34. **Pathophysiology of the hypertonic sphincter or hyperpathic urethra.** DH Zermann – University hospital Jena Germany, M Ishigooka – Yamagata University School of Medicine Japan, RA Schmidt – University of Colorado Medical School Denver

35. Curr Pain Headache Rep. 2004 Dec;8(6):468-75. **An expansion of Simons' integrated hypothesis of trigger point formation.** Gerwin RD, Dommerholt J, Shah JP. Johns Hopkins University Pain and Rehabilitation Medicine, Bethesda, MD 20814-2432, USA

36. J Bodyw Mov Ther. 2008 Oct;12(4):371-84. Epub 2008 Aug 13. **Uncovering the biochemical milieu of myofascial trigger points using in vivo microdialysis: an application of muscle pain concepts to myofascial pain syndrome.** Shah JP, Gilliams EA. Rehabilitation Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-1604 USA

37. Gastroenterology. 2004 Mar;126(3):683-92. **The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor.** Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q.

38. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 281: G1196–G1202, 2001, **Central neural mechanisms mediating human visceral hypersensitivity.** Sarkar S, Hobson AR, Furlong PL, Woolf CJ, Thompson DG, Aziz Q,

39. Anesthesiology. 2007 Apr;106(4):864-7. **Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity.** Woolf CJ. Department of Anesthesia and Critical Care, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts 02129, USA 41. Gut2006;55:905-908 doi:10.1136/gut.2005.078287,

40. **Central sensitisation in visceral pain disorders.** B Moshiree¹, Q Zhou¹, D D Price², G N Verne³, ¹Department of Medicine, University of Florida Colleges of Medicine and Dentistry, Gainesville, Florida, USA, ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, and Department of Neuroscience, University of Florida Colleges of Medicine and Dentistry, Gainesville, Florida, USA, ³Department of Medicine, University of Florida Colleges of Medicine and Dentistry, Gainesville, Florida, USA, and North Florida/South Georgia VA Medical System, Florida, USA

41. J Urol. 2011 Jul;186(1):117-24. Epub 2011 May 14. **Brain functional and anatomical changes in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.** Farmer MA, Chanda ML, Parks EL, Baliki MN, Apkarian AV, Schaeffer AJ. Department of Physiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois, USA.

42. Anesth Analg. 2004 Aug;99(2):510-20, table of contents. **Persistent pain as a disease entity: implications for clinical management.** Siddall PJ, Cousins MJ. Department of Anesthesia and Pain Management, Pain Management Research Institute, University of Sydney, Royal North Shore Hospital, St. Leonards, NSW 2065, Australia

43. Neuroscience. 2007 Nov 9;149(3):660-72. Epub 2007 Sep 8. **Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization.** Malykhina AP. Department of Physiology, University of Oklahoma Health Sciences Center, 940 Stanton L. Young Boulevard, Oklahoma City, OK 73104, USA

44. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007 Sep;293(3):R1191-8. Epub 2007 Jul 11. **Organ cross talk modulates pelvic pain.** Rudick CN, Chen MC, Mongiu AK, Klumpp DJ. Department of Urology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, 303 East Chicago Ave., Chicago, IL 60611, USA

45. Am J Physiol Renal Physiol. 2007 Jan;292(1):F123-30. Epub 2006 Aug 22. **Sensitization of pelvic nerve afferents and mast cell infiltration in the urinary bladder following chronic colonic irritation is mediated by neuropeptides.** Ustinova EE, Gutkin DW, Pezzone MA. Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, USA

46. Pain. 2005 Dec 15;119(1-3):191-200. Epub 2005 Nov 16. **An experimental study of viscerovisceral hyperalgesia using an ultrasound-based multimodal sensory testing approach.** Frøkjær JB, Andersen SD, Gale J, Arendt-Nielsen L, Gregersen H, Drewes AM. Center for Visceral Biomechanics and Pain, Aalborg Hospital, Denmark