

Dynamické metody kvantitativního testování senzitivity

Dynamic Methods of Quantitative Sensory Testing

Souhrn

Úvod: Dynamické metody kvantitativního testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing; QST) jsou relativně novou nadstavbovou aplikací QST umožňující objektivizovat funkci centrálních modulačních mechanismů algické percepce, jejichž individuální nastavení může přispívat k rozvoji chronických bolestivých stavů. Testování těchto mechanismů umožňuje např. predikci rozvoje pooperační bolesti. K nejčastěji hodnoceným dynamickým QST metodám patří tzv. podmíněná modulace bolesti (Conditioned Pain Modulation; CPM) a časová sumace percepce bolestivých podnětů (Temporal Summation; TS). **Soubor a metodika:** Vyšetření dQST (dynamic methods of Quantitative Sensory Testing) metod s využitím termoalgických podnětů a modulace bolestivým chladem bylo provedeno u 77 zdravých dobrovolníků (47 žen testovaných v ovulační fázi menstruačního cyklu, 30 mužů, věk 19–73 let). Hodnocen byl také vliv věku a pohlaví na výsledky obou dQST testů. **Výsledky:** Uspokojivá funkce podmíněné modulace bolesti byla prokázána u 84 % testovaných dobrovolníků. Časová sumace bolestivých podnětů byla zachycena u 92, resp. 98 % jedinců v závislosti na použité teplotě podnětů. Nefunkčnost mechanismů u zbylé části souboru byla ve většině případů podmíněna nesprávně nastavenými technickými parametry testu. U žen testovaných v ovulační fázi menstruačního cyklu jsme prokázali signifikantně vyšší efektivitu CPM mechanismu ve srovnání s muži. Funkce TS se mezi oběma pohlavími významně nelišila. Významný vliv věku na efektivitu CPM ani TS mechanismu nebyl ve sledovaném souboru prokázán. **Závěr:** Provedená studie ověřila použitelnost zvolených algoritmů dynamického testování senzitivity a prokázala antinociceptivní nastavení žen v ovulační fázi menstruačního cyklu ve srovnání s muži, zatímco významný vliv věku na funkci centrálních modulačních mechanismů algické percepce nebyl zachycen.

Abstract

Background: So called "dynamic quantitative sensory methods" (dQST) represent relatively new QST application which enables to objectify certain mechanisms of pain processing, e.g. central integration or descending control. Their dysfunction may contribute to the development of chronic painful conditions. dQST methods proved the potential to predict the development of chronic postoperative pain. Conditioned pain modulation (CPM) and temporal summation (TS) are the most commonly used dQST tests. **Patients and methods:** The CPM and TS testing was performed in a group of 77 healthy volunteers (47 women tested in the ovulatory phase of the menstrual cycle, 30 men, age range 19–73) using thermal pain stimuli. Efficiency of CPM and TS mechanism including age and gender influence was evaluated. **Results:** Efficient CPM was found in 84% of healthy volunteers. In remaining 16%, the inefficiency was mainly due to low intensity of testing or modulatory stimuli. Based on the temperature used, efficient TS mechanism was found in 92% or 98% of healthy individuals. Women in the ovulatory phase of the menstrual cycle showed significantly more efficient CPM comparing to men. No sex differences of TS testing were found. Age had no significant effect on the CPM or TS mechanism in our group of healthy volunteers. **Conclusions:** Our study has verified the applicability of CPM and TS algorithms used. Women in ovulatory phase of the menstrual cycle show increased anti-nociceptive setting comparing to men. No significant effect of age on central modulation of pain perception has been found in pain-free healthy individuals.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 13523-4.

Autoři práce děkují paní Janě Novohradské za významnou technickou pomoc a asistenci při testování a organizaci studie a všem testovaným dobrovolníkům za účast v projektu.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**S. Kincová^{1,2}, E. Vlčková^{1,2},
I. Šrotová^{1,2}, J. Raputová¹,
J. Bednařík^{1,2}**

¹ Neurologická klinika LF MU a FN Brno

² CEITEC – Středoevropský technologický institut, MU, Brno



MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.
Neurologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: evlckova@email.cz

Přijato k recenzi: 1. 10. 2015

Přijato do tisku: 17. 12. 2015

Klíčová slova

percepce bolesti – nociceptivní bolest – neuropatická bolest – časová sumace – podmíněná modulace bolesti – měření bolesti – vliv pohlaví – vliv věku

Key words

pain perception – nociceptive pain – neuropathic pain – temporal summation – conditioned pain modulation – pain measurement – sex factors – age factors

Úvod

Kvantitativní testování senzitivity (QST) je souhrnný název pro skupinu metod umožňujících detailní kvantifikované vyšetření percepce jednotlivých senzitivních modalit, vč. bolesti [1–3]. Tyto metody jsou v současnosti široce využívány především v diagnostice neuropatické bolesti a podrobné klinické charakteristice (tzv. fenotypizaci) pacientů pro potřeby klinických studií a dále v diagnostice neuropatie tenkých vláken [1–3].

Na běžné (tzv. statické) QST pak navazuje skupina relativně nově využívaných nastavení metod, označovaných termínem „dynamické kvantitativní testování senzitivity“ (dQST) [4–7].

Během vyšetřování těmito metodami je bolest percipující systém stimulován takovým způsobem, který odhalí určité fyziologické mechanismy fungující v percepci bolesti [6].

Metody dQST tak umožňují objektivizovat funkci centrálních modulačních mechanismů algické percepce, jejichž individuální nastavení hraje roli v rozvoji akutní bolesti i chronických bolestivých stavů, a to především tzv. idiopatických (např. fibromyalgie, syndrom dráždivého tračnicku, tenzní bolest hlavy, temporomandibulární bolest) a částečně i některých neuropatických bolestí (postherpetické neuralgie, centrální poiktové bolesti, bolesti při polyneuropatii indukované chemoterapií) [5]. Funkce těchto mechanismů umožňuje také predikovat rozvoj chronické bolesti, např. pooperační, a to při testování v předoperačním období, kdy pacient ještě žádné bolesti nemá [8]. Podobně lze s jejich využitím předvídat analgetický efekt opioidů [7]. Funkce centrálních modulačních mechanismů algické percepce tak odráží „pronociceptivní“ či „antinociceptivní“ nastavení daného jedince [5].

K metodám dQST patří zejména testování mechanismů centrální integrace, jako je časová i prostorová sumace (Temporal or Spatial Summation; TS, SS), a testy descendních kontrolních mechanismů, zejména podmíněné modulace bolesti (Conditioned Pain Modulation; CPM) označované i jako Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC), Endogenous Analgesia (EA) či Heterotopic Noxious Conditioning Stimulation (HNCS) [8].

Principem fenoménu časové sumace percepce bolestivých podnětů (Temporal Summation; TS, také označované jako

tzv. wind-up fenomén; WUR) je nárůst intenzity bolesti při opakované (rychle po sobě následující) stimulaci podnětem identické modalit a intenzity. Tento fenomén zřejmě odráží především centrální integraci percepce algických podnětů v oblasti zadních rohů míšních. Abnormitou reflektující zvýšené pronociceptivní nastavení vyšetřovaného jedince je v tomto případě akcentace mechanismu s výraznějším nárůstem algického vnímání opakovaných podnětů oproti běžným nálezům. Podstatou podmíněné modulace bolesti (CPM) je skutečnost, že bolestivý podnět aplikovaný na určitou část těla („podmiňující“ – conditioned stimulus) vyvolá difuzní inhibici algické percepce jiné bolestivé stimulace (testovacích podnětů) na téže i jiné části těla [5–7]. Pokud tedy během podmiňující modulace nedojde ke snížení bolestivosti testovacích podnětů, jedná se o pronociceptivní abnormitu CPM testu. Tento mechanismus odráží descendní inhibiční modulační složku percepce bolesti a zejména funkci spino-medullospinalních mechanismů.

Funkce obou zmíněných mechanismů závisí na řadě fyziologických proměnných vč. pohlaví a věku testovaného subjektu, u žen je zvažován i vliv menstruačního cyklu (MC) [6,9], což však většina publikovaných prací nereflexuje a sledované ženy nevyšetřuje v identické fázi MC. Jednotlivé publikované práce využívající vyšetření těchto mechanismů u pacientů s různými typy bolestivých stavů se zřetelně liší také způsobem hodnocení funkce jednotlivých mechanismů (a často i způsobem jejich testování).

Cílem práce bylo proto vedle zavedení vyšetřování těchto metod do klinické praxe též ověření vlivu fyziologických proměnných na jejich funkci.

Soubor

Do studie bylo zařazeno 77 zdravých dobrovolníků (47 žen, 30 mužů, věk 19–73 let) (tab. 1). Před zařazením do studie podstoupili všichni tito jedinci detailní anamnestické a klinické neurologické vyšetření. Vstupním kritériem byla dobrá spolupráce vyšetřovaného, ochota k zařazení do studie, absence kognitivního deficitu a normální klinický neurologický nálezn. Vylučujícím kritériem bylo známé onemocnění periferního či centrálního nervového systému, přítomnost rizikových faktorů periferních neuropatií (diabetes mellitus, chemoterapie atd.) a dále chronická bolest jiného původu. Ženy byly testovány vždy v ovulační fázi MC (v zá-

vislosti na délce cyklu obvykle mezi jeho 12. a 14. dnem). Čtyřicet osm hodin před testováním neužíli zařazení dobrovolníci analgetika ani jiné léky ovlivňující centrální nervový systém.

Všichni zařazení jedinci byli plně informováni o účelu vyšetření a podepsali informovaný souhlas.

Metodika

Testování obou hodnocených metod dynamického kvantitativního testování senzitivity bylo provedeno pomocí termoalgických podnětů s využitím softwaru Neurosensory analyser – model TSA-II (Medoc TSA 2001; Medoc Ltd., RamatYishai, Israel) a termosondy 30 × 30 mm.

Při vyšetření podmíněné modulace bolesti (CPM) byla termosonda umístěna na thenaru pravé horní končetiny. V úvodu byl proveden iniciální test, při kterém bylo aplikováno pět testovacích podnětů (o teplotě 46, 47, 48, 49 a 50 °C). U každého podnětu vyšetřovaný jedinec zhodnotil intenzitu vyvolané bolesti na numerické škále bolesti (Numeric Rating Scale; NRS) o rozsahu 0–100, kde „0“ představuje „žádnou vnímanou bolest“ a „100“ znamená „nejhorší představitelnou intenzitu bolestivého podnětu“. Tímto způsobem byla vybrána teplota, která u daného jedince vyvolala bolest o intenzitě co nejbližší hodnotě 60 na NRS škále. Ta byla v následném testu využívána jako teplota testovací [10].

V průběhu testu bylo aplikováno celkem pět po sobě jdoucích testovacích podnětů. Bezprostředně po skončení každého z těchto testovacích podnětů byl vyšetřovaný jedinec vyzván, aby zhodnotil intenzitu bolesti vyvolané tímto podnětem na NRS škále 0–100. Trvání každého z testovacích podnětů bylo 3 s, rychlost nárůstu teploty 10 °C/s a interstimulační interval 12 s. Podmiňující (conditioning) modulaci (viz níže) bylo ponoření levé ruky do nádrže s chladnou vodou (8 °C) na 30 s.

Protokol testování (obr. 1): iniciálně byl aplikován první testovací tepelný podnět, vyšetřovaný jedinec ohodnotil intenzitu jím vyvolané bolesti a bezprostředně poté byl vyzván k ponoření levé (netestované) ruky až po zápěstí do nádrže s chladnou vodou k zajištění podmiňující (conditioning) modulace. Během 30 s této modulace byly termosondou aplikovány další dva testovací teplé podněty (2. a 3.), opět s bezprostředním ohodnocením bolestivosti každého z nich vyšetřeným jedincem. Potom byl vyšetřovaný dobrovolník vyzván, aby ruku z nádrže s chladnou vodou vyjmul, a byly apli-

Tab. 1. Demografické charakteristiky souboru a základní výsledky jednotlivých hodnocených parametrů dynamických QST testů (CPM a TS 47 a 49 °C), a to souhrnně v celém souboru zdravých kontrol a dále odděleně u mužů a žen a/nebo ve třech oddělených věkových skupinách, vč. srovnání nálezů mezi těmito podsoubory.

Hodnoty jsou uvedeny jako medián (5. percentil; 95. percentil) v případě kontinuálních proměnných a/nebo jako absolutní (relativní) četnosti v případě proměnných kategoriálních.

Parametr	Celý soubor (n = 77)	Muži (n = 30)	Ženy (n = 47)	p	Do 40 let (n = 47)	41–60 let (n = 24)	Nad 60 let (n = 6)	p 1
věk	30 (23; 62)	37 (24; 66)	29 (22; 52)	0,29	26 (22; 39)	49 (41; 53)	63 (60; 73)	< 0,001
CPM								
teplota podnětu	48 (46; 50)	48 (46; 50)	48 (46; 50)	0,60	48 (46; 50)	49 (46; 50)	48 (46; 48)	0,26
NRS 1	60 (30; 80)	60 (40; 80)	55 (20; 70)	0,04	60 (40; 70)	50 (20; 80)	63 (40; 70)	0,25
NRS modulace	55 (10; 90)	55 (20; 86)	55 (10; 90)	0,34	60 (20; 90)	55 (0; 95)	45 (30; 86)	0,98
funkční CPM efekt	65 (84 %)	25 (83 %)	40 (85 %)	0,83	39 (83 %)	20 (83 %)	6 (100 %)	0,55
CPM efekt (poměr)	0,7 (0,3; 1,1)	0,8 (0,5; 1,1)	0,7 (0,3; 1,0)	0,01	0,7 (0,3; 1,0)	0,8 (0,3; 1,1)	0,6 (0,5; 0,9)	0,80
TS 47 °C								
NRS 1	50 (5; 80)	50 (7; 80)	45 (5; 90)	0,53	50 (20; 80)	50 (5; 80)	50 (30; 70)	0,75
předčasně ukončen*	10 (14 %)	3 (11 %)	7 (15 %)	0,62	6 (13 %)	3 (14 %)	1 (20 %)	0,90
funkční TS efekt†	67 (92 %)	24 (89 %)	43 (94 %)	0,49	44 (94 %)	18 (86 %)	5 (100 %)	0,43
TS efekt (poměr)#	1,3 (1,0; 2,7)	1,3 (1,0; 2,3)	1,3 (1,0; 3,5)	0,33	1,3 (1,0; 2,8)	1,4 (1,0; 2,5)	1,4 (1,1; 1,7)	0,85
TS efekt > 2#	11 (17 %)	2 (8 %)	9 (23 %)	0,13	7 (17 %)	4 (22 %)	0 (0 %)	0,57
TS efekt > 2,5#	5 (8 %)	1 (4 %)	4 (10 %)	0,39	4 (10 %)	1 (6 %)	0 (0 %)	0,71
TS 49 °C								
NRS 1	50 (10; 99)	55 (20; 80)	50 (10; 100)	0,31	50 (15; 99)	50 (8; 100)	50 (50; 80)	0,30
předčasně ukončen*	11 (18 %)	2 (8 %)	9 (24 %)	0,12	7 (17 %)	3 (18 %)	1 (25 %)	0,88
funkční TS efekt†	58 (98 %)	24 (100 %)	34 (97 %)	0,40	39 (100 %)	15 (94 %)	4 (100 %)	0,25
TS efekt (poměr)#	1,4 (1,1; 2,5)	1,3 (1,1; 2,3)	1,4 (1,1; 3,0)	0,63	1,3 (1,1; 2,5)	1,5 (1,0; 3,0)	1,2 (1,1; 1,4)	0,34
TS efekt > 2#	8 (16 %)	2 (9 %)	6 (21 %)	0,59	4 (12 %)	4 (29 %)	0 (0 %)	0,26
TS efekt > 2,5#	5 (10 %)	1 (5 %)	4 (14 %)	0,51	2 (6 %)	3 (21 %)	0 (0 %)	0,22

CPM – podmíněná modulace bolesti (Conditioned Pain Modulation) vyjádřená formou poměru mezi NRS mezi modulovaným podnětem s nižší NRS (druhý nebo třetí) a podnětem prvním; TS – časová sumace (Temporal Summation) vyjádřená formou poměru hodnot NRS podnětu s maximální hodnotou NRS dosaženou během testu a prvním testovaným podnětem; NRS – numerická škála bolesti (Numeric Rating Scale); QST – kvantitativní testování senzitivity (Quantitative Sensory Testing); p – statistická významnost při srovnání výsledků ve skupině mužů a žen (Mannův-Whitneyho test pro data kontinuální, chí2 test pro data kategoriální); p 1 – statistická významnost při srovnání věkových skupin do 40 let, 40–59 a 60+ let (Kruskalův-Wallisův ANOVA pro data kontinuální, chí2 test pro data kategoriální).

*Počet pacientů, u nichž bylo nutné test předčasně ukončit z důvodu vysoké bolestivosti aplikovaných podnětů (NRS 100).

† TS efekt byl hodnocen jako funkční v případě, že během testu došlo k jakémukoli vzestupu vnímané bolestivosti aplikovaných podnětů oproti prvnímu podnětu (o 1 a více bodů NRS škály), bez ohledu na to, zda pacient test dokončil či nikoli. Do hodnocení byli zařazeni všichni pacienti, u kterých byly aplikovány dva a více podnětů (tedy bez ohledu na to, zda byl test předčasně ukončen).

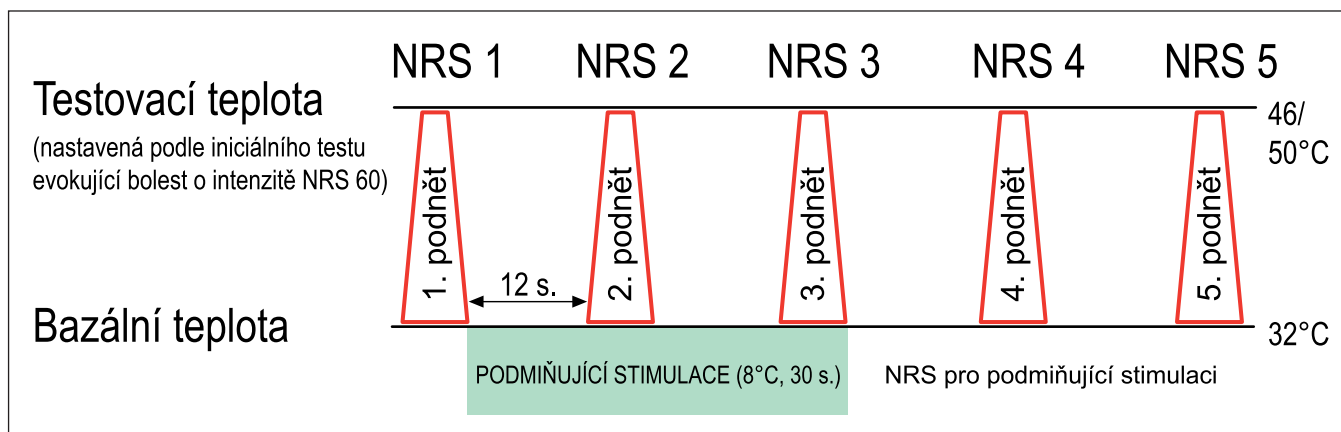
Parametry TS efektu hodnoceny pouze v případě, že byl test dokončen.

kovány poslední dva testovací podněty (4. a 5.). Na konci testování byl vyšetřovaný požádán, aby ohodnotil pomocí NRS škály také intenzitu bolesti vyvolanou podmiňující (conditioning) stimulací.

Při testu časové sumace percepce bolestivých podnětů (TS) byla termosonda umístěna na volární straně předloktí pravé horní

končetiny. V úvodu testování byla teplota termosondy nastavena na 40 °C (bazální teplota). Z této výchozí teploty docházelo opakovaně k rychlému nárůstu teploty na cílových 47 °C (nebo v následném testu event. na 49 °C). Rychlost nárůstu/poklesu teploty byla 10 °C/s s interstimulačním intervalem v trvání 2 s. Aplikováno bylo 10 iden-

tických termoalgických podnětů o teplotě 47 °C. Testování bylo ukončeno v případě, že bylo pro vyšetřovaného jedince silně bolestivé (dosažení hodnoty 100 na NRS škále). Pokud dobrovolník test uspokojivě toleroval, byl následně identický mechanismus testován s teplotou 49 °C. Během testu vyšetřovaný slovně hodnotil úroveň vnímané inten-



Obr. 1. Schéma testu podmíněné modulace bolesti (CPM).

V průběhu testu je aplikováno pět po sobě jdoucích testovacích podnětů (červené lichoběžníky odpovídající 1.–5. podnětu). Trvání každého podnětu bylo 3 s, rychlost nárůstu teploty 10 °C/s a interstimulační interval 12 s. Podmiňující (conditioning) modulací (modrý obdélník), bylo ponoření levé ruky do nádrže s chladnou vodou (8 °C) na 30 s.

zity bolesti vyvolané každým z aplikovaných podnětů pomocí NRS škály 0–100.

Detaily protokolu testování obou metod byly převzaty z již publikovaných studií [7] a odpovídají aktuálním doporučením pro tento typ testování [11].

Způsob vyjádření výsledků

CPM efekt byl vyjádřen jako poměr hodnot NRS mezi tím z obou modulovaných podnětů (2. nebo 3.), který byl vyšetřovaným jedincem hodnocen nižší hodnotou na NRS škále (tedy tím, u něhož je vyšší účinnost hodnoceného mechanismu), a prvním (nemodulovaným) podnětem aplikovaným během testu. Hodnoty poměru nižší než 1 odpovídají poklesu intenzity bolestivosti v průběhu podmiňující modulace, tedy očekávané funkci testovaného mechanismu.

TS efekt byl vyjádřen jako poměr hodnot NRS prvního aplikovaného podnětu a podnětu s nejvyšší hodnotou NRS dosaženou během testování. Hodnoty poměru větší než 1 představují nárůst intenzity vnímané bolestivosti během testu, který je očekávanou funkcí testovaného mechanismu.

Vlastní CPM i TS efekt je tudíž vyjádřen formou poměru jako bezrozměrný koeficient. Dané hodnocení je v souladu s aktuálními doporučeními pro metodiku dQST [11].

Funkčnost obou testovaných mechanismů byla dále vyjádřena kvalitativně (ano nebo ne) v závislosti na tom, zda během testu došlo k poklesu (v případě CPM testu) nebo vzestupu (v rámci vyšetření TS) hodnot NRS alespoň o 1 bod na použité škále o rozsahu 0–100 ve srovnání s prvním testovaným podnětem.

U testů časové sumace byl dále sledován výskyt abnormálně zvýšené funkce hodnoceného mechanismu (tedy skutečnost, zda během testu došlo k vzestupu hodnot NRS nad dvojnásobek, resp. 2,5násobek NRS hodnoty prvního podnětu), která je pronociceptivní abnormitou testu.

Výsledky všech sledovaných parametrů byly vyhodnoceny mj. s ohledem na věk a pohlaví zařazených jedinců.

Statistické zpracování

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí software SPSS 22.0.0.1 (IBM Corporation 2014) and Statistica verze 12 (StatSoft, 2013).

Ke zviditelnění rozložení primárních hodnot jednotlivých testovaných parametrů byla použita standardní deskriptivní statistika, tj. mediány s rozsahem hodnot (definovaným 5.–95. percentilem). Srovnání hodnocených kontinuálních parametrů bylo provedeno pomocí Mannova-Whitneyova testu, při vícečetných srovnáních pak pomocí Kruskalova-Wallisova ANOVA testu (tj. neparametrického testu analogického ANOVA). Pro srovnání kategoriálních dat byl použit chí kvadrát test.

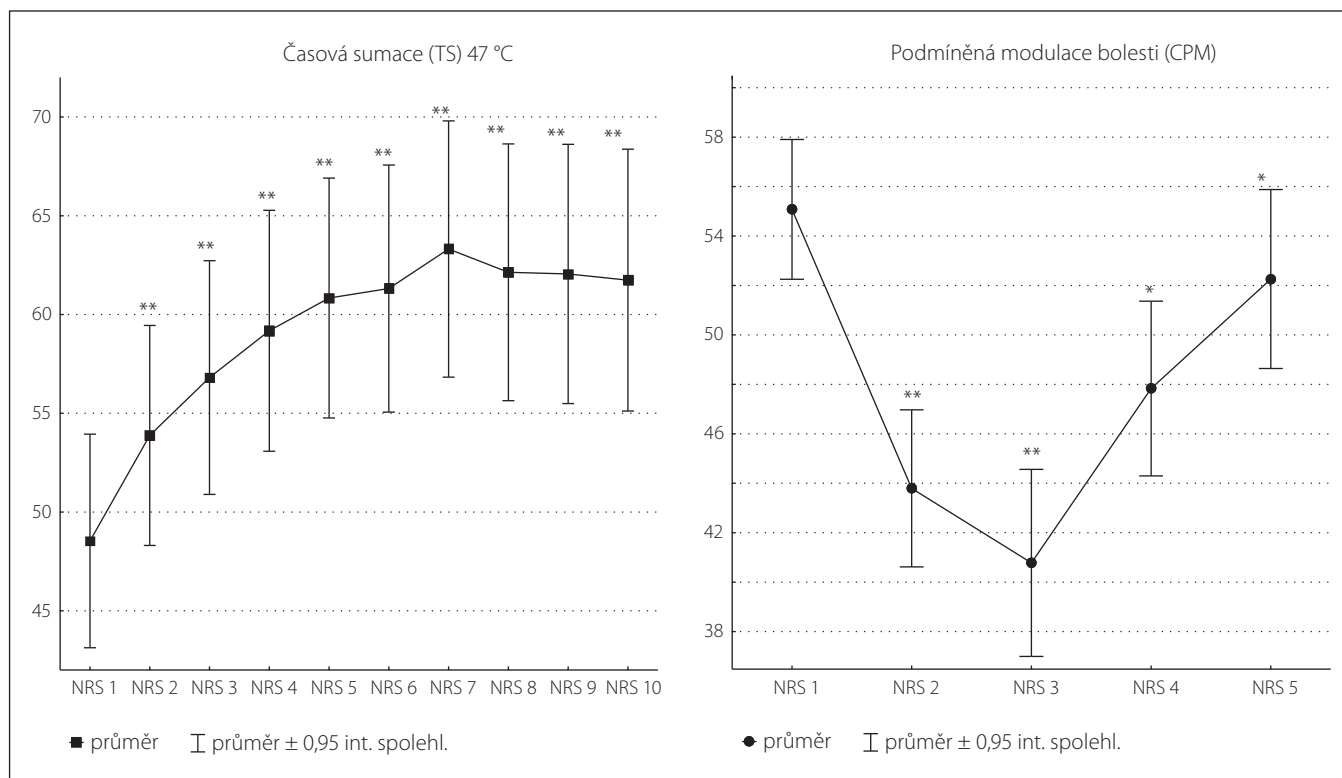
Výsledky

Podmíněná modulace bolesti – průběh testu, vliv pohlaví a věku

Test CPM efektu byl proveden u všech 77 zdravých dobrovolníků a dokončili jej všichni testovaní jedinci. Intenzita bolesti vyvolaná podmiňující modulací (tedy ponořením netestované končetiny do nádrže s chladnou vodou) dosahovala v celém sou-

boru hodnot téměř identických s testovanými bolestivými podněty. Při skupinovém hodnocení v celém souboru zdravých dobrovolníků byla tudíž použita modulace dostatečně intenzivní pro vyvolání testovaného efektu.

U většiny vyšetřovaných jedinců (84 %) byl během podmiňující modulace prokázán očekávaný pokles vnímané bolestivosti aplikovaných testovacích podnětů (2. a/nebo 3. podnět testu) (graf 1, tab. 1), což odpovídá funkčnosti testovaného mechanismu. Podíl jedinců, u nichž byl prokázán funkční CPM mechanismus, byl obdobný ve všech podskupinách vyšetřovaného souboru (muži a ženy, mladší a starší) (tab. 1). Jedinci, u nichž nebyl funkční CPM mechanismus, vykazovali významně nižší bolestivost všech aplikovaných termoalgických podnětů ve všech provedených testech TS i CPM (vyjma podnětů modulovaných) ve srovnání s dobrovolníky s funkčním CPM ($p = 0,04 - < 0,001$). Výrazný rozdíl v tomto smyslu byl zachycen i pro NRS modulujícího podnětu (medián 40 ve skupině s nevýbavným CPM efektem a 60 ve skupině s efektem výbavným; $p = 0,03$). Podobně vykazovali tito jedinci i nižší hodnoty NRS prvního (nemodulovaného) podnětu (medián = 50) oproti dobrovolníkům s výbavným CPM efektem (medián = 60) ($p = 0,005$), a to i přesto, že použitá testovací teplota byla u nich naopak vysoce významně vyšší (medián = 50 °C oproti 48 °C ve skupině s výbavným CPM efektem; $p < 0,001$). V rámci DFNS-QST protokolu [13] pak byly ve skupině dobrovolníků, u nichž nebyl výbavný CPM efekt, zaznamenány signifikantně vyšší hod-



Graf 1A, B) Vývoj hodnot NRS v průběhu testu časové sumace s použitím teploty 47 °C (TS, graf 1A) nebo podmíněné modulace bolesti (CPM, graf 1B) v celém souboru zdravých kontrol.

Střední bod představuje vždy průměr, whisker pak jeho $\pm 0,95$ interval spolehlivosti.

Podněty, jejichž bolestivost byla v celé podskupině souhrnně hodnocena jako signifikantně vyšší (u TS) nebo nižší (u CPM) ve srovnání s NRS hodnotou prvního podnětu, jsou v grafu označeny pomocí hvězdiček, a to podle úrovně statistické významnosti buďto * (při $p = 0,001-0,05$) nebo ** (při $p < 0,001$).

noty termoalgieckých prahů (data podrobněji neuvedena).

Vliv věku na funkci CPM nebyl zachycen (tab. 1). Prokázán však byl statisticky významný rozdíl CPM efektu v závislosti na pohlaví: ženy v naší studii udávaly signifikantně nižší hodnoty NRS hodnot u podnětů aplikovaných v průběhu podmiňující modulace (tj. 2. a 3. podnět testu) ve srovnání s muži, přičemž rozdíly bolestivosti vyvolané prvním (nemodulovaným) testovacím podnětem nebyly statisticky významné. CPM efekt byl tedy u testovaných žen v ovulační fázi MC významně vyšší než u mužů (tab. 1).

Časová sumace – průběh testu, vliv pohlaví a věku

Časová sumace byla testována u 74 zdravých dobrovolníků. Test s použitím teploty 47 °C nedokončilo 10 dobrovolníků (tři muži a sedm žen) (14 % z testovaných) (tab. 1).

Ve všech nedokončených případech byl důvodem přerušení testu velmi silný nárůst bolestivosti podnětů aplikovaných během testování dosahující hodnoty 100 na NRS

škále. Jedinci, kteří test nedokončili, vykazovali signifikantně vyšší bolestivost již prvního podnětu, aplikovaného během testu: medián NRS prvního podnětu byl 45 u dobrovolníků, kteří test dokončili, a 75 u těch, kteří jej nedokončili ($p = 0,003$).

Vyšetření s teplotou 49 °C nebylo prováděno u jedinců, u nichž bylo nutné ukončit předčasně test s použitím nižší teploty, a dále u dvou žen, u kterých byl test s nižší teplotou sice dokončen, ale poslední podnět byl také skórován hodnotou NRS 100. Testování bylo tedy započato u 62 zdravých dobrovolníků (24 mužů a 38 žen). Z toho u tří žen byl hned první podnět vnímán jako extrémně bolestivý (NRS 100), a vyšetření proto dále nepokračovalo. V následujícím průběhu byl test ukončen u dalších osmi testovaných osob (tab. 1). I zde bylo u jedinců s nutností předčasného ukončení testu vysoce signifikantně vyšší NRS prvního podnětu testu (medián = 90) oproti dobrovolníkům, kteří test dokončili (medián = 50) ($p = 0,002$).

Při hodnocení časové sumace byl zaznamenán pozvolný nárůst vnímané bolesti-

vosti aplikovaných podnětů odpovídající očekávané funkci testovaného mechanismu u naprosté většiny vyšetřovaných jedinců všech sledovaných skupin (graf 1, tab. 1). Při testu s teplotou 47 °C byl mechanismus funkční u 92 % jedinců, kteří dokončili test, při teplotě 49 °C u 98 % z nich (tab. 1). U šesti jedinců (8 %) nedošlo při teplotě 47 °C k žádnému nárůstu (ani poklesu) vnímané bolestivosti v celém průběhu testu, identický průběh měl test i u jednoho jedince (2 %) při testování s teplotou 49 °C (u této ženy nedošlo ke změně vnímané bolestivosti podnětů v ani v průběhu testu s použitím nižší teploty). Příčinou absence efektu přitom nebyla abnormálně nízká bolestivost podnětu. Hodnoty NRS prvního podnětu se u jedinců s nefunkčním TS efektem významně nelišily od osob, u nichž byla zaznamenána očekávaná funkčnost mechanismu ($p = 0,88$).

Rozdíly v hodnotě maximálního TS efektu dosaženého při použití teploty 47 a 49 °C nebyly statisticky významné (hodnoty jsou uvedeny v tab. 1; $p = 0,24$).

Hodnoty TS efektu se ve většině případů pohybovaly v rozmezí od 1 do 2 (tab. 1). U části vyšetřených jedinců přesáhla tato hodnota 2,0 či dokonce 2,5. Jedinci, u nichž byla hodnota TS efektu nad 2, resp. 2,5, vykazovali v obou TS testech (47 i 49 °C) vysoce signifikantně nižší hodnoty NRS prvního podnětu (a tedy vyšší prostor pro následný nárůst hodnot v průběhu testování) ve srovnání s jedinci, u nichž byl TS efekt v obvyklém rozmezí 1–2 ($p < 0,001$) (data podrobněji neuvedena).

Žádný ze sledovaných parametrů nevykázal statisticky významné rozdíly mezi muži a ženami ani mezi jedinci různých věkových skupin (tab. 1), a to při použití teploty 47 ani 49 °C.

Souvislost výsledků obou dQST testů

Ve sledovaném souboru nebyla zachycena statisticky prokazatelná souvislost výsledků CPM a TS testu: počty dobrovolníků s atypickými nálezy TS (ať ve smyslu snížení nebo zvýšení funkce tohoto mechanismu) se v podsouborech jedinců s funkčním a nefunkčním CPM mechanismem významně nelišily (data neuvedena). Vlastní hodnoty TS efektu (při jakémkoli způsobu jeho vyjádření) se mezi dobrovolníky s funkčním a nefunkčním CPM efektem významně nelišily ($p = 0,40–0,88$).

Podobně se nelišila ani hodnota CPM efektu mezi jedinci s TS efektem vyšším než 2, resp. 2,5 při srovnání s dobrovolníky, jejichž TS efekt se pohyboval v obvyklém rozmezí 1 a 2 ($p = 0,38–0,86$).

Diskuze

Prezentovaná studie potvrdila použitelnost, jednoduchost i uspokojivou toleranci zvolených algoritmů vyšetření podmíněné modulační bolesti i časové sumace. U naprosté většiny testovaných zdravých dobrovolníků byla prokázána funkčnost obou mechanismů. V rámci podmíněné modulační bolesti byla nevybavnost očekávaného efektu (která je pronociceptivní abnormitou testu) ve většině případů podmíněna nevhodnými technickými parametry stimulace (tj. nedostatečnou bolestivostí testovacích podnětů a/nebo podnětu modulujícího). V případě časové sumace představuje pronociceptivní abnormita testu abnormálně vysoký nárůst vnímané bolestivosti podnětů. Také tento průběh testu byl v našem souboru zdravých dobrovolníků většinou podmíněn technicky, tj. nižší bolestivostí iniciálních podnětů aplikovaných během testu.

Věk nemá u zdravých dobrovolníků významný vliv na funkci CPM ani TS mechanismu. U žen v ovulační fázi MC byla prokázána lepší funkce CPM efektu v porovnání s muži, což svědčí pro jejich zřetelně antinociceptivní nastavení v této fázi cyklu.

Náročnost a průběh testování, volba použitých algoritmů testů, nálezy testovaných mechanismů u zdravých dobrovolníků

Většina zařazených jedinců byla schopna bez problémů absolvovat všechny použité testy. Pro některé z nich bylo však v úvodu testování poněkud obtížné využití NRS škály pro hodnocení bolestivosti vyvolané testovanými podněty a měli navzdory iniciálním instrukcím tendenci nahradit numerické hodnocení slovním popisem. V těchto případech bylo nutné opětovné vysvětlení principu testování optimálně spojené s aplikací „zkušebních podnětů“, tedy jakýsi praktický zácvik v použití NRS škály. Před vlastním testováním je proto důležité pacienty detailně instruovat a optimálně aplikovat úvodní zkušební podnět pro ověření uspokojivého porozumění instrukcím k testu a principu použití NRS škály na straně vyšetřovaného jedince. Určitým problémem byl také rychlý sled po sobě následujících podnětů v testech časové sumace. V tomto testu bylo proto pro některé dobrovolníky obtížné hodnotit každý z aplikovaných podnětů. Rychlá aplikace podnětů je přitom podmínkou pro funkci TS mechanismu. Při prodlužování interstimulačních intervalů se časová sumace rychle snižuje a brzy zcela vymizí. V naší studii byla problematická zejména kombinace rychlého sledu podnětů s širokým rozpětím NRS škály (0–100) poskytujícím vyšetřovaným jedincům větší prostor pro úvahy nad konkrétní hodnotou NRS vhodnou pro daný podnět, pro které však nebyly při rychlém průběhu testu dostatečné podmínky. V úvodu TS testu je proto nezbytné vyšetřované jedince informovat, že podněty v testu rychle navazují jeden na druhý a spíše než na přesnou hodnotu NRS je nutné zaměřit se na změnu vnímané bolestivosti ve srovnání s předchozími podněty.

Podmíněná modulační bolesti

Algoritmus testování CPM je v publikovaných studiích velmi variabilní [4,6–11]. Nejméně konstantním parametrem je volba použité podmiňující modulační, která může být zprostředkována řadou různých typů algických podnětů (např. bolestivé teplo, me-

chanický algický podnět apod.) [6,10,11]. V naší studii jsme pro tento účel zvolili aplikaci bolestivého chladového podnětu evokovaného ponořením netestované končetiny do chladné vody, která je nejčastěji využívaným typem modulujícího podnětu [4,7,10,12]. Teplota chladné vody se v různých studiích pohybuje v rozsahu od „ice water“ [12] do 12 °C [7]. Vyšší teploty nejsou dostačující pro vyvolání CPM efektu [10]. V naší studii byla teplota modulujícího podnětu nastavena na 8 °C (vzhledem k špatné toleranci nižších teplot podmiňujícího podnětu u řady testovaných jedinců dle osobních zkušeností vyšetřujících během zavádění metodiky). Bolestivost podmiňující modulační dosáhla v naší studii hodnot srovnatelných s bolestivostí vyvolanou podněty testovanými, což spolu s výbavným CPM efektem u většiny jedinců ve všech hodnocených podskupinách podporuje správnost zvoleného testovacího algoritmu. Stejně tak výše uvedené skutečnosti svědčí pro správnost volby testovacích podnětů, jejichž teplota byla nastavena v úvodu testu tak, aby byl použitý podnět vyšetřovaným jedincem hodnocen co nejbližší úrovní NRS = 60. Tolerance CPM testu byla při tomto způsobu testování ve sledovaném souboru zcela neproblematická. Užívaný algoritmus vyšetření lze proto doporučit pro použití v klinické a experimentální praxi.

U malé části zařazených jedinců v našem souboru nebyl CPM efekt výbavný. Tato podskupina vykazovala významně nižší bolestivost podmiňující modulační i testovacích podnětů oproti dobrovolníkům s funkčním CPM mechanismem. Jedinci s nevybavným CPM efektem měli také signifikantně vyšší hodnoty termoalgických prahů v rámci běžného QST vyšetření. V souladu s touto skutečností byla teplota použitých testovacích podnětů v této skupině významně vyšší než u osob s funkčním CPM mechanismem, avšak ani tak nedosáhla bolestivosti prvního testovacího podnětu u většiny z těchto dobrovolníků požadované hodnoty NRS 60. Rozsah teplot testovacích podnětů je totiž limitován použitým stimulatorem a nejvyšší dosažitelná teplota je 50 °C. Ze studií využívajících standardní QST protokoly je známo, že u části zdravých jedinců leží termoalgický práh až nad touto hodnotou nebo se této hodnotě blíží [3,13]. Pokud tedy testované teploty (v rozsahu 46–50 °C) nevyvolaly u vyšetřovaného jedince bolestivý vjem na úrovni NRS = 60, byla pro testování použita teplota nejvíce se této hodnotě blížící (větši-

nou nejvyšší testovaná teplota, tj. 50 °C), která však minimálně v části z nich byla zřejmě pod úrovní algického prahu nebo byla jen mírně bolestivá. Stejně tak tito jedinci vnímali jako méně bolestivý i podnět modulující (tedy ponoření netestované končetiny do nádrže s chladnou vodou). Intenzita testovacích podnětů a/nebo podnětu modulujícího tak v této skupině dobrovolníků pravděpodobně nebyla dostačující k vyvolání CPM mechanismu. Absence CPM efektu tudíž u těchto jedinců pravděpodobně neodráží dysfunkci centrálních modulačních mechanismů algické percepce, ale spíše obecně nižší senzitivitu vůči termalgickým stimulům. Při hodnocení CPM efektu je proto vhodné zohlednit, zda je bolestivost testovacích i modulujících podnětů dostatečná, a v případě, že efekt není výbavný a bolestivost obou podnětů či některého z nich není dostačující, je vhodné pozměnit algoritmus testování a použít podněty evokující u daného jedince vyšší bolestivost (pokud to umožní technické podmínky stimulace). Nelze-li za daných technických podmínek dosáhnout dostatečné algické stimulace testovacího a/nebo modulujícího podnětu, nedá se nevybavnost efektu považovat za spolehlivý průkaz abnormality.

Časová sumace

Stejně jako v případě podmíněné modulace bolesti existuje i v případě časové sumace bolestivých podnětů řada různých způsobů testování. V naší studii byl použit jeden z nejčastějších algoritmů vyšetření, kdy je mechanismus testován opakovanou aplikací termalgických podnětů [7]. Časovou sumaci lze však vyvolat i pomocí jiných typů podnětů a testování WUR je zahrnuto např. i do komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity podle německé multicentrické skupiny DFNS, kde je využívána stimulace kalibrovaným špendlíkem evokujícím ostrou, mechanicky vyvolanou bolest [3,13]. V prezentované studii byl test s ohledem na vysokou bolestivost vyvolanou opakovanou termickou stimulací předčasně ukončen u 14 % vyšetřovaných dobrovolníků při testování teplotou 47 °C, a dokonce u dalších 18 % při teplotě podnětu na úrovni 49 °C. Jedinci, u nichž bylo nutné test předčasně ukončit, udávali významně vyšší bolestivost již prvního testovacího podnětu ve srovnání s dobrovolníky, kteří test dokončili. Pro běžné použití u jedinců s intaktní termickou a termalgickou percepcí je proto výhodnější algoritmus vyšetření s podněty o tep-

lotě 47 °C nebo dokonce ještě nižší, protože vyšší teplota stimulace není některými z nich dobře tolerována. Testování pomocí vyšší teploty aplikovaných podnětů by naopak mohlo být účelně využito u pacientů s elevací termalgických prahů, u nichž není podnět o teplotě 47 °C vnímán jako bolestivý [3,13], protože jde o teplotu pod úrovní jejich algického prahu, která nemusí být dostatečně účinná k vyvolání testovaného mechanismu [3,13]. Optimálním postupem při výběru vhodné testovací teploty by tedy byl postup analogický testování CPM efektu, kdy by byl v úvodu testování nejprve vyhledán termický podnět evokující bolestivost na úrovni např. NRS 40 a ten by byl použit pro testování TS efektu.

U malé části vyšetřovaných jedinců nedošlo v průběhu testu k očekávanému nárůstu bolestivosti podnětu, který odpovídá fyziologické funkci testovaného mechanismu. Nevybavnost TS efektu byla zaznamenána u 8 % zařazených dobrovolníků při stimulaci teplotou 47 °C a pouze u 2 % z nich při použití vyšší teploty testování. Nefunkčnost mechanismu přitom nebyla ve většině případů podmíněna nedostatečnou intenzitou použité stimulace. Pouze u jednoho z dobrovolníků byly všechny podněty TS testu hodnoceny číslem 1 na NRS škále o rozsahu 0–100. V celé skupině jedinců s nevybavným TS efektem však nebyla bolestivost prvního podnětu signifikantně odlišná od dobrovolníků, u nichž byl efekt výbavný. Minimální počet zdravých dobrovolníků, u nichž nebyl v naší studii TS efekt výbavný, nicméně představuje raritní okolnost, která v podstatě odpovídá obvyklé situaci, kdy jsou parametry ve zdravé populaci ve fyziologickém rozmezí u 90 % jedinců. Absence nárůstu bolestivosti při repetitivní stimulaci algickým podnětem byla zaznamenána např. i u části zdravých dobrovolníků vyšetřovaných v rámci tvorby normativních dat pro komplexní protokol testování senzitivity německé multicentrické skupiny pro výzkum neuropatické bolesti (DFNS) [3,13], kde byl identický mechanismus testován pomocí mechanických algických podnětů (kalibrovaným špendlíkem). V souladu s našimi daty tak výsledky této studie potvrzují, že u části zdravých jedinců nedochází v testech časové sumace k nárůstu vnímané bolestivosti a tento průběh vyšetření nepředstavuje zřejmě abnormální nález.

Pronociceptivní abnormitou TS testu je naopak výrazně vysoký nárůst bolestivosti podnětu v průběhu testu. V našem souboru

se hodnoty maximálního TS efektu, vyjádřené formou poměru maximální dosažené NRS a iniciální NRS hodnoty v průběhu testu, pohybovaly většinou v rozmezí 1–2. U části jedinců byly hodnoty vyšší (nad 2 nebo dokonce 2,5). Tito dobrovolníci však vykazovali signifikantně nižší bolestivost prvního podnětu v testu (a měli tedy vyšší prostor pro další nárůst bolestivosti v průběhu testu). Zvýšený TS efekt tak u nich pravděpodobně opět neodráží dysfunkci centrálních modulačních mechanismů algické percepce, ale spíše odlišnou termalgickou percepci, protože tito jedinci vnímali použité testovací podněty při jednorázové stimulaci jako méně bolestivé.

Vliv fyziologických proměnných na funkci CPM a TS

Fyziologické proměnné (věk, pohlaví) jsou často udávané faktory s předpokládaným vlivem na funkci centrálních modulačních mechanismů algické percepce [5,6,8–10,12]. U žen je navíc zvažována odlišná funkce těchto mechanismů v různých fázích MC [9,12]. Variabilita funkce centrální modulace algické percepce přitom pravděpodobně souvisí i s odlišnou predispozicí k rozvoji chronických bolestivých stavů [5,6]. Tato predispozice je obecně vyšší u starších jedinců a u žen, tedy ve skupinách, kde je zvažována nižší efektivita CPM mechanismu [5,6].

Vliv pohlaví na percepci bolesti a funkci jejich centrálních modulačních mechanismů obecně je dobře známý. Receptory pro pohlavní hormony se nacházejí v mnoha oblastech mozku, vč. oblastí zapojených v percepci bolesti a její centrální modulaci [14]. Kolísání hladin pohlavních hormonů je tak jednoznačný podklad známé klinické skutečnosti, že se v různých fázích MC mění výskyt řady bolestivých stavů (např. migrenózních bolestí hlavy), který typicky vzrůstá v premenstruačním a menstruačním období [14]. Studie cíleně zaměřené na problematiku vlivu MC na modulaci percepce bolesti prokazují zcela souladu s tímto klinickým pozorováním, že funkce inhibičních modulačních mechanismů (tj. CPM efekt) je signifikantně nejnižší přibližně od 5. dne před menstruací po 3. den po ní a naopak nejvyšší v ovulační fázi MC (kdy je účinnost mechanismus jednoduše lepší než ve fázi menstruační, folikulační a luteální) [9,12]. Funkce excitačních modulačních mechanismů (např. TS efektu) není v průběhu MC signifikantně odlišná. Zatímco kolísání funkce CPM efektu v prů-

běhu MC je poměrně jasná, výsledky skupinového srovnání funkce tohoto mechanismu mezi muži a ženami v publikovaných studiích nejsou jednoznačné [14]. Řada prací prokazuje nižší CPM efekt u žen [10,14], většina z těchto studií však nezohledňuje fázi MC a/nebo vyšetřuje ženy v jeho folikulární fázi, kdy je efekt CPM mechanismu nižší oproti fázi ovulační.

Naše studie testovala ženy v ovulační fázi MC neboli v období nejvyšší funkce CPM mechanismu. Naše výsledky prokázaly u žen v ovulační fázi MC signifikantně vyšší CPM efekt oproti mužům, zatímco rozdíly v testu časové sumace nebyly statisticky významné. Tyto výsledky tak svědčí pro zřetelné antinociceptivní nastavení žen v ovulační fázi MC, což je z fyziologického hlediska zcela opodstatněná a logický mechanismus.

Poměrně překvapivým nálezem v naší studii se může zdát absence jasného vlivu věku na funkci CPM i TS mechanismu ve sledovaném souboru. Věkově podmíněné změny funkce centrálních modulačních mechanismů algické percepce jsou v publikovaných studiích prokazovány zejména u osob starších šedesáti let a jsou považovány za jeden z faktorů podílejících se na zvýšeném výskytu chronických bolestivých stavů u starších pacientů [15–17]. Většina prací prokazujících změny CPM nebo TS efektu u jedinců vyššího věku však využívá pro evidenci těchto změn srovnání nálezů ve věkově velmi odlišných skupinách zdravých dobrovolníků. Nálezy u jedinců starších šedesáti let jsou tak převážně srovnávány s nejmladšími dospělými [15–17]. Například Edwards et al srovnávali nálezy CPM efektu ve skupinách s věkovým průměrem 22 a 78 let [16]. Při tomto nastavení byly sice rozdíly v obou souborech statisticky signifikantně odlišné, v konkrétních parametrech však rozdíly představovaly jednotky průměrných hodnot NRS. V naší studii jsme srovnávali nálezy v daleko méně věkově odlišných souborech, což je pravděpodobně podkladem odlišných výsledků. Vzhledem k velmi přísným vstupním kritériím se nám nezdařilo zařadit do studie větší množství jedinců v nejstarší věkové kategorii (nad 60 let), u nichž by bylo možné očekávat výraznější změny. I přes velmi malý počet jedinců v této věkové podskupině jsme se pokusili vyhodnotit jejich nálezy i odděleně od ostatních dobrovolníků ve věkové skupině 40+. Ani v tomto případě však nebyl zachycen významný rozdíl žádného ze sledovaných parametrů DNIC ani TS efektu.

Vedle malého počtu zařazených jedinců se na této skutečnosti může podílet sku-

tečnost, že publikované studie [17] prokázaly signifikantně vyšší hodnoty CPM efektu u jedinců s menší tělesnou bolestí („bodily pain“) a lepší fyzickou kondicí při hodnocení pomocí dotazníku SF-36 (The Short Form (36) Health Survey) [18]. Vstupním kritériem pro zařazení do našeho souboru zdravých dobrovolníků byla přítomnost absence jakýchkoli chronických bolestí, neurologických onemocnění a většiny závažnějších onemocnění interních, což je vcelku obvyklá situace u jedinců nejmladších věkových kategorií, ale poměrně neobvyklá u osob nad 60 let věku. Jedinci zařazení do naší studie byli tedy v dobré fyzické kondici a v určitém smyslu „superzdraví“. Při zohlednění nálezů poslední jmenované studie šlo tedy o osoby méně predisponované k rozvoji chronických bolestivých stavů než obecná populace.

V souhrnu z našich dat vyplývá, že u zdravých jedinců bez chronických bolestí nedochází po 40. roce věku k významné změně funkce CPM ani TS efektu. Ani po 60. roce věku není jejich funkčnost u zdravých osob v dobré fyzické kondici signifikantně alterována. Věkově podmíněné změny funkce uvedených mechanismů tak pravděpodobně nejsou „normou“, jakkoli mohou být u starších jedinců obvyklé.

Závěr

V souhrnu prezentovaná studie potvrdila, že podmíněná modulace bolesti i časová sumace percepce bolestivých podnětů jsou spolehlivě výbavné u naprosté většiny zdravých jedinců. Případné změny funkce testovaných mechanismů je vhodné vždy nejprve posuzovat z hlediska technických parametrů stimulace, zejména vhodné intenzity testovacích a/nebo modulujících podnětů. Atypický průběh testu lze tedy pokládat za možnou abnormitu až po ověření, že je intenzita stimulačních podnětů i podnětu modulujícího dostatečná, ale nikoli zbytečně vysoká pro potřeby příslušného testu.

Algoritmus testování podmíněné modulace bolesti je možné pro další použití doporučit v identické formě, jaká byla využívána v prezentované studii. Pro testování časové sumace je vhodné předřadit vlastnímu testu výběr vhodné testovací teploty pomocí iniciačních testovacích aplikací různých tepelných podnětů, stejně jako je tomu v testu CPM.

Provedená studie potvrdila významný vliv pohlaví na funkci centrálních modulačních mechanismů algické percepce a proká-

zala zřetelné antinociceptivní nastavení žen v ovulační fázi MC.

Věkově podmíněné změny funkce centrálních modulačních mechanismů algické percepce naopak přesvědčivě prokázány nebyly, což svědčí pro zachovalou funkci těchto mechanismů i u starších zdravých jedinců.

Seznam použitých zkratk

QST – Quantitative Sensory Testing (kvantitativní testování senzitivity)
 CPM – Conditioned Pain Modulation (podmíněná modulace bolesti)
 DNIC – Diffuse Noxious Inhibitory Control (podmíněná modulace bolesti)
 TS – Temporal Summation (časová sumace)
 WUR – Wind-Up Ratio (wind-up fenomén)
 NRS – Numeric Rating Scale (numerická škála bolesti)
 dQST – dynamic methods of Quantitative Sensory Testing (dynamické metody kvantitativního testování senzitivity)

Literatura

1. Vlčková E, Šrotová I. Vyšetření senzitivity. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110: 402–418.
2. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17(8): 1010–1018. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
3. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006; 123(3): 231–243.
4. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E et al. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008; 138(1): 22–28.
5. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(5): 611–615. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833c348b.
6. Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain* 2009; 10(6): 556–572. doi: 10.1016/j.jpain.2009.02.002.
7. Eisenberg E, Midbari A, Haddad M, Pud D. Predicting the analgesic effect to oxycodone by „static“ and „dynamic“ quantitative sensory testing in healthy subjects. *Pain* 2010; 151(1): 104–109. doi: 10.1016/j.pain.2010.06.025.
8. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(5): 611–615. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833c348b.
9. Tousignant-Laflamme Y, Marchand S. Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain* 2009; 146(1–2): 47–55. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.018.
10. Granot M, Weissman-Fogel I, Crispel Y, Pud D, Granovsky Y, Sprecher E et al. Determinants of endogenous analgesia magnitude in a diffuse noxious inhibitory control (DNIC) paradigm: do conditioning stimulus painfulness, gender and personality variables matter? *Pain* 2008; 136(1–2): 142–149.
11. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain* 2015; 19(6): 805–806. doi: 10.1002/ejp.605.
12. Rezaei T, Hirschberg AL, Carlström K, Ernberg M. The influence of menstrual phases on pain modulation

in healthy women. *J Pain* 2012; 13(7): 646–655. doi: 10.1016/j.jpain.2012.04.002.

13. Šrotová I, Vlčková E, Straková J, Kincová S, Adamová B, Dušek L et al. Validace české verze komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity. *Cesk Slov Neurol N* 2015; 78/111(4): 442–452.

14. Popescu A, LeResche L, Truelove E, Drangsholt M. Gender differences in pain modulation by diffuse no-

xious inhibitory controls: a systematic review. *Pain* 2010; 150(2): 309–318. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.013.

15. Van Wijk G, Veldhuijzen D. Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *Pain* 2010; 11(5): 408–419. doi: 10.1016/j.jpain.2009.10.009.

16. Edwards R, Fillingim R, Ness T. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison

of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults. *Pain* 2003; 101(1–2): 155–165.

17. Edwards RR, Ness TJ, Weigent DA, Fillingim RB. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain* 2003; 106(3): 427–437.

18. Ware JE jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6): 473–483.

Projekt ncRNAPain

Rádi bychom vás informovali o projektu ncRNAPain, který bude zkoumat ncRNAs specificky u vybraných klinických jednotek provázených neuropatickou bolestí – zejména u bolestivé diabetické neuropatie (pDPN), traumatických neuropatií a chronického regionálního bolestivého syndromu (CRPS) s cílem získat poznatky o mechanismech chronické bolesti.

Na základě porozumění mechanismů indukce a udržení chronické bolesti a přenosu výsledků preklinického a klinického výzkumu do klinické praxe zlepšit kvalitu života nemocných a snížit celospolečenskou zátěž způsobenou chronickou bolestí v Evropě.

Projekt je podporován ze 7. rámcového programu EU, na kterém se podílí řada center ostatních evropských zemí (Dánsko, Francie, Německo, Rakousko, Velká Británie) a Izraele.

Trvání projektu: 1. 11. 2013–31. 10. 2017.

Kteří pacienti a zdraví dobrovolníci se mohou účastnit výzkumu?

- pacienti s cukrovkou 1. nebo 2. typu a bolestivou nebo nebolestivou formou diabetické neuropatie (ať už prokázanou nebo při podezření na tuto komplikaci cukrovky),
- pacienti s poraněním periferního nervu déle než 3 měsíce od úrazu,
- zdraví dobrovolníci netrpící chronickou bolestí ve věku 40–70 let.

Výzkum bude probíhat v 1. fázi na Neurologické klinice Fakultní nemocnice Brno.

Pro více informací o projektu a pro ověření vhodnosti kandidáta k účasti ve studii, kontaktujte prosím:

Jana Novohradská

laborantka

E-mail: neuropain@seznam.cz

Telefon: +420 733 165 191

Pacientům a dobrovolníkům účast v projektu umožní kromě podílení se na zajímavém a špičkovém výzkumu, jehož výsledky mohou zásadně ovlivnit léčbu chronické bolesti, také upřesnění stupně a typu postižení periferních nervů a v případě zájmu zejména u bolestivé formy následná konzultace stran optimální léčby.

*prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc., FCMA
garant projektu*