

UNIVERZITA KARLOVA

Fakulta tělesné výchovy a sportu

**Dynamické změny centrální reaktivity v kontextu
fyzioterapeutické praxe**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce:

MUDr. David Pánek, PhD.

Vypracovala:

Bc. Justýna Brokešová

Praha, duben 2023

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou diplomovou práci zpracovala samostatně, a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne

.....

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala zejména vedoucímu mé práce MUDr. Davidu Pánkovi, PhD., za odborné a trpělivé vedení po celou dobu spolupráce. Děkuji za pomoc při nasměrování v tématu, cenné připomínky k obsahové i strukturální podobě práce, a především za všechny čas vynaložený na konzultace a opravu práce. Dále bych na tomto místě chtěla poděkovat své rodině za podporu v průběhu celého studia, mému drahému manželovi Kryštofovi za technické zázemí a pravidelné zálohování dat, a na závěr také naší kočce domácí Bešince za emoční kontaktní podporu v průběhu psaní práce.

Abstrakt

Název práce: Dynamické změny centrální reaktivity v kontextu fyzioterapeutické praxe

Cíl práce: Cílem této diplomové práce je vyhledat, utřídit a shrnout dosavadní poznatky o fenoménu centrální senzitivace z dostupné české i světové literatury, a to v kontextu fyzioterapeutické praxe z hlediska diagnostických nástrojů a možných léčebných postupů včetně jejich využitelnosti v praxi.

Metody: Tato práce je zpracována metodou literární rešerše. Studie byly vyhledávány v následujících vědeckých databázích: PubMed, Web of Science a ScienceDirect. Informační zdroje se pro zahrnutí do přehledu musely zabývat některým z diagnostických nebo terapeutických postupů zaměřených na centrální senzitivaci u bolestivých stavů. Z uvedených databází bylo získáno celkem 1032 studií, po aplikaci všech definovaných kritérií bylo ve výsledném přehledu shrnuto 34 z nich, a to 21 studií týkajících se diagnostických metod a 13 studií zkoumajících terapeutické postupy.

Výsledky: Nejčastější diagnostické metody používané pro vyšetření centrální senzitivace jsou dotazník CSI a protokol QST, jednoznačně určit nejvhodnější postup vzhledem k heterogenitě studií i diagnóz spadajících do CSS nebylo možné. Z terapeutických postupů se v praxi nejčastěji zkoumal vliv manuálních technik na CS složku bolesti, dále byla také častá pohybová terapie včetně imaginace pohybu. Jako vysoce efektivní se ukázala metoda edukace o neurofyzilogii bolesti, a to zejména v kontextu multimodální terapie.

Závěr: Centrální senzitivace jako projev zvýšené reaktivity CNS na bolest je ve fyzioterapeutické praxi a léčbě chronické bolesti významným fenoménem, jehož znalost pomáhá zvyšovat efektivitu terapeutických postupů volených individuálně dle pacienta v biopsychosociálním přístupu.

Klíčová slova: centrální reaktivita, centrální senzitivace, syndrom centrální senzitivace, fyzioterapie, nociplastická bolest, edukace o neurofyzilogii bolesti

Abstract

Title: Dynamic changes in central reactivity in the context of physiotherapeutic practice

Objectives: The aim of this diploma thesis is to obtain, elaborate and summarize current knowledge regarding the phenomenon of central sensitization from both Czech and foreign literature. The main focus is on physiotherapeutic practice in the context of diagnostic and therapeutical methods and their application in clinical practice.

Methods: This thesis is written in the form of literature review. All the studies were obtained from following scientific databases: PubMed, Web of Science and ScienceDirect. To accept a study into review, it had to be focused on either a diagnostic or therapeutic approach targeting central sensitization in chronic pain. From the databases mentioned above, 1032 different studies were obtained. After applying all the defined exclusion criteria, only 34 were left and included in the review. 21 of them were focused on evaluation methods, the topic of the rest 13 was therapeutic.

Results: The most common diagnostic methods to evaluate central sensitization are CSI and QST. It was not possible to determine the optimal method due to differences between studies and heterogeneity in the central sensitivity syndrome as well. As for therapeutic approach, the most frequent was manual therapy followed by active movement therapy including motor imagery. The only specific CS therapeutic approach called pain neuroscience education was found to be very effective in treatment of CS-induced pain, especially when combined with other modalities.

Conclusion: Central sensitization as a demonstration of increased reactivity to pain of the central nervous system is an important phenomenon in pain management and physiotherapeutic practice. The knowledge of this mechanism is important for all the specialists involved in pain treatment to apply the best possible therapeutic approach regarding the individuality of patients in the biopsychosocial model.

Keywords: central reactivity, central sensitization, central sensitization syndrome, physiotherapy, nociplastic pain, pain neuroscience education

Seznam použitých zkratek

BDNF	brain-derived neurotrophic factor (mozkový neurotrofický faktor)
BPI	Brief Pain Inventory (krátký inventář bolesti)
CNS	centrální nervová soustava
COPC	chronic overlapping pain conditions (chronické přesahující bolestivé stavy)
CS	centrální senzitivace
CSI	Central Sensitisation Inventory (dotazník centrální senzitivace, centrální senzibilizační inventář)
CSP	cutaneous silent period (kožní perioda útlumu)
CSS	syndrom centrální senzitivace
EEG	elektroencefalografie
EMG	elektromyografie
EP	evokované potenciály
fMRI	funkční magnetická rezonance
FTVS	Fakulta tělesné výchovy a sportu
GABA	kyselina gama-aminomáselná
GBA	gut-brain axis (osa střeva-mozek)
IASP	International Association for the Study of Pain (Mezinárodní asociace pro studium bolesti)
IF	interferenční
IL-8	interleukin 8
m.	musculus
mm.	musculi
ms	milisekunda
mN	milinewton
MRI	magnetic resonance imaging (magnetická rezonance)
NFR	nociceptivní flekční reflex
LEPs	laser-evokované potenciály
PEPs	pinprick-evokované potenciály
PET	pozitronová emisní tomografie
PNS	periferní nervový systém
PTSD	post-traumatic stress disorder (post-traumatická stresová porucha)
QST	quantitative-sensory testing (komplexní protokol kvantitativního testování senzitivity)
RSI	repetitive strain injury (poškození z opakovaného namáhání)
SHS	Sensory Hypersensitivity Scale (škála senzorické hypersenzitivity)
SSEPs	somato-senzorické evokované potenciály
TENS	transkutánní elektrická nervová stimulace
TEP	totální endoprotéza
VAS	vizuální analogová škála
WPI	Widespread Pain Inventory (dotazník širokého indexu bolesti)

Obsah

1	ÚVOD.....	12
2	SOUČASNÝ STAV BĀDÁNĪ.....	14
2.1	Centrální reaktibilita v české literatuře	14
2.2	Popis jevu v zahraniční literatuře	15
2.2.1	Centrální senzitivace.....	15
2.2.2	Definice centrální senzitivace.....	15
2.2.3	Senzitivace periferní a centrální	16
2.2.4	Patofyziologie centrální senzitivace	17
2.3	Vývoj výzkumu centrální senzitivace	18
2.3.1	První definice pojmu a pokusy na zvířatech	18
2.3.2	Výzkum na lidských modelech a klinický výzkum.....	19
3	TEORETICKÁ VÝCHODISKA.....	24
3.1	Anatomie a fyziologie nervové soustavy	24
3.1.1	Centrální nervová soustava	24
3.1.2	Neuroplasticita.....	25
3.1.3	Periferní nervová soustava	25
3.1.4	Princip přenosu nervového vzruchu	25
3.1.5	Bolest.....	27
3.2	Syndrom centrální senzitivace.....	29
3.2.1	Fibromyalgie	30
3.2.2	Chronické idiopatické bolesti dolní části zad.....	31
3.2.3	Chronický únavový syndrom	32
3.2.4	Dysfunkce temporomandibulárního kloubu.....	32
3.2.5	Chronicky bolestivá pánevní oblast	33
3.3	Senzitivace a reaktibilita	34
3.4	Terminologie centrální senzitivace	34

3.4.1	Kritický pohled na pojem centrální senzitivace	35
3.4.2	Pojmy příbuzné s centrální senzitivací	35
3.4.3	Aplikace v klinické praxi	38
3.5	Faktory ovlivňující vznik, udržování a modulaci centrální senzitivace	39
3.5.1	Genetické faktory	39
3.5.2	Biologické faktory	40
3.5.3	Psychosociální faktory	42
3.5.4	Environmentální faktory.....	47
3.6	Diagnostika centrální senzitivace	48
3.6.1	QST – Quantitative Sensory testing	48
3.6.2	Dotazník Central Sensitization Inventory (CSI)	50
3.6.3	Škála Sensory Hypersensitivity Scale	52
3.6.4	Vyšetření reflexů	52
3.6.5	Vyšetření krve	53
3.6.6	Zobrazovací metody mozku	54
3.6.7	Rozpoznání CS ve fyzioterapeutické praxi	55
3.7	Léčebné postupy u centrální senzitivace	56
3.7.1	Pain neuroscience education	57
3.7.2	Fyzioterapie	58
4	Cíle, úkoly a metodika práce	61
4.1	Cíl práce	61
4.1.1	Úkoly práce	61
4.1.2	Výzkumné otázky	61
4.2	Metodologie práce.....	62
4.2.1	Strategie.....	62
4.2.2	Informační zdroje	62
4.2.3	Kritéria výběru	62

4.2.4	Analýza, vyhodnocení a interpretace získaných informací.....	62
5	VÝSLEDKY.....	64
5.1	Vyhledání studií	64
5.2	Analýza vybraných studií: diagnostické metody	66
5.2.1	Neblett et al. (2013).....	66
5.2.2	Caigne et al. (2014)	67
5.2.3	Neblett et al. (2015).....	68
5.2.4	van den Broeke et al. (2015)	69
5.2.5	van den Broeke et al. (2016)	70
5.2.6	Liang et al. (2016)	71
5.2.7	Lluch et al. (2017)	72
5.2.8	Neblett et al. (2017).....	73
5.2.9	van Wilgen et al. (2018).....	74
5.2.10	Scerbo et al. (2018)	75
5.2.11	Gervais-Hupé et al. (2018)	76
5.2.12	Coronado a George (2018).....	77
5.2.13	Willett et al. (2020)	78
5.2.14	Jensen et al. (2020).....	79
5.2.15	Zafareo et al. (2021)	80
5.2.16	den Boer et al. (2021).....	81
5.2.17	Middlebrook et al. (2021).....	82
5.2.18	Bezerra et al. (2021)	83
5.2.19	Proença et al. (2021).....	84
5.2.20	Valera-Calero et al. (2022).....	85
5.2.21	Kim et al. (2022)	86
5.3	Analýza vybraných studií: terapeutické postupy	87
5.3.1	Østerås, Torstensen a Østerås (2010).....	87

5.3.2	Sault et al. (2016)	88
5.3.3	Castaldo et al. (2017).....	89
5.3.4	Louw et al. (2017)	90
5.3.5	Anderson a Meyster (2018).....	91
5.3.6	Malfliet et al. (2018).....	92
5.3.7	Franco et al. (2020)	93
5.3.8	Arribas-Romano et al. (2020).....	94
5.3.9	Mohamadi et al. (2020)	95
5.3.10	Mehesz et al. (2021)	96
5.3.11	LeBeau, Shaffer a Earnshaw (2021).....	97
5.3.12	Pack, Gilliland a Mecham (2022).....	98
5.3.13	Asquini et al. (2022).....	99
5.4	Shrnutí výsledků vzhledem k výzkumným otázkám	100
5.4.1	Odpověď na výzkumnou otázku: Jaké existují klinické nástroje pro vyšetření centrální senzitivace a které z nich jsou pro fyzioterapeutickou praxi nejvhodnější? 100	
5.4.2	Odpověď na výzkumnou otázku: Jaké jsou možné terapeutické postupy ovlivňující centrální složku bolesti u bolestivých stavů s jejím významným podílem a které z nich jsou ve fyzioterapeutické praxi nejpoužívanější?.....	101
6	Diskuze	102
6.1	Diskuze k otázce č. 1: Jaké existují klinické nástroje pro vyšetření centrální senzitivace a které z nich jsou pro fyzioterapeutickou praxi nejvhodnější? 102	
6.2	Diskuze k otázce č. 2: Jaké jsou možné terapeutické postupy ovlivňující centrální složku bolesti u bolestivých stavů s jejím významným podílem a které z nich jsou ve fyzioterapeutické praxi nejpoužívanější?	105
6.3	Limity práce	107
7	Závěr.....	109
	Seznam literatury	111

Přílohy..... 130

1 ÚVOD

Pojem centrální reaktibilita není prozatím příliš rozšířený v odborné literatuře a jeho přesný význam tak není vždy zcela zřetelný. V češtině se jedná o nejbližší pojem pro jev, o kterém v rámci fyzioterapeutické praxe máme všichni alespoň určité povědomí, tedy že existuje určité individuální nastavení CNS každého jedince, které určuje, jak budou vnímány podněty, a také jak bude vypadat reakce těla na tyto podněty. V průběhu studia fyzioterapie jsem se s tímto jevem setkala například při praktické výuce vyšetření šlachookosticových reflexů, a to zjednodušeně v podobě "někdo má reflexy výbavnější a někdo méně", což je považováno za přirozené, fyziologické. Neméně zajímavá je i má zkušenost s Vojtovou metodou reflexní lokomoce, která má standardně u dětí velkou výbavnost a s věkem postupně klesá, nicméně u některých dospělých tato výbavnost v různé míře přetrvává, což opět není považováno ani tak za patologii, jako spíše za "individuální výbavnost". Cílem práce je tedy získat z dostupné české i světové literatury informace o jevu centrální reaktivity, tyto poté uceleně popsat a přehledně shrnout tak, aby výsledná práce mohla být východiskem zejména pro fyzioterapeutickou praxi v bližším a ucelenějším porozumění dané problematice. Znalost tohoto jevu může hrát velký význam v terapii, která aby mohla být cílená co nejlépe na konkrétní problém daného pacienta, musí zohledňovat jeho individualitu a specifické reakce na podněty, které pacientovi předáváme fyzioterapeutickou intervencí.

Tento jev mě zaujal již během studia bakalářského programu fyzioterapie právě při výše zmíněných vyšetřeních šlachookosticových reflexů a následně ještě více v rámci předmětu zaměřeného na Vojtovu reflexní lokomoci. V obou případech jsem o sobě zjistila, že má individuální centrální reaktibilita je vyšší než průměr v daném vzorku populace (tj. mezi spolužáky). Zajímala jsem se o hlubší poznání rozdílů ve výbavnosti a také o příčiny vlastní vyšší výbavnosti, ale získat jakékoliv ucelené informace bylo velmi obtížné. Právě tato zkušenost stála za volbou tématu mé diplomové práce.

Problematika začíná už u samotného pojmu *reaktibilita*. Obecně je definována jako schopnost organismu adekvátně a účelně reagovat na podněty, což je opravdu nesmírně široká oblast a lze zkoumat z pohledu různých oborů. V české literatuře je tento pojem často používán ve zúženém významu na schopnost pohybově zareagovat v dané situaci z hlediska motoriky, případně je velmi rozšířený pojem *posturální reaktibilita*, což je reakční stabilizační funkce těla. V zahraniční literatuře se pojem *reactibility* prakticky

nepoužívá, pokud nějaký článek v anglickém jazyce obsahuje tento pojem, jedná se téměř výhradně o českého autora. Výstižnější pojem je poté *reactivity*, resp. *central reactivity* nebo *central nervous reactivity*, přičemž oba pojmy jsou opět velmi široké a zahrnují reakci organismu na jakýkoliv stimul, včetně biochemických, imunitních a dalších procesů, které pro tuto práci nejsou významné. Pro fyzioterapeutickou praxi má největší význam reaktivita CNS z hlediska bolesti, v tomto kontextu byl popsán jev centrální senzitivace jako patologické zvýšení této reaktivity. Centrální senzitivace je nejbližším vědecky popsaným a zkoumaným termínem, který souvisí s tématem práce, proto je tomuto jevu věnována podstatná část celé práce.

Jako hlavní přínos práce očekávám sjednocení vlastní definice pojmu centrální reaktivita, shrnutí zásadních poznatků o tomto jevu, vytvoření přehledu o fenoménu centrální senzitivace a případně také vytvoření podkladu pro možné budoucí experimentální práce.

2 SOUČASNÝ STAV BĀDÁNĪ

2.1 Centrální reaktibilita v české literatuře

Pokud se zaměříme na konkrétní použití daného pojmu v českém jazyce v tomto přesném znění, najdeme jen velmi málo zmínek. Jednou z nich je shodou okolností rovněž diplomová práce, a to z roku 2020 nesoucí název "*Změny centrální reaktivity v průběhu termické stimulace monitorované pomocí elektromagnetické tomografie (sLORETA)*". Výzkum, který byl náplní této práce, hodnotil změny centrální reaktivity v průběhu aplikace daných fyzikálních prostředků, a to lokální termické stimulace (pozitivní a následně i negativní) a analgetických TENS proudů po jednotlivých termických stimulech. Statisticky významné zvýšení centrální reaktivity bylo skutečně naměřeno v určitých mozkových oblastech u některých z probandů, bohužel v teoretické části práce definice pojmu centrální reaktibilita zcela chybí, což bylo také připomenuto v posudku oponenta této práce. Přesto je už samotné zkoumání centrální reaktivity v takto nedávné době důležitým vodítkem i pro vlastní následující rešerši. Vzhledem ke stejnému vedoucímu zde citované i přímo této práce se nabízí otázka značné lokalizace tohoto konkrétního znění termínu na FTVS a bude tedy nutné zahrnout do rešerše i jiná pojmenování pro stejný jev. (Richtrová, 2020).

Výše zmíněnou hypotézu dokládá i další výskyt pojmu, tentokrát ve formě "reaktibilita CNS", a to v posudku k diplomové práci "*Evaluace vlivu ruptury ligamentum cruciatum anterius na posturální stabilizaci metodou posturální somatooscilografie před a po její operační rekonstrukci*" (Traplová, 2013). Autorem tohoto posudku je František Véle, který rovněž působil na FTVS. Zmiňuje, že v dané práci by bylo vhodné hodnocení centrální reaktivity zahrnout, ale zároveň upozorňuje na obtížnou měřitelnost. Reaktibilita CNS má podle autora velký vliv na řízení stabilizačních funkcí a nelze ji ve vyhodnocování výsledků takové práce opomenout. Vzhledem k povaze tohoto zdroje ani nebylo možné získat o pojmu více informací, i tak je ale cennou zmínkou dokazující důležitost jevu. (Véle, 2013).

Nejčastější využití termínu reaktibilita je v české literatuře v podobě posturální reaktivity, která ovšem pro tuto práci není významná. Pouze pro přehlednost užívaných termínů uvádím, že se jedná se o reakční stabilizační funkci, která je řízena automaticky. Tento proces je charakterizován změnou polohy jednotlivých tělesných segmentů v reakci na změnu polohy celého těla. Posturální reaktibilita představuje určitou

kontrakční svalovou sílu, která je potřeba k překonání odporu, aby byl umožněn pohyb. Z biomechanického hlediska lze lidské tělo vnímat jako systém pák jednotlivých segmentů, přes které se přenáší jednotlivé reakční síly. Tato schopnost organismu zajišťuje zpevnění jednotlivých kloubních segmentů. (Kolář et al., 2009).

2.2 Popis jevu v zahraniční literatuře

V zahraniční literatuře se s doslovným překladem *central reactivity*, resp. *central reactivity*, nesetkáme v požadovaném významu prakticky vůbec. Lze předpokládat, že důvodem je příliš velká obecnost použitých slov, jelikož reaktivitu CNS lze zkoumat v rámci mnoha jednotlivých vědeckých oborů podle konkrétního požadovaného jevu, přičemž řada z nich nemá pro tuto práci žádné uplatnění. Z tohoto důvodu bylo nutné v této části práce přistoupit k zaměření na konkrétní typ stimulu, který má pro fyzioterapii význam největší, tedy na bolest.

2.2.1 Centrální senzitivace

Nejčastěji používaným termínem, který je zároveň významově nejbližší centrální reaktivitě, je centrální senzitivace (*central sensitisation*). Zatímco reaktivita je definována jako schopnost, míra a úroveň adekvátně a účelně reagovat na podněty (1); senzitivace (též senzitivizace, senzibilizace) znamená zvýšení vnímavosti vůči určitým podnětům. (2). Pojmy jsou to tedy ve své definici rozdílné, ale předpokládám, že spolu vzájemně úzce souvisí ve vztahu, že centrální senzitivace je umožněna zvýšením reaktivity CNS.

2.2.2 Definice centrální senzitivace

Centrální senzitivace je aktuálně definována jako stav zvýšené citlivosti vůči stimulům, konkrétně v podobě zvýšené reaktivity i na běžně nebolestivé podněty a zároveň přítomným rozšířením receptorové zóny i mimo oblast působení stimulu. Není trvalým stavem a její přítomnost nelze jednoduše popsat podle pravidla "vše nebo nic", ale jedná se o adaptivní dynamický fenomén závislý na aktivitě jedince. (Van Griensven et al., 2020). Probíhá jak na míšní úrovni v zadních rozích, tak i ve vyšších etážích CNS. Se vznikem centrální senzitivace je spjatý fenomén zvaný "*wind-up*" (lze přeložit jako navíjecí mechanismus nebo také rozhořívání), což je zvýšení frekvence akčních potenciálů, které nastává při opakované stimulaci bolestivými podněty. Tyto podněty musí dosahovat takové intenzity, aby byla stimulována C-vlákna neuronů. Záslouhou *wind-upu* jsou neurony schopny vysoké frekvence výbojů a jejich reakce na podnět

zůstává mnohonásobně zvýšená i po odeznění primárního podnětu. Celý stav je nadále udržován pomocí dvou "začarovaných kruhů" (*circulus vitiosus*) na podkladě psychologickém a fyzickém. Z psychologického hlediska bolest vyvolává negativní emoce (vztek, úzkost, strach apod.), jejichž dlouhodobá převaha vede ke zhoršení nálady až depresím. Ve stavu deprese je citlivost vůči bolestivým podnětům zvýšená sama o sobě a tím se uzavírá první kruh. Druhý kruh z fyzikálního hlediska vychází opět z bolesti, která vede ke snížení pohybové aktivity. To má za následek postupné zhoršování kondice, které vyvolává další bolest, a ještě dále zvyšuje nechuť k pohybu, což celý problém opět prohlubuje. (Li et al., 1999; Nijs, 2021).

Centrální senzitivizaci lze podle původu rozdělit na dva typy. Prvním z nich, tzv. "bottom-up" (zdola nahoru), je přetrvávající přísun nocicepce přes dráhy bolesti při působení podnětu. Takto byla CS definována i původně na spinální úrovni dle Woolfa (1983). Druhý typ, tzv. "top-down" (zhora dolů), je definován přetrvávajícím procesem CS i bez působení vnějšího podnětu, a pramení pravděpodobně ze senzitivizace na úrovni supraspinálních struktur. Tento typ se častěji vyskytuje v mladším věku a obvykle ho provází psychické komorbidity i zvýšená citlivost vůči bolesti v rodinné anamnéze. Centrální senzitivizace typu "bottom-up" je typická zejména pro autoimunitní choroby, typ "top-down" se vyskytuje především u chronických idiopatických bolestivých stavů. Znalost těchto dvou typů je zásadní pro klinickou praxi z hlediska cílení léčby. U "bottom-up" CS je primární cílení na tlumení periferní nocicepce, u typu "top-down" musí být terapie zaměřena na CNS. V klinické praxi se obvykle na bolesti podílí kombinace obou vlivů, a tedy i léčba musí být komplexní se zaměřením periferním i centrálním. (Harte, Harris a Clauw, 2018).

2.2.3 Senzitivizace periferní a centrální

Zvýšená reakce na podněty není zásluhou pouze centrální nervové soustavy, naopak dříve byla považována za projev činnosti pouze periferní nervové soustavy. Nyní je již známo, že svůj podíl mají mechanismy odehrávající se na obou úrovních. Periferní senzitivizace vzniká vždy a pouze na podkladě narušení tkání úrazem nebo zánětem, kdy jsou receptory chemicky podrážděné mediátory zánětu na základě změn v poškozené tkáni. Tyto mediátory mohou přímo dráždit periferní nociceptory nebo modulovat přenos vzruchu. U tohoto typu senzitivizace je bolest vždy ohraničena rozsahem poškození tkáně, zvýšení citlivosti je dáno snížením prahu bolesti nociceptorů. (Vardeh a Naranjo, 2017; Latremoliere a Woolf, 2009).

Oproti tomu senzitivace centrální nastává za situace, kdy výchozí tkáň není nijak mechanicky poškozena. Za normálních okolností nebolestivý podnět je vyhodnocen jako bolestivý z důvodu změn reaktivity v CNS. Ve vnímání bolesti se zapojují i receptory a dráhy, které se za fyziologického stavu tohoto procesu neúčastní, konkrétně se jedná o mechanoreceptory a přenos přes silná A β myelinizovaná vlákna. Tato bolest nemá návaznost na přítomnost, intenzitu ani dobu trvání vnějšího stimulu. Typickými klinickými projevy centrální senzitivace jsou sekundární hyperalgezie (bolestivý podnět přichází i z oblasti mimo poškozenou tkáň) a alodynii (reakce bolesti na nebolestivý podnět). Bolest přetrvává i po odeznění původního stimulu a má charakter nepříjemného pálení, pulzování, bodání nebo otupění. (Vardeh a Naranjo, 2017; Latremoliere a Woolf, 2009).

2.2.4 Patofyziologie centrální senzitivace

Proces centrální senzitivace je umožněn zásluhou neuroplasticity, kdy dochází k růstu a reorganizaci neurálních spojů. Tyto změny mohou probíhat kdykoliv v průběhu života jedince. Za normálních okolností existuje rovnováha mezi excitačními a inhibičními neurony, která pokud je narušena, vzniká prostor pro vznik centrální senzitivace. Dochází ke zvýšení membránové excitability, zvýšení synaptické účinnosti a snížení inhibičních mechanismů. Fyziologicky podráždění o podprahové intenzitě nevyvolá bolestivou reakci, v centrální senzitivaci se ale tyto stejné podněty spojují k vytvoření akčního potenciálu, čímž se zvyšuje synaptický přenos. Periferní nociceptivní tenká C vlákna jsou drážděna mediátory zvyšujícími synaptický přenos (např. tzv. substancí P, serotoninem a bradykininem). Sumací akčních potenciálů se uvolňují excitační neurotransmitery na synapsích C vláken (glutamát a asparát). Vlivem těchto mediátorů dochází k synaptické hyperexcitabilitě, která se postupně přenáší až na centrální neuron. Odsud se impulz rozděluje do vyšších etáží CNS a vede do thalamu, hypothalamu, limbického systému a somatosenzorické kůry. V jednotlivých centrech je informace o bolesti dále zpracována z hlediska jednotlivých složek (senzorické, afektivní, hodnotící). (Yunus, 2007).

2.3 Vývoj výzkumu centrální senzitivace

2.3.1 První definice pojmu a pokusy na zvířatech

Centrální senzitivace je stav, kdy je vnímání bolesti zvýšené na základě procesů odehrávajících se v centrální nervové soustavě. Do určité míry se tento mechanismus projevuje téměř u všech chronických bolestivých stavů, v případě některých onemocnění je dokonce považován za jejich hlavní příčinu, nicméně jeho přesný podíl u jednotlivých bolestivých syndromů je stále předmětem výzkumu. (Harte, Harris a Clauw, 2018).

První použití tohoto termínu lze najít ve studii Clifforda J. Woolfa z roku 1983. Autor zde zkoumal hypersenzitivitu testováním flexorového reflexu po způsobeném zranění tkáně. Tato hypersenzitivita byla dříve považována za mechanismus probíhající výhradně na periferní nervové soustavě. Pomocí pokusů na zvířecím modelu (laboratorních krysách) dokázal, že zkoumaná hypersenzitivita má i centrální složku v podobě zvýšené spinální excitability, a to zejména v podobě snížení prahu bolesti i na kontralaterální končetině a rozšířené receptorové zóny. Přesný neuronální mechanismus, který stojí za těmito změnami, nebyl v rámci této studie zjištěn, autor tak doporučuje toto nové téma k dalšímu zkoumání. (Woolf, 1983).

Od této studie se povědomí o termínu začalo poměrně rychle rozšiřovat. Centrální senzitivace byla z původního popsaného jednoho mechanismu na spinální úrovni dále aplikována na celou řadu centrálních spinálních mechanismů, které se podílejí na zesílení a udržení vstupního periferního podnětu. Ve vědeckých databázích lze v současné době najít tisíce prací pod těmito klíčovými slovy. (Harte, Harris a Clauw, 2018).

Na zvířecích modelech experimentovala i řada dalších autorů, například v roce 1990 byla provedena studie zkoumající centrální složku senzitivace v průběhu rozvoje akutní artritidy u koček. Hlavním mechanismem experimentu byla flexe a komprese postiženého kloubu v bolestivé i nebolestivé intenzitě, přičemž několik bolestivých impulzů bylo zaznamenáno i u normálně nebolestivého podnětu, což naznačuje spoluúčast centrálních mechanismů i u periferní senzitivace. (Neugebauer a Schaible, 1990). Další studií na zvířatech je práce z roku 1997 zkoumající potřebnou intenzitu stimulu pro vyvolání centrální senzitivace u laboratorních krys v porovnání skupiny se zánětlivým procesem a kontrolní skupiny bez zánětu, tedy opět jde o zkoumání centrální složky v senzitivaci periferní. Výsledky této studie naznačují významnou roli potlačení inhibice v procesu centrální senzitivace. (Traub, 1997).

Inhibičnímu mechanismu je dále věnována studie z roku 1994, opět s použitím laboratorních kryš, kde je zkoumáno, zda je výbavnost obranného flexorového reflexu ovlivněná odstraněním inhibičních mediátorů (GABA_A a glycin), a zda je efekt blokády inhibice stejný jako zvýšená koncentrace excitačních mediátorů stimulací C-vláken. Oba mechanismy vykazovaly podobný efekt z hlediska zvýšené reakce na podnět, nižší potřebné intenzity podnětu a zvýšení reaktivity na opakované podněty o nízké intenzitě. (Sivilotti a Woolf, 1994).

V roce 1999 vyšla studie zkoumající vliv fenoménu zvaného wind-up na vznik centrální senzitivace. Stejně jako u předchozích experimentů, i zde byl použit zvířecí model, testovanými subjekty se staly laboratorní kryš. Wind-up byl u testovaných subjektů vyvolán pomocí série elektrických impulsů facilitujících C-vláčka v daném receptivním poli o nadprahové intenzitě. Bylo prokázáno, že vyvolaný wind-up rozšířil receptorovou zónu, stimulací C-vláken mimo receptorovou zónu došlo k aktivaci těchto vláken i v rámci receptorové zóny a wind-up byl nadále úspěšně udržován pouze podprahovou intenzitou stimulů. Tyto charakteristiky jsou typické pro centrální senzitivaci, je tedy zřejmé, že oba jevy sdílejí podobné mechanismy, nicméně nejedná se o jevy totožné. (Li et al., 1999).

Významem neuroplasticity na úrovni zadních míšních rohů v kontextu hyperalgie způsobené centrální senzitivací se zabýval přehled z roku 2002. Vychází z principu přenosu bolesti v zadních míšních rozích primárně přes excitační glutamatergní synapse. Tyto synapse jsou schopné krátkodobé i dlouhodobé plasticity. Centrální senzitivace je zde charakterizována jako proces na principu trvalého zvýšení excitačního synaptického přenosu, s tímto mechanismem se lze setkat ve většině oblastí CNS. Tento jev umožňuje zvýšený přenos bolesti, což vede k hyperalgezii. (Salter, 2002).

2.3.2 Výzkum na lidských modelech a klinický výzkum

Do roku 2021 bylo provedeno celkem 269 studií zkoumajících centrální senzitivaci na zdravých lidských probandech. Těmto výzkumům je pochopitelně pro klinickou praxi přikládán větší význam než u zvířecích modelů z důvodu příliš mnoha odlišností ve stavbě CNS člověka a kryš, které se používaly především v počátcích výzkumu. Výzkum na lidských modelech je významným mezičlánkem mezi zvířecími modely a klinickým výzkumem na pacientech. U těchto studií byla sekundární hyperalgie jako projev CS navozována nejčastěji kapsaicinem, a to ve větší části

případů intradermálně a v menšině i topicky. Druhou nejčastější metodou byla elektrická stimulace, přičemž nízkofrekvenční byla o něco častější než vysokofrekvenční. Dalšími méně obvyklými způsoby experimentálně vyvolané sekundární hyperalgezie bylo například působení chladového bolestivého podnětu zmrazením nebo mentholem, injekce neurotropní látky, injekce kyselého slané roztoku nebo způsobení řezného poranění. Nejčastější metody používající kapsaicin a elektrickou stimulaci dokázaly sekundární hyperalgezi dobře navodit. (Quesada et al., 2021).

Kromě vlastních mechanismů centrální senzitivace byl tento jev zkoumán také přímo u pacientů s onemocněními, kde je tento proces považován za významnou součást jejich vzniku. V článku z roku 2007 věnovanému tzv. *chronic widespread pain* nalezneme podrobný seznam symptomů, které tento syndrom s různou mírou prevalence doprovázejí, a nakolik je u nich prokázána souvislost s centrální senzitivací. Mezi symptomy s nejčastějším výskytem patří únava včetně chronické, narušení spánku, parestezie, pocity otoku na končetinách, syndrom dráždivého tračníku, bolesti hlavy a řada dalších. Autor zde uvádí, že povědomí o pojmu centrální senzitivace je už celkem rozšířené, nicméně syndrom centrální senzitivace, kam by měla spadat onemocnění vznikající na jejím podkladě, je prozatím téměř nepoužívaným termínem. Upozorňuje také na nutnost dalších studií pro vysvětlení přesného mechanismu uplatnění centrální senzitivace v onemocněních spadajících do *widespread pain* syndromu, a to včetně laboratorních vyšetření mozku, kde doporučuje využití evokovaných potenciálů nebo repetitivní transkraniální magnetické stimulace. Další výzkum by měl pomoci především změnit v dané době stále časté vnímání *widespread pain* syndromu jako čistě psychiatrické diagnózy, lepší pochopení etiologie tohoto syndromu by vedlo k cílenější a efektivnější léčbě. (Yunus, 2007).

Pro manuální terapii je pochopení a vyšetření přítomnosti centrální senzitivace významné, nicméně v článku z roku 2010 zjistíme, že nástroje po rozpoznání tohoto stavu pro manuální terapeuty nejsou v dané době k dispozici. Autoři zde zdůrazňují, že centrální senzitivace se netýká jen onemocnění zařazených do tzv. syndromu centrální senzitivace, kde je například u diagnostikované fibromyalgie rovnou stanoven závěr, že je jejím podkladem CS, a vlastní přítomnost a míra CS už není dále vyšetřována. Centrální senzitivace se ale nemusí týkat jen syndromu centrální senzitivace a pro řadu dalších bolestivých stavů je nutné cílené vyšetření. CS v tuto chvíli prozatím nelze vyšetřit jedním konkrétním testem, nicméně kombinací informací z anamnézy, diagnostiky,

klinického vyšetření a reakce na terapii je možné ji rozpoznat. Autoři také zmiňují, že centrální senzitivizaci nelze vnímat pouze jako zvýšenou citlivost na bolest, ale že se jedná o zvýšenou reaktivitu na celou řadu stimulů včetně mechanického tlaku, chemických látek, tepla a chladu, elektrické stimulace, stresu a emocí. V anamnéze si všímáme celkové špatné snášenlivosti různých stresorů, je doporučeno se zároveň cíleně pacienta vyptat na jeho citlivost vůči různým podnětům. Při manuálním vyšetření je varovným signálem například snížený práh tlakové bolesti mimo oblast primárních obtíží. V některých případech lze přítomnost centrální senzitivizace odhalit až v průběhu terapie, pokud se původní symptomy zhorší, rozšíří nebo se objeví zcela nové. (Nijs, Van Houdenhove a Oostendorp, 2010).

První ucelený a jasně charakterizovaný nástroj pro testování centrální senzitivizace byl představen v roce 2012, tzv. CSI (Central Sensitization Inventory). Tento dotazník vznikl na základě literární rešerše nejčastějších doprovodných symptomů u syndromu centrální senzitivizace, a to somatických i psychických. Pacient v tomto dotazníku odpovídá nejprve na 25 otázek zjišťujících četnost výskytu obvyklých příznaků často spojených se syndromem centrální senzitivizace, následně je zjišťováno, zda byl někdy diagnostikován s některým onemocněním spadajícím do tohoto syndromu. (Mayer et al., 2012).

Autoři studie z roku 2013 jako první využili evokované potenciály pro vyšetření mechanické sekundární hyperalgie, která vzniká procesem centrální senzitivizace. Studie se zúčastnilo 10 zdravých osob a 1 pacientka s neuropatickou bolestí, vyšetřovanou oblastí bylo dorzum ruky. U zdravých probandů byla sekundární hyperalgie navozena injekčním podáním roztoku kapsaicinu, následně byl všem probandům způsobován bolestivý podnět typu píchnutí špendlíkem (tzv. pinprick). Zaznamenáváním evokovaných potenciálů typu PEPs (pinprick-evoked potentials) autoři zkoumali reakci mozku na bolest. Podařilo se prokázat, že na bolestivý stimul existuje jednoznačně časově ohraničená odpověď měřitelná EEG (PEPs), která byla u pacientky s neuropatií nižší než u zdravých probandů. Rozsah evokovaných potenciálů byl značně vyšší po aplikaci kapsaicinu simulující sekundární hyperalgezii. Závěrem práce je, že zvolená metoda dobře odráží stav ascendentních drah vedoucích mechanickou bolest, a je vhodná pro případné klinické využití k vyšetření centrální senzitivizace. (Iannetti et al., 2013).

Již v několika výše uvedených studiích bylo zmíněno, že u různých bolestivých stavů je podíl centrální senzitivizace rozdílný. Na srovnání dvou konkrétních diagnóz se zaměřila studie z roku 2019, konkrétně šlo o porovnání vlivu CS na chronické bolesti dolní části zad a na bolesti způsobené osteoartritidou kolenního kloubu. Studie se zúčastnilo 104 pacientů s bolestmi zad a 50 pacientů s osteoartritidou. K vyšetření byl využitý již výše zmiňovaný dotazník CSI, dále pak dotazník Brief Pain Inventory (BPI), dotazník širokého indexu bolesti Widespread Pain Index (WPI) a dotazník kvality života. Autoři také zjišťovali práh tlakové bolesti pomocí digitálního algometru a míru časové sumace. U bolestí zad byl zjištěn vyšší výskyt symptomů ze syndromu centrální senzitivizace, míra zhoršení kvality života u obou skupin narůstala přímo úměrně s vyšším skóre v CSI. Nicméně práh tlakové bolesti s výsledky CSI nijak nekoreloval a mezi oběma skupinami nebyly zjištěny významné rozdíly. Výsledky tak naznačují, že centrální senzitivizace má vyšší podíl u bolestí dolní části zad než u osteoartrity kolenního kloubu, ale přesná míra zapojení tohoto mechanismu zůstává nejasná. (Mibu et al., 2019).

Přehled z roku 2020 shrnuje dosavadní poznatky o centrální senzitivizaci a její možné klinické projevy. Autoři zde hodnotí relevanci pro fyzioterapeutickou praxi a zároveň definují hlavní problémy spojené s klinickým vyšetřením tohoto fenoménu. V diagnostice CS neexistuje žádný jednoznačný biomarker, který by bylo možné vyšetřit, a na základě jeho zvýšené hodnoty stanovit diagnózu. Dotazník CSI má své limity dané již z podstaty subjektivního hodnocení pacientem, psychologické aspekty se ve výsledcích často projevují více než fyzikální znaky centrální senzitivizace. Zároveň ale nelze označovat centrální senzitivizaci za problematiku psychologické etiologie. Přestože určité psychické stavy (např. deprese a úzkosti) mohou CS přímo ovlivňovat skrze modulaci z CNS přes descendní dráhy, nejsou její hlavní příčinou, jak bylo vnímáno dříve. Dalším zmíněným problémem je, že i přes popsané mechanismy senzitivizace na centrální úrovni stále nelze oddělit vlivy periferní, které se podílejí na vzniku, udržení a modulaci CS. Do budoucna by měli odborníci zapojení do léčby bolesti počítat s tím, že u některých diagnóz doposud řazených do CSS bude výzkumem zjištěna nová příčina, a léčebné postupy bude nutné přizpůsobit novým poznatkům. Jako poslední výzvu autoři zmiňují problematiku terminologie, přičemž navrhují pojem centrální senzitivizace ponechat pouze v původním patofyziologickém významu. Naopak pro klinickou praxi jsou dle jejich názoru vhodnější termíny syndrom centrální senzitivizace nebo nociplastická bolest. (Van Griensven et al., 2020).

Z výsledků vyhledávání ve vědeckých databázích je patrné, že trend výzkumu centrální senzitivace, a to zejména z hlediska jejího podílu u různých diagnóz, se nejvíce rozvíjí v posledních několika letech. Ve studii z roku 2020 bylo zjištěno, že zaznamenávání evokovaných potenciálů typu PEPs a měření kožního odporu (přechodná změna elektrického potenciálu kůže) jsou vhodné jako objektivní metody pro zjištění přítomnosti centrální senzitivace. Ta byla v této studii navozena termálním stimulem a u obou metod byla zaznamenána zvýšená amplituda v oblasti zkoumané sekundární hyperalgie. (Scheuren, 2020).

Zjišťování podílu centrální senzitivace u syndromu karpálního tunelu se věnovala studie z roku 2022 pomocí vyšetření tlakového prahu bolesti, podmíněné modulace bolesti a CSI. Oproti kontrolní skupině vykazovali pacienti se syndromem karpálního tunelu nižší práh tlakové bolesti a nižší efektivitu podmíněné modulace bolesti, což naznačuje podíl centrální senzitivace. Nicméně mezi těmito zjištěnými hodnotami a výsledky dotazníku CSI nebyla zaznamenána žádná korelace, což vyvolává otázky o validitě tohoto nástroje. (Matesanz-García et al., 2022).

K podobnému závěru došla i dřívější studie z roku 2021 zkoumající temporomandibulární dysfunkci, která je považována za jednu z diagnóz spadajících do syndromu centrální senzitivace. Výsledky dotazníku CSI ani zde neprokázaly žádnou korelaci s psychofyzickými vyšetřeními, kam patřily stejně jako u předchozí studie podmíněná modulace bolesti a práh tlakové bolesti z QST, navíc také tzv. *wind-up ratio* (test časové sumace). CSI korelovalo pouze s výsledky psychosociálního dotazníku, což naznačuje možnost využití tohoto dotazníku u bolestivých stavů s etiologií v kombinaci biologických, psychických a sociálních faktorů. (Proença, 2021).

Dále byl například prokázán podíl centrální senzitivace u bolestí v pánevní oblasti v kohortové studii z roku 2022, kde ze 111 dotazovaných žen dosáhlo 83 z nich vysokého skóre v dotazníku CSI. (Ryan et al., 2022). Zajímavý pohled nabízí studie z téhož roku, kdy byl u pacientů se syndromem subakromiální bolesti zjištěn podíl centrální senzitivace pouze u žen, které vykazovaly hypersenzitivitu i v okolních kloubech. Toto zjištění by mohlo být jedním z možných vysvětlení vyšší prevalence a horších výsledků léčby této diagnózy v ženské populaci. (King, Shapiro a Karduna, 2022).

Z historie výzkumu centrální senzitivace je patrné, že i přes 40 let bádání a rychlý rozvoj trendu tohoto výzkumu zejména v posledních letech stále zůstává řada neznámých. Prozatím nejsou popsány a známy všechny procesy podílející se na CS, není k dispozici dostatečně objektivní nástroj pro klinické vyšetření a také použití terminologie není zcela jednotné. Naprostá většina autorů věnujících se tomuto fenoménu se v závěrech svých prací shoduje, že v oblasti CS je další výzkum nutný. Zároveň řada z nich připouští, že výsledky budoucího výzkumu mohou řadu dosavadních poznatků i zcela vyvrátit.

3 TEORETICKÁ VÝCHODISKA

3.1 Anatomie a fyziologie nervové soustavy

3.1.1 Centrální nervová soustava

Centrální nervová soustava jako hlavní řídicí systém v sobě spojuje tři základní funkce: vnímání informace, její zpracování a vytvoření reakce na ni. V primárním rozdělení je tvořena mozkem a míchou, v širším pojetí se mozek dále rozlišuje na mozkový kmen, mozeček, mezimozek, bazální ganglia a mozkovou kůru. V míše se nacházejí jednotlivé segmenty podle odstupů kořenů míšních nervů v jednotlivých obratlích. Mícha prostupuje celou páteří až do úrovně bederních obratlů L1-2, kde na ni navazuje svazek nervů zvaný cauda equina neboli koňský chvost. (Čihák, 2004).

Základní vlastnosti CNS, které umožňují její funkci, jsou iritabilita (dráždivost), schopnost vedení informace a schopnost tvořit mezibuněčné vazby. Z hlediska funkce má centrální nervová soustava hlavní řídicí a integrační funkci v celém organismu a zajišťuje kontakt mezi vnějším a vnitřním prostředím. Probíhá zde příjem informací prostředím receptorů a sensorických drah, a to z vnějšího i vnitřního prostředí. Tyto informace jsou dále zpracovávány a interpretovány pomocí asociačních funkcí CNS. Na základě tohoto vyhodnocení je vytvořena odpověď neboli reakce. (Hanzlová a Hemza, 2014).

Významným charakteristickým znakem centrální nervové soustavy je její individualita (identita). Přestože základní struktura je stejná pro celé lidstvo, tento bohatý a neuvěřitelně složitý systém zůstává unikátní pro každého jedince, a to díky kombinaci individuální genetické výbavy, specifických vnějších i vnitřních podmínek při vývoji a schopnosti neuroplasticity. Výsledná činnost CNS každého jedince je tedy jedinečná a nezaměnitelná. (Langmeier, Langmeier a Krejčířová, 1998).

3.1.2 Neuroplasticita

Neuroplasticita je schopnost růstu a reorganizace neurálních spojů v centrální nervové soustavě v průběhu celého života. Pro neurony v CNS je charakteristické, že na rozdíl od periferních neuronů nejsou schopné regenerace. Neurální plasticita je tedy cestou, jak se pomocí vytváření nových spojů a reorganizace přizpůsobit změnám podmínek a novým zkušenostem. (Rakús, 2009).

Dříve byl všeobecně přijímaný předpoklad, že neuroplasticita probíhá pouze v dětství, počet neuronů je daný již při narození a nemohou vznikat nové. Schopnost neurální plasticity byla prokázána i v dospělosti, v dětství nicméně stále převažuje vyšší plasticita než v dospělosti. Proces neurogeneze (tj. růstu nových neuronů) v CNS během dospělosti je stále předmětem výzkumu. Velkým limitem výzkumu je v současné době především etika, nicméně podařilo se prokázat určitou regeneraci neuronů v CNS u laboratorních krys. (Fuchs a Flügge, 2014). U lidského mozku byla prokázána neurogeneze v oblasti hippocampu a striata, a to v souvislosti s testováním jaderných zbraní, jehož následkem byla zvýšená koncentrace izotopu ^{14}C v ovzduší, která iniciovala růst nových neuronů. (Spalding et al., 2013).

3.1.3 Periferní nervová soustava

Periferní nervovou soustavu (PNS) tvoří nervy (míšňní a hlavové) a ganglia, dělí se na somatický a autonomní nervový systém. Z páteřní míchy odstupuje 31 párů míšňních nervů, každý z nich je tvořený předním a zadním míšňním kořenem a probíhají zde motorické i senzitivní dráhy; z mozkové oblasti odstupuje 12 hlavových nervů. Somatický systém PNS zachycuje podněty vnějšího i vnitřního prostředí pomocí receptorů a předává je dále do struktur CNS aferentními dráhami, zároveň převádí impulzy z CNS eferentními dráhami přes motorická vlákna na kosterní svaly. Autonomní (vegetativní) systém PNS se rozlišuje na sympatický a parasympatický systém a jeho funkcí je udržování automatických funkcí orgánů. (Dylevský, 2011).

3.1.4 Princip přenosu nervového vzruchu

Přenos nervového vzruchu je umožněn pomocí synapsí, což je funkční kontakt mezi dvěma buňkami, kde jsou obě nebo alespoň jedna z nich neuronem. Synapse propojující neurony mezi sebou se nazývají interneuronální a podle konkrétních částí obou propojovaných neuronů rozlišujeme synapse axo-dendritické, axo-somatické, axo-axonální, dendro-dendritické a somato-dendritické. Spojení neuronu a jiného typu buňky

může být synapsí buď neuroefektorovou, nebo neuroreceptorovou. Synapse mohou přenášet signál elektrický, chemický i smíšený. (Dylevský, 2011).

Podnět o nadprahové intenzitě vyvolá akční potenciál, který na presynaptickém útvaru způsobí depolarizaci. Napětím řízené Ca^{2+} kanály v presynaptické membráně se depolarizací otevírají a umožňují tok iontů Ca^{2+} do buňky. Tyto ionty uvolňují synaptické váčky, které jsou dále přesouvány do aktivní zóny synapse pomocí transportních proteinů. Mediátory obsažené v synaptických váčkách se uvolňují do synaptické štěrbině, odtud se vážou na receptory postsynaptické membrány, způsobují otevření iontových kanálů a tím umožňují postsynaptický potenciál. Podle typu mediátoru je tento potenciál excitační nebo inhibiční. Excitační potenciál umožní otevření Na^+ a Ca^{2+} kanálů v další buňce, kde opět nastává depolarizace a akční potenciál se šíří dále. Naopak inhibiční potenciál otevírá K^+ iontové kanály vedoucí z buňky ven a Cl^- iontové kanály vedoucí dovnitř, proudem záporných iontů do buňky dochází k hyperpolarizaci a excitabilita neuronu se snižuje. Uvolněný mediátor je v synaptické štěrbině buď rozložen pomocí enzymů, nebo zpětně vychytáván na presynaptický útvar. (Kittnar et al., 2011).

Vlastní přenos vzruchu může být modulován přímo na synaptické úrovni. Inhibice probíhá na presynaptické i postsynaptické části. Presynaptická inhibice může mít podobu axo-axonální, kdy se na presynaptický neuron napojuje neuron inhibiční. Druhou variantou je autoinhibice, což znamená vazbu mediátoru na vlastní presynaptickou membránu bez transportu do aktivní zóny, přičemž další uvolňování mediátoru je utlumeno. Postsynaptická inhibice může rovněž probíhat přes inhibiční neuron, autoinhibice se zde uplatňuje také, a to pomocí kolaterály z presynaptického neuronu. Facilitace vzniká typicky při sbíhání dvou neuronů na presynaptické části, kdy dochází k sumaci podprahových podnětů a tím vyvolání akčního potenciálu. Pokud jsou podněty nadprahové intenzity, jejich sumací se čas trvání akčního potenciálu prodlužuje. Pokud sumace dvou nadprahových podnětů vyvolá jen standardní akční potenciál, hovoříme o tzv. okluzi. (Myslivoček, 2009)

3.1.5 Bolest

Bolest je definována jako nepříjemný prožitek s negativní afektivní emoční složkou a velkým diagnostickým významem. Je výsledkem zpracování bolestivého podnětu v CNS, což značí subjektivitu, není tedy závislá pouze na vyvolávajícím podnětu. Je jediným sensorickým vjemem, na jehož uvědomění není potřeba aktivita mozkové kůry. Skládá se z jednotlivých komponent: sensorické, motorické, vegetativní a afektivní. Vnímání bolesti umožňují receptory poškození zvané nociceptory, které zaznamenávají potenciálně poškozující podnět. Na vnímání se podílejí také nocisenzory, které primárně vnímají jiné podněty než bolest, ale při překročení vysokého prahu jsou rovněž vyhodnoceny jako bolestivé. Na rozdíl od jiných typů sensorů nociceptory neprochází procesem adaptace, ale je u nich možná senzitivace (snížení prahu bolesti) a desenzitivace (zvýšení prahu bolesti), a to působením chemických mediátorů. Receptory bolesti se dělí na tzv. spící nociceptory tvořené volnými nervovými zakončeními reagujícími pouze na bolest, polymodální receptory vnímající termální a mechanické stimuly, a vysokoprahové nociceptory, které zaznamenávají hmat, tlak, tah a vibrace. (Rokyta, 2006).

Dráha vedení bolesti je tvořena třemi neurony a následně se přepojuje do různých mozkových oblastí, které zpracovávají jednotlivé komponenty bolesti. V průběhu dráhy se periferně i centrálně uplatňují mechanismy modifikace bolesti ve smyslu zesílení i útlumu. Prvním neuronem každé dráhy bolesti je pseudo-unipolární buňka spinálního ganglia, která vede podnět od nociceptoru. Jednotlivá vlákna z tohoto neuronu tvoří synapse s neurony zadních míšních rohů. První dráhou je spinothalamický trakt vedoucí pronikavou, bodavou bolest rychlými myelinizovanými A δ vlákny do laterálního thalamu a končí v oblasti ventrobazálního thalamu. Druhou dráhou je spinoreticulothalamický trakt vedoucí viscerální, hlubokou bolest pomalými nemyelinizovanými C vlákny do intralaminárních jader thalamu. Z retikulární formace vedou spoje do hypothalamu a limbického systému, který má vliv především na afektivní komponentu bolesti. Z thalamu vedou spoje do mozkové kůry do oblastí gyrus cinguli, gyrus postcentralis a premotorické oblasti. Korové struktury mozku zajišťují přesné vyhodnocení druhu bolesti a určení významu bolesti včetně některých emočních složek. Inhibiční působení na vedení bolesti má tzv. substantia gelatinosa Rolandi v zadních rožích míšních a periaquadvukální šedá hmota ve středním mozku, obě tyto struktury produkují inhibiční

mediátor enkefalin. Dále se v inhibici uplatňuje descendentní retikulospinální trakt z CNS a nucleus raphe magnus produkující serotonin. (Dostálová, 2013).

Fyziologická podstata bolesti je vysvětlována různými teoriemi, které se postupně formovaly v průběhu historie výzkumu bolesti. Za zlomovou je považována tzv. vrátková teorie bolesti z roku 1965. Podle této teorie regulace bolesti probíhá na úrovni míchy v zadních rozích, kde funguje vrátkový systém, který pustí dále jen omezený počet vzruchů. Tento systém je modulován různým poměrem aktivity 2 typů nervových vláken – tlustá vlákna typu A β tlumí nocicepci ("zavírají vrátka") a tenká vlákna typu A δ ji naopak facilitují ("otevírají vrátka"). Bolestivý podnět je tak buď zastaven na míšní úrovni, nebo pokračuje dále do mozku a dojde k vnímání bolesti. I přes některé nepřesnosti a nadměrné zjednodušení míšní struktury má tato teorie stále uplatnění v léčbě bolesti, např. analgetický efekt TENS a IF proudů je vysvětlován cílením na facilitaci A β vláken. (Moayedi a Davis, 2013).

Přesné patofyziologické mechanismy bolesti dosud nebyly zcela objasněny. Nejlépe prozkoumanou oblastí je míšní úroveň, naopak největší nejasnosti jsou v oblasti interakcí korových a podkorových struktur mozku ve vnímání bolesti. Procesy uplatňující se v akutní bolesti jsou velmi dobře prozkoumány a popsány, naopak u chronické bolesti zůstává stále mnoho nezodpovězených otázek. Jeden z autorů vrátkové teorie bolesti, Ronald Melzack, vytvořil novější neuromatrixovou teorii bolesti, která chronickou bolest může vysvětlovat. Tato teorie popisuje bolest jako multimodální zkušenost, která je vyvolána vzorci nervových impulzů generovanými širokou neuronovou sítí v mozku (= neuromatrix). Tyto vzorce mohou, ale nemusí být spuštěné senzoricke aferentací. Jejich aktivaci se spouští vnímavé, homeostatické a behaviorální programy reagující na bolest. Neuromatrix má genetický základ a modifikuje ji během života získávaná senzoricke zkušenost; představuje hlavní mechanismus vytvářející zmíněné nervové vzory produkující bolest. Somatosenzoricke systém podle této teorie představuje jen jednu z částí ve vnímání bolesti vedle dalších vlivů. (Kozák, 2020).

Bolest lze rozdělit na tři základní druhy: nociceptivní, neuropatickou a nociplastickou. Nociceptivní bolest představuje reakci na poranění tkání, která po zahojení poškozené tkáně odeznívá. Neuropaticke bolest je spojená s onemocněním nebo lézí na úrovni nervového systému a nejčastěji je charakterizována pocitem pálení. Nociplastické bolest vzniká na základě určité hypersenzitivity bez reálně ohrožujícího podnětu a je podkladem centrální senzitivace. (Basem a Haffey, 2022).

3.1.5.1 Hyperalgezie

Hyperalgezie je charakterizována nadměrnou reakcí na obvykle bolestivý podnět, bolestivá odpověď je tedy abnormálně zvýšena. Je způsobena vyplavováním mediátorů z poškozené tkáně, které snižují práh bolesti nociceptorů. Mezi tyto mediátory patří bradykinin, histamin a prostaglandiny typu E a F. Vlastní elektrická aktivita nociceptorů stimuluje uvolňování mediátoru zvaného substance P, který způsobuje vazodilataci, otok a uvolňování histaminu. (Purves et al., 2018). Primární hyperalgezie je lokalizována v oblasti bolestivého podnětu a je způsobena zmíněnými periferními mechanismy. Sekundární hyperalgezie znamená zvýšenou citlivost vůči podnětům i v okolních neporaněných tkáních a je jedním z mechanismů centrální senzitivace. (Gebhart a Schmidt, 2013).

3.1.5.2 Alodynie

Alodynie je patologický stav, kdy je bolest vyvolána stimulem, který by za fyziologických okolností bolest vyvolat neměl. Neuropatickou bolest tak může vyvolat například i dotek oděvu, který je při normálním stavu vnímán pouze taktilně a nikoliv nociceptivně. Alodynie i hyperalgezie mohou být přítomny zároveň. (He a Kim, 2021).

Tři základní formy alodynie podle typu abnormálně bolestivého podnětu jsou mechanická, tepelná a pohybová. Do mechanické formy patří všechny taktilní podněty, typicky jsou to těsné části oděvů. Může se projevovat staticky (např. prostým úchopem), ale také dynamicky (např. třením látky o kůži). Tepelná forma je charakterizována vyhodnocením podnětu jako příliš studeného nebo horkého, i když takový podnět by za normálních podmínek bolest nevyvolával. Poslední formou alodynie je pohybová, kdy je bolest vyvolána obvyklým, fyziologickým pohybem. (Johnson, 2015).

3.2 Syndrom centrální senzitivace

Jako syndrom centrální senzitivace je označována skupina diagnóz, u kterých se předpokládá centrální senzitivace jako jedna z hlavních příčin. Nejtypičtějším zástupcem je fibromyalgie, dále je sem zařazován chronický únavový syndrom, syndrom dráždivého tračnicku, dysfunkce temporomandibulárního kloubu, chronicky bolestivá pánevní oblast a chronické idiopatické bolesti dolní části zad. Zahrnutí dalších diagnóz se různí dle autorů a je problematické z hlediska nedostatečně prozkoumaných mechanismů centrální senzitivace. Určitý podíl prvků CS byl zjištěn například také u chronických bolestí krční páteře, migrenózních bolestí hlavy, syndromu neklidných

nohou, whiplash syndromu, myofasciálního syndromu, endometriózy a syndromu mnohočetné chemické přecitlivělosti. Možnost vlivu centrální senzitivace je neustále zkoumána u různých bolestivých stavů, limitující je absence jednoznačného objektivního vyšetřovacího nástroje. (Harte, Harris a Clauw, 2018; Yunus, 2007; Hirsch, 2021)

3.2.1 Fibromyalgie

Fibromyalgie je revmatické onemocnění muskuloskeletálního aparátu s mimokloubními projevy, někdy bývá označována jako "revma měkkých tkání". Typickými projevy jsou celková ztuhlost a chronická, široce rozšířená bolest pohybového aparátu. Na těle pacienta lze najít body se zvýšenou taktilní citlivostí (tzv. tender points), které nemají příčinnou souvislost s revmatismem. Přesná etiologie tohoto onemocnění není známa, léčba je kauzální pro zmírnění obtíží a prevenci exacerbace. (Dítě, 2007). Dříve byla fibromyalgie označována jako fibrositida ve smyslu lokální bolesti, až v roce 1972 byla popsána jako generalizovaný bolestivý syndrom. Léčba spočívá v multidisciplinárním přístupu. Farmakologická léčba je stále primární, uplatňují se inhibitory serotoninu a noradrenalinu společně s anxiolytiky, nesteroidními antirevmatiky, kortikoidy a myorelaxancii. Neopomenutelný význam má rovněž pohybová a behaviorální terapie. (Inanici a Yunus, 2004).

Etiologie a patogeneze fibromyalgie jsou stále předmětem výzkumu, zajímavý je podíl řízení z centrální nervové soustavy. Ve studii z roku 2019 je uvedeno, že fibromyalgie je charakterizována centrální nervovou deregulací, přičemž míra vlivu CNS zde byla dále zkoumána. Již dříve bylo prokázáno, že u pacientů s fibromyalgií vykazují zvýšenou rychlost vedení vzruchu i ty svaly, které jsou nebolestivé. Studie se zúčastnilo 22 žen trpících fibromyalgií a 21 zdravých žen v kontrolní skupině, u všech z nich byla pomocí povrchové EMG vyšetřována rychlost vedení vzruchu na m. biceps brachii, který byl u všech žen nebolestivý. Bylo zjištěno, že rychlost vedení není závislá na kontrakci svalu, a že u pacientek z výzkumné skupiny je zvýšená i v klidu, což nahrává řízení tohoto nastavení z CNS. (Klaver-Krol et al., 2019).

Přestože je fibromyalgie považována za typický projev fenoménu centrální senzitivace, je nutné zvážit i jiné možné příčiny. Z biopsie kůže pacientů s fibromyalgií byla často zjištěna neuropatie tenkých vláken, která by jako periferní příčina mohla hrát významnější roli, než se doposud předpokládalo. Není ale známo, zda je neuropatie tenkých vláken příčinou onemocnění, nebo následkem. Nicméně i pro podíl centrální

senzitivace existují poměrně přesvědčivé důkazy, například zjištěná zvýšená aktivita některých mozkových oblastí při aplikaci tlakového bolestivého podnětu u pacientů s fibromyalgií v porovnání s kontrolní skupinou. Je tedy prokázáno pouze to, že na fibromyalgii má vliv senzitivace centrální i periferní, jejich přesný podíl na příčině onemocnění zůstává neznámý. (De Tommaso, Vecchio a Nolano, 2022).

3.2.2 Chronické idiopatické bolesti dolní části zad

Bolesti dolní části zad patří mezi velmi časté obtíže, se kterými se alespoň jednou za život setká většina světové populace. Uvádí se, že se jedná o 4. nejčastější zdravotní problém celosvětově, a zároveň je nejčastější příčinou omezení kvality života. Anatomický původ těchto bolestí může být z jakékoliv struktury od obratlů přes meziobratlové ploténky, vazivový aparát, klouby, svaly a nervové struktury až po cévní systém. Nicméně přesná příčina bolestí z těchto anatomických struktur je známa pouze v přibližně 5 až 15 % všech případů, obvyklými diagnózami jsou obratlové zlomeniny nebo útlaky nervových struktur u radikulárních syndromů. U zbývajících 85 % až 95 % zůstává konkrétní příčina neznámá, původ je tedy idiopatický. Vzhledem k vysoké prevalenci tohoto onemocnění v populaci a velké ekonomické zátěži, kterou celosvětově bolesti dolních zad způsobují kvůli pracovní neschopnosti, je zájem o zjištění přesných mechanismů vzniku, a tedy i o výzkum efektivní kauzální léčby, obrovský. (Hoy et al., 2010).

Příčina těchto bolestí zad společně s dalšími idiopatickými bolestivými syndromy byla často souhrnně nazývána jako psychosomatická, somatizační, funkční, lékařsky nevysvětlitelná apod. S rozšířením fenoménu centrální senzitivace se tento mechanismus nabízí i jako odpověď na otázku příčiny idiopatických bolestí dolní části zad. Alespoň určitý podíl centrální senzitivace dokazují například zjištěné neuroplastické změny na mozku u pacientů s touto diagnózou, vyšší neuronální korová aktivita v oblastech pro bolest a snížený krevní průtok inhibičními oblastmi mozku. Pacienti mají často také snížený práh bolesti, delší trvání pocitu bolesti po aplikaci podnětu a rozšíření oblasti, odkud lze bolestivý podnět vyvolat. Idiopatické bolesti dolní části zad pochopitelně nelze zdaleka vždy vysvětlit centrální senzitivací, nicméně pokud už se na vzniku podílí, může zvyšovat tendenci přechodu bolestí do chronicity a také snižovat efektivitu některých léčebných postupů. Za bolesti zad spadajících do syndromu centrální senzitivace jsou považovány takové, které splňují následující kritéria: prožitek bolesti je neúměrně vysoký vůči klinickému nálezu, rozsah bolesti je abnormální mimo obvyklé příslušné segmenty

a zároveň je přítomna hypersenzitivita i vůči vjemům nesouvisejícím s pohybovým aparátem. (Sanzarello et al., 2016).

3.2.3 Chronický únavový syndrom

Chronický únavový syndrom, přesněji nazýván jako myalgická encefalomyelitida, je komplexní onemocnění projevující se nadměrnou dlouhotrvající únavou, snížením tolerance vůči zátěži a poklesem výkonnosti. Doprovodnými příznaky jsou obvykle poruchy spánku, rozsáhlé bolesti pohybového aparátu (widespread pain), kognitivní poruchy a nevolnost bezprostředně po zvýšené fyzické nebo psychické zátěži. Nejčastěji je toto onemocnění spušteno prodělanou infekční chorobou. Přesná příčina není známa, předpokládá se multifaktoriální etiologie včetně vlivu centrální senzitivace. Podobně jako u ostatních diagnóz v CSS chybí dostatečně silné přímé důkazy o roli mechanismu CS jako příčiny. Určitý podíl lze předpokládat už na základě mnoha podobných znaků chronického únavového syndromu s výše zmíněnou fibromyalgií. U pacientů trpících chronickým únavovým syndromem byl prokázán snížený práh bolesti po fyzické zátěži a abnormální rozptyl bolestivých oblastí. Pro centrální mechanismus modulace bolesti nahrávají i kognitivní, psychologické a behaviorální změny u pacientů. Stejně jako u bolestí zad byl i u chronického únavového syndromu zjištěn nižší krevní průtok inhibičními oblastmi mozku. Centrální senzitivace je tedy prozatím předpokládanou příčinou rozsáhlých bolestí pohybového aparátu u chronického únavového syndromu. (Meeus a Nijs, 2007).

3.2.4 Dysfunkce temporomandibulárního kloubu

Dysfunkce v oblasti temporomandibulárního skloubení je považována za hlavní příčinu jiných bolestí než zubního původu v orofaciální oblasti. Do toho syndromu se řadí všechny poruchy muskuloskeletální a neuromuskulární v oblasti čelistního kloubu způsobující jeho bolest. Typickým příznakem je bolestivost lokalizovaná přímo v kloubu, ale může postihovat celou temporální oblast. Doprovodnými příznaky bývají bolesti hlavy, lupání v kloubu při pohybu čelisti, omezení rozsahu otevření úst a nemožnost ústa po otevření zavřít pro zablokování kloubu. Tyto bolesti mají často také negativní vliv na kvalitu spánku. (Proença et al., 2021).

Zjišťování přítomnosti fenoménu centrální senzitivace u dysfunkcí temporomandibulárního kloubu se věnovali například autoři studie z roku 2017. Jako důkazný projev centrální senzitivace sloužily v tomto výzkumu kožní alodynie

a sekundární hyperalgezie. U 16 pacientek a 29 žen z kontrolní skupiny bez bolestí temporomandibulárního kloubu byla zjišťována intenzita bolesti pomocí vizuální analogové škály a zároveň byl měřen práh bolesti, a to jak v trigeminální oblasti, tak i na nebolestivé ventrální straně předloktí. U pacientek byla oproti kontrolní skupině pozorována vyšší intenzita bolesti jak v trigeminální oblasti v okolí temporomandibulárního kloubu, tak i na vzdálené oblasti předloktí. Zároveň byl zjištěn nižší práh bolesti v obou měřených oblastech. Tyto výsledky poukazují na alespoň určitý podíl mechanismu centrální senzitivace u dysfunkcí temporomandibulárního kloubu, a tedy na nutnost zacílení terapie i na centrální nervový systém. (Campi et al., 2017).

3.2.5 Chronicky bolestivá pánevní oblast

Syndrom chronické bolesti pánevní oblasti je charakterizován trváním této bolesti déle než 6 měsíců. Tyto bolesti mají vliv na omezení kvality života a nejsou spojeny s jednoznačnou příčinou v podobě úrazu, operace, průběhu menstruačního cyklu nebo těhotenství. Rozsáhlé symptomy mohou být vysvětleny pomocí 4 různých teorií: visceroviscerální konvergencí, viscerosomatickou konvergencí, hypertonem svalů pánevního dna spojeném se somatoviscerální konvergencí, a v neposlední řadě také centrální senzitivací. (Hoffman, 2011).

Pro chronické bolesti v pánevní oblasti je v klinické praxi obvyklé, že subjektivní popis obtíží pacienta se jeví disproporční v porovnání s fyzikálním vyšetřením, a přítomné obtíže nemají vždy přímou vazbu na některou z orgánových soustav. Bolest může být neuropatického charakteru v podobě bodání, brnění až pálení, někdy je přítomna i alodynie. U chronických obtíží v pánevní oblasti často najdeme svalový hypertonus ve formě triggerpointů, a to jak přímo ve svalech pánevního dna, tak i na svalech okolních – typicky je to m. piriformis, m. obturator internus a m. iliopsoas. Pro určení, zda má na bolestech pánevní oblasti podíl centrální mechanismus modulace bolesti, byla stanovena následující kritéria:

- Bolest je provokována nebo zvyšována naplněním močového měchýře nebo jeho vyprazdňováním.
- Bolest je provokována nebo zvyšována v souvislosti s distenzí v oblasti rekta nebo s defekací.
- Bolest je přítomna u sexuální aktivity nebo po ní.
- Bolest v oblasti pánevního dna v reakci na obvykle nebolestivý podnět.

- V oblasti pánevního dna a přilehlého okolí jsou přítomny svalové triggerpointy.
- Intenzita a rozsah bolesti jsou variabilní, nestálé.
- U pacienta je přítomno některé další onemocnění ze syndromu centrální senzitivace.

Tato jednoduchá kritéria mohou pomoci rozpoznat centrální mechanismy vzniku bolestí v pánevní oblasti různým odbornostem lékařů i dalším odborníkům v léčbě bolesti, což umožňuje lépe zacílit terapeutický přístup. (Levesque et al., 2018).

3.3 Senzitivace a reaktivita

Otázka souvislosti termínů senzitivace a reaktivity zůstává zásadním bodem pro tuto práci. Pokud se podíváme na vlastní definici pojmů, tak senzitivace je proces nárůstu vnímavosti vůči podnětům, a tedy zesílení jejich účinků. (2). Reaktivita je definována jako schopnost, míra a úroveň připravenosti reagovat. Lze ji také popsat jako schopnost organismu adekvátně a účelně reagovat na podněty. (1). Na základě výše popsaných mechanismů bolesti je zřejmé, že pro vnímání bolesti je potřeba činnost nervového systému jak centrálního, tak periferního, a modulace vnímání bolesti může probíhat na jakékoliv úrovni, drahou ascendentní i descendentní. Oba termíny jsou tedy vzájemně na sebe navázané, proces senzitivace zákonitě znamená vyšší reaktivitu v CNS. Centrální reaktivita ale stále zůstává nadřazeným širším pojmem, centrální senzitivace už se týká konkrétněji pouze zvýšení excitability a bývá omezena na význam pro konkrétní bolestivé stavy, což je ale pro zaměření této práce na fyzioterapeutickou praxi žádoucí.

3.4 Terminologie centrální senzitivace

První definice centrální senzitivace byla popsána již před 40 lety (Woolf, 1983). Za tu dobu se společně s rychlým rozvojem výzkumu v oblasti vlivu centrální nervové soustavy na vznik a modulaci bolesti termín centrální senzitivace rychle rozšířil jako řešení dosud neznámých příčin u různých bolestivých stavů. Je však zapotřebí nejen dostatečně kriticky nahlížet na občas až přílišnou univerzálnost tohoto mechanismu, ale také používat jednoznačně definovanou jednotnou terminologii jak ve výzkumu, tak i v klinické praxi.

3.4.1 Kritický pohled na pojem centrální senzitivace

Centrální senzitivaci jako "ztracenou v překladu" popisuje Van Griensven et al. (2020). Autoři zdůrazňují nutnost chápání termínu centrální senzitivace především jako patofyziologického reverzibilního mechanismu spojeného s vyšší citlivostí a zvýšenou reaktivitou na bolest. Přestože na tento fenomén mají značný vliv i psychologické aspekty, neměl by být používán jako zaměnitelný s psychologickými projevy. Do budoucna je potřeba počítat s rychlým vývojem výzkumu v oblasti centrální senzitivace, který může přinést nové objevy v mechanismech fungování a tím i novou terminologii. (Van Griensven et al, 2020).

Dle autorů článku z roku 2018 je problematické také nadužívání pojmu centrální senzitivace pro jiné než bolestivé symptomy. Podle nich je důležité vlastní centrální senzitivaci chápat jako neurofyziologický proces, pro jehož popsání musí být kontrolovaná a měřitelná vstupní i výstupní hodnota, tedy intenzita stimulu a neuronální odpověď na něj. Tato kritéria ale doposud splňuje jediný případ, a to intradermální injekce kapsaicinu způsobující sekundární hyperalgezii s vyloučením periferní senzitivace. Autoři tak považují celou skupinu diagnóz pojmenovanou za syndrom centrální senzitivace za nedostatečně prokázanou s někdy až pouze hypotetickými předpoklady podílu tohoto mechanismu na příčině daného onemocnění. Aktuální definice pojmu se také zdá být riziková z toho hlediska, že má tendenci zamotávat se do kruhu: CS je definována jako zvýšená odpověď na úrovni více systémů, a zároveň vysvětlením této zvýšené odpovědi je CS. (Van den Broeke, Torta a Van den Bergh, 2018).

3.4.2 Pojmy příbuzné s centrální senzitivací

3.4.2.1 Nociplastická bolest

Nociplastická bolest je definována svým původem v aktivaci periferních nociceptorů bez reálné hrozby poškození tkáně a bez přítomné patologie somatosenzorického systému. Představuje třetí typ mechanické bolesti dle původu vedle nociceptivní a neuropatické, přičemž jednotlivé typy se mohou na bolesti podílet kombinovaně. (Nijs, Lahousse et al., 2021).

V současné době jsou Mezinárodní asociací pro studium bolesti (IASP) definována 4 kritéria pro nociplastickou bolest:

- Bolestivý stav trvá alespoň 3 měsíce.
- Rozsah bolesti má regionální charakter, není přesně bodově lokalizovaná.
- Bolest nelze zcela vysvětlit nociceptivními a/nebo neuropatickými mechanismy.
- U pacienta jsou přítomny klinické příznaky hypersenzitivity vůči bolesti (např. různé typy alodynzie a bolest přetrvávající i po odeznění působení podnětu).

Ačkoliv v definici této bolesti centrální senzitivace oficiálně nefiguruje, podíl centrálních vlivů je u nociplastické bolesti obvykle přítomen a vlastní proces senzitivace je jejím hlavním mechanismem. Opomenutí centrální senzitivace v oficiální IASP definici nociplastické bolesti může působit zmatení v terminologii i hlubším pochopení mechanismů tohoto typu bolesti. Význam senzitivace je ale na druhou stranu dostatečně zdůrazněn v jednotlivých kritériích pro rozpoznání nociplastické bolesti. (Nijs, Lahousse et al., 2021).

Někteří autoři dokonce navrhuji nociplastickou bolest jako vhodnější pojem pro užití v klinické praxi než centrální senzitivaci, tu naopak doporučují ponechat pouze jako termín pro vlastní patofyziologický mechanismus. (Van Griensven et al., 2020).

3.4.2.2 *Centralizovaná bolest*

Termín centralizovaná bolest původně vznikl jako označení bolesti přítomné po poranění mozku nebo míchy. Postupně se ale jeho vnímání rozšířilo na jakoukoliv bolest, která má původ v CNS, nebo je působením z CNS zvyšována. Jako její podklad je vnímán nociplastický druh bolesti. (Basem a Haffey, 2022).

Tento pojem poprvé navrhli používat v praxi pro centrální senzitivaci autoři Harte, Harris a Clauw (2018), a to konkrétně ve významu spojujícím oba typy centrální senzitivace, tzv. "bottom-up" a "top-down" (definovaných v kapitole 2.2.2). Centralizovaná bolest by měla být chápána jako časové kontinuum spíše než hodnocení aktuální přítomnosti nebo nepřítomnosti. V praxi nicméně přetrvává užití centralizované bolesti jako synonyma pro centrální senzitivaci obecně bez dostatečného důrazu odlišností dvou typů CS. (Harte, Harris a Clauw, 2018).

3.4.2.3 Syndrom centrální bolesti

Syndrom centrální bolesti bývá někdy používán jako synonymum pro centralizovanou bolest i centrální senzitivizaci, toto srovnání je ale spíše zavádějící. Správně by měl být syndrom centrální bolesti vnímán jako druh neuropatické bolesti navazující na neurologické poškození v oblasti CNS, a nejlépe tak vystihuje původní význam centralizované bolesti. Mezi tato poškození CNS může patřit jakákoliv degenerace s původem vaskulárním, traumatickým, infekčním nebo neoplastickým. Nejčastějšími příčinami poškození jsou mozková příhoda, roztroušená skleróza a traumatické poranění mozku nebo míchy. Právě vzhledem k tomu, že vnímání centralizované bolesti se již rozšířilo, měl by syndrom centrální bolesti zůstat ve svém původním významu. (Hassaballa a Harvey, 2020).

3.4.2.4 Centrální amplifikace

Centrální amplifikace (= zvětšení, zesílení), resp. celým názvem amplifikace centrálního nervového systému, je stejně jako centralizovaná bolest v některých případech používána jako synonymum pro centrální senzitivizaci. Je definována jako dysfunkční hyperexcitabilita v procesu zpracování bolesti na centrální úrovni nervového systému. Centrální amplifikace způsobuje primární i sekundární hyperalgezie a přenesenou bolest ve vzdálených segmentech. Ve své definici se tedy od centrální senzitivizace nijak zásadně neliší a lze ji používat jako plnohodnotný zástupný termín, použití v praxi je ale ve srovnání s centrální senzitivizací výrazně méně časté. (Petersel, Dror a Cheung, 2011).

3.4.2.5 Syndrom centrální senzitivizace vs. COPC

V některých ze zkoumaných studií (např. Wallden a Nijs, 2021) si lze všimnout používání dvou pojmů jako synonym: syndrom centrální senzitivizace (definován výše v kapitole 3.2) a tzv. COPC ("chronic overlapping pain conditions", tedy chronické překrývající se bolestivé stavy).

COPC jsou popsány jako skupina heterogenních bolestivých stavů s překrývajícími se příznaky. Pro všechny bolestivé stavy řazené do této skupiny platí, že jejich příčina je multifaktoriální a klinický obraz různorodý. Patří sem fibromyalgie, syndrom dráždivého tračníku, dysfunkce temporomandibulárního kloubu, tenzní a migrenózní bolesti hlavy, chronické bolesti dolní části zad, endometrióza, chronický únavový syndrom, intersticiální cystitida a vulvodynie.

Kromě hlavního spojovacího projevu bolesti mají tyto diagnózy často společné i další příznaky v podobě zvýšené únavy, narušeného spánku, problémů s kognicí a afektivních poruch ve formě depresí, úzkostí a nadměrného prožívání emoce vzteku. Mezi jednotlivými diagnózami lze rozpoznat určité skupiny, které spolu sdílejí více příznaků než s jinými, a zároveň mají částečně společnou etiologii. Nejčastější společné komorbidity jsou fibromyalgie se syndromem dráždivého tračníku a dysfunkcí temporomandibulárního kloubu. (Maixner et al., 2016).

Z výčtu jednotlivých diagnóz je patrné, že se COPC i CSS prolínají ve většině bolestivých stavů, u obou skupin je potřeba přihlédnout i k tomu, že přesný seznam diagnóz se různí dle autorů. Zásadním rozdílem je, že CSS seskupuje diagnózy na základě společné etiologie v podobě centrální senzitivace (resp. jejího alespoň částečného předpokládaného vlivu na vznik onemocnění). COPC sice zahrnuje prakticky stejné diagnózy, ale na základě kritéria překrývajících se příznaků. Jejich záměnné použití v odborných publikacích je tedy pochopitelné, vždy je ale potřeba mít na paměti rozdílnou definici těchto dvou na první pohled téměř totožných skupin.

3.4.3 Aplikace v klinické praxi

I přes popsané spekulace mezi odborníky o vhodné terminologii a rozsahu užívání pojmu centrální senzitivace je vhodné současné znalosti zahrnout do klinické praxe všech zdravotnických pracovníků podílejících se na multidisciplinární léčbě bolesti.

Srozumitelné a adekvátní informování pacienta o povaze jeho bolestí je klíčové pro úspěšnou terapii. Jednou z vhodných strategií může být například vysvětlení zánětlivého procesu jako součásti chronického bolestivého stavu. Následná edukace o zdravém životním stylu s cílem redukce tohoto chronického zánětu by kromě pravidelné pohybové aktivity měla zahrnovat dietární opatření v podobě jídelníčku s omezením prozánětlivých složek. Dále nelze opomenout centrální komponentu bolesti u různých poranění, a to jak u tzv. RSI ("repetitive strain injury"), tak u sportovců, kde důkazy o vlivu CS v posledních letech narůstají, přesto jsou obě skupiny v oblasti centrální senzitivace spíše opomíjené. U každého pacienta je třeba zvážit nadměrnou zátěž v podobě veškerých možných působících stresorů jako možných příčin bolestivého stavu a postupovat kauzálně na jejich možné redukci nebo odstranění. V léčbě každého pacienta s CS je doporučováno neléčit vlastní patofyziologický proces, ale individuálně přistupovat ke každému jedinci v biopsychosociálním modelu. (Wallden a Nijs, 2021).

3.5 Faktory ovlivňující vznik, udržování a modulaci centrální senzitivace

Pro úspěšnou léčbu chronické bolesti obecně, tedy i té způsobené centrální senzitivací, je zastaralý biomedicínský model nahrazován (resp. doplňován) modernějším biopsychosociálním přístupem. Doplnění původního modelu spočívá v zahrnutí sociálních a psychologických faktorů, přičemž původní biomedicínské faktory tím nejsou nijak opomíjeny nebo znevažovány. V biopsychosociálním směru vnímání bolesti je zásadní rozlišovat mezi jednotlivými příčinami a podílejícími se vlivy. U syndromu centrální senzitivace jsou za příčiny považovány faktory biologické, zatímco pro faktory psychologické a sociální neexistuje dostatek důkazů pro kauzalitu, a jsou tedy chápány spíše jako mediátory, které mohou bolest ovlivňovat ve smyslu facilitace i útlumu. V tomto celostním modelu bolesti jsou hlavním předmětem zkoumání vzájemné interakce jednotlivých faktorů. Největší důraz je kladen na individuální vnímání bolesti jedincem, jelikož zejména u faktorů psychologických a sociálních platí, že ve skupině lidí vystavených stejným podmínkám se ne u všech rozvine CSS. (Adams a Turk, 2018).

3.5.1 Genetické faktory

Genetický podklad zcela jistě hraje určitou roli v procesu vlastního vzniku centrální senzitivace. Subjektivní vnímání bolesti a práh bolesti jsou v lidské populaci značně rozdílné, pro tuto skutečnost se předpokládá významný vliv genetických faktorů, které ale prozatím nebyly přesně stanoveny. Znalost těchto faktorů by mohla pomoci v určení predispozice pro rozvoj centrální senzitivace. (Phillips a Clauw, 2011).

Genetické faktory pro rozvoj centrální senzitivace lze poměrně dobře sledovat u onemocnění, které je považované za typického představitele tohoto patologického mechanismu, tedy u fibromyalgie. V té byla prokázána výrazná role dědičnosti, což vedlo k řadě genetických výzkumů zkoumajících podklady fibromyalgie. V některých z těchto studií byly stanoveny určité genetické nálezy, které se vyskytovaly častěji u pacientů s fibromyálií než u zdravých probandů, nicméně u nemalé části studií se výsledky neshodovaly. (Harte, Harris a Clauw, 2018).

Za významnější lze považovat kohortovou studii z roku 2012, která zkoumala genom nejprve u 496 pacientů s fibromyálií a 348 zdravých jedinců. Autoři následně získaných 11 statisticky významných genetických faktorů porovnali s novou kohortou pacientů i kontrolní skupinou a na základě této analýzy stanovili 4 geny, které

se vyskytovaly u pacientů s fibromyálií nejčastěji, a lze tedy předpokládat jejich vliv na toto onemocnění. (Smith et al., 2012). Přestože tato i jiné studie přinesly řadu konkrétních genetických faktorů, žádný z nich nelze doposud vyhodnotit jako dostatečně silný důkaz pro konkrétní směřování léčby fibromyalgie. Vzhledem k významnému neoddělitelnému vlivu prostředí se jako velmi slibný obor nabízí výzkum v oblasti epigenetiky. (Harte, Harris a Clauw, 2018). I u těchto studií jsou prozatím výsledky poněkud nehomogenní a bez jasného společného závěru i vzhledem k velmi širokému pojetí centrální senzitivace. Konkrétně například nová studie z roku 2022 zkoumala souvislost nespecifických bolestí dolní části zad s etnickým původem a zároveň s podmíněnou modulací bolesti a úrovní prahu bolesti. Tento výzkum nabízí jako možný nový epigenetický mechanismus v centrální senzitivaci rozdílnou metylaci genů ovlivňující nervový růst a neuroplasticitu. (Goodin et al., 2022).

3.5.2 Biologické faktory

Vlastní neurobiologická podstata centrální senzitivace byla vysvětlena v kapitole 2.2.4. V následující kapitole budou shrnuty faktory ovlivňující CS na úrovních různých pozorovaných abnormalit z biologického, resp. z fyziologického hlediska.

3.5.2.1 Vliv nervového systému

Faktory na úrovni neuroendokrinního a autonomického nervového systému byly široce zkoumány především u fibromyalgie a chronického únavového syndromu. U těchto diagnóz byla pozorována jak hyperaktivita, tak i hypoaktivita na úrovni osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny a sympatiku. Dosavadní výzkum nepřinesl jednoznačné závěry o přesné roli těchto systémů v CSS. Předpokládá se, že zvýšená nebo snížená aktivita neuroendokrinního systému není příčinou těchto onemocnění, ale může zvyšovat náchylnost k rozvoji CSS, případně tento stav může být následkem už přítomné bolesti. Roli těchto systémů tedy nelze zcela opomíjet, ale významnější vliv prozatím prokázán nebyl. (Harte, Harris a Clauw, 2018; Clauw a Crofford, 2003).

U pacientů s fibromyálií byla prokázána snížená epidermální hustota nervových vláken, což značí tzv. neuropatii malých vláken. Tento periferní faktor byl zjištěn u celé řady různých bolestivých stavů a je tak považován za velmi nespecifický, dokonce se ho podařilo navodit u laboratorních krys zvýšením insulárního glutamátu. Předpokládá se, že neuropatie malých vláken hraje roli spíše adaptačního mechanismu na chronickou bolest na úrovni strukturální a funkční. Neměla by tedy být považována za primární

patologii z periferie, na kterou by se měla cílit léčba, a pro další výzkum k cílení léčby jednoznačně dominují důkazy vlivů z CNS. Obecně se z výzkumů ukazuje, že přítomné abnormality PNS nenesou známky toho, že by se jednalo o příčinu, ale spíše o následek, z tohoto důvodu není vhodné u fibromyalgie i u jiných chronických bolestivých stavů s neuropatií malých vláken cílit léčbu na tento klinický nález. (Clauw, 2015).

3.5.2.2 *Vliv imunitního systému*

Onemocnění spadající do CSS (resp. COPC) nejsou považována za autoimunitní, nicméně určitý vliv imunitního systému v patogenezi CS se předpokládá. Nejvíce konzistentní výsledky napříč výzkumy jsou u mírného zvýšení hodnoty cytokinu IL-8, který ovlivňuje funkci sympatiku. (Gur a Oktayoglu, 2008).

Dále byla například u intersticiální cystitidy, která je obvykle rovněž řazena do CSS, zjištěna abnormální reakce při stimulaci periferních imunitních buněk ukazující na probíhající zánět. Toto zjištění nabízí cílený terapeutický přístup v podobě diety se zaměřením na redukci prozánětlivých složek, někteří autoři považují tyto výsledky i za důkaz účasti mikrogliových buněk v procesu CS. (Schrepf et al., 2018).

3.5.2.3 *Vliv nutričních faktorů*

Nutriční faktory jsou poměrně širokým tématem, které je alespoň okrajově zmiňované poměrně často, nicméně v praxi jsou jako cíl terapeutické intervence využívány minimálně, přestože mají vysoký terapeutický potenciál. Za hlavní mechanismus zprostředkování interakcí mezi CNS a výživou je považována obousměrná fyzikálně-chemická osa, tzv. gut-brain axis (GBA; osa střeva-mozek). CNS je informována o stavu výživy a případné přítomnosti periferního zánětu přes vagové aferentní dráhy. Přítomný zánět ve střevech může vést k vyšší aktivitě mikrogliových buněk. Možná dietární opatření pro snížení centrální senzitivace jsou zvýšený příjem antioxidantů a snížený příjem cukrů a tuků, tato dieta má potenciál snižovat oxidativní stres. (Nijs et al., 2020).

Obezita je jako faktor zvyšující míru bolesti u syndromu centrální senzitivace prozkoumána prozatím jen velmi málo. V nové studii z roku 2022 byla zkoumána souvislost mezi množstvím viscerálního tuku a mírou CS u pacientů s chronickými bolestmi zad a lumbární spinální stenózou, pro hodnocení CS byl využit dotazník CSI. Autoři došli ke zjištění, že pacienti s vysokým skóre z CSI měli zároveň vyšší hodnoty intenzity bolesti na VAS a vyšší procento viscerálního tuku. Hodnoty VAS a množství

viscerálního tuku u pacientů s vysokým CSI skóre společně vykazovaly mírnou pozitivní korelaci. Na základě těchto výsledků se u pacientů s chronickými bolestmi dolní části zad ovlivněnými centrální senzitivací nabízí jako možné terapeutické zaměření redukce viscerálního tuku. (Ogon et al., 2022).

3.5.2.4 *Vliv spánku*

Mezi kvalitou spánku a intenzitou bolesti byla opakovaně prokázána významná souvislost. Bolestivé stavy a nespavost se vzájemně obousměrně ovlivňují a recipročně násobí. Nedostatek kvalitního spánku je často spouštěcím mechanismem migrenózních i jiných bolestí hlavy, které spadají do CSS, naopak kvalitní spánek je pro tyto bolesti obvykle ulevující. Ve velké kohortové studii z roku 2014 byla u 1670 pacientů s primárními bolestmi hlavy zkoumána frekvence těchto bolestí, perikraniální palpační citlivost, přítomnost alodynie a přítomnost syndromu fibromyalgie; to vše v souvislosti s délkou trvání (kvantitou) a kvalitou spánku. U pacientů, kteří vykazovali symptomy centrální senzitivace, byla kvantita spánku značně snížena, nejvýraznější znaky alodynie vykazovali pacienti s migrenózními bolestmi hlavy. U pacientů se zjištěnou komorbiditou fibromyalgie bylo zjištěno celkové narušení spánku z hlediska kvality i kvantity. Z hlediska centrální senzitivace je tedy spánek neopomenutelným faktorem, kdy se jeho nedostatek a nedostatečná kvalita mohou podílet na příčině centralizované bolesti, a zároveň přítomná chronická bolest na podkladě CS dále prohlubuje narušení spánku. (De Tomasso, Vecchio a Nolano, 2014).

3.5.3 *Psychosociální faktory*

Z hlediska psychosociálních faktorů je důležité rozlišovat vlastní příčiny a faktory podílející se na modifikaci již vzniklé senzitivace. Psychosociální faktory prozatím nebyly prokázány jako jednoznačné hlavní příčiny CSS, a to především z důvodu, že u většiny osob vystavených stejným vlivům se CSS nerozvine. Jejich role je ale přesto neopomenutelná z hlediska vlivu na zvyšování intenzity a udržování bolesti v terénu centrální senzitivace. (Adams a Turk, 2015). Přesný mechanismus vlivu psychosociálních faktorů na bolest doposud nebyl objasněn, za zprostředkovatele je považována právě centrální senzitivace. Toto tvrzení podporují výsledky studie z roku 2018, kde byly vyšší výsledky dotazníku CSI spojeny s vyššími úzkostnými a depresivními projevy a částečně i s vyšším sklonem ke katastrofickému myšlení. (Shigetoh et al., 2019).

3.5.3.1 *Kognitivní a afektivní funkce*

U řady pacientů s onemocněním spadajícím do CSS lze pozorovat kognitivní a/nebo afektivní abnormality, které ale nedosahují kritérií pro diagnostiku psychiatrického onemocnění. Jedná se o určité opakující se vzory myšlení a zvýšenou frekvenci a intenzitu některých emocí, které prožívanou bolest prohlubují a komplikují proces vyrovnávání se s bolestí. Obvykle lze pozorovat tyto jevy:

- nadměrné projevy emoce vzteku nebo naopak i jeho přílišné skrývání
- bolest je vnímána jako signál poškození s nutností vyhýbat se aktivitám, které ji způsobují, případně je bolest chápána jako trvalý a neovlivnitelný stav
- negativní katastrofické myšlení ve smyslu očekávání nejhorších možných příčin i následků daných symptomů
- hypervigilance neboli nadměrná koncentrace pozornosti na potenciálně nebezpečné symptomy
- vnímání nízké kontroly nad symptomy až pocit úplné bezmoci v jejich ovlivnění
- pocit neschopnosti v ovlivnění symptomů
- nedostatečná i nadměrná psychologická flexibilita ve smyslu schopnosti jednat v souladu s vlastními přesvědčeními

Všechny tyto způsoby myšlení a doprovodné emoce jsou vysoce individuální a vyskytují se v různé šíři a intenzitě u každého pacienta s CSS. Zmíněné faktory ovlivňují nejen bolest jako takovou, ale zároveň i další doprovodné symptomy, disabilitu, míru fyzické aktivity a reakci na terapii. (Adams a Turk, 2015).

3.5.3.2 *Psychiatrické diagnózy*

Přítomnost psychiatrické diagnózy sama o sobě naznačuje narušený proces vyrovnávání se s klinicky významnou úrovní distresu. Tato duševní onemocnění se mohou vyvinout před i po začátku chronické bolesti. Patří sem depresivní poruchy, úzkostné poruchy, post-traumatická stresová porucha a také užívání a závislost na návykových látkách. (Adams a Turk, 2015).

Deprese

Deprese je afektivní porucha definována patologickou převahou negativních emocí ve smyslu celkově dlouhodobě pokleslé nálady s převahou pocitu smutku a potlačením schopnosti cítit potěšení. Deprese se jeví jako významný faktor zhoršující prožívání chronické bolesti, zároveň je nejčastější psychiatrickou komorbiditou

u chronických bolestivých stavů, a to ve 40 až 60 % případech. Depresivní symptomy se nejčastěji projeví u těch pacientů s CSS, kteří svým obtížím přikládají větší negativní vliv na kvalitu života a mají pocit bezmoci v ovlivnění a kontrole těchto obtíží. Vztah chronické bolesti a depresivních příznaků je obousměrný a nelze vždy jednoznačně určit, zda bolest předchází depresi nebo deprese bolesti, nicméně častější časová návaznost je rozvoj deprese až po bolestivých symptomech. Deprese je tedy sama o sobě rizikovým faktorem pro rozvoj CSS, nicméně ji nelze považovat za hlavní příčinu a nejčastěji hraje roli ve vzájemně posilovacím vztahu s bolestí. Přesné mechanismy vlivu deprese na bolest jsou stále předmětem zkoumání, jedná se o velmi komplexní problematiku s ovlivněním bolesti jak přímým, tak i nepřímým přes subjektivní náhled pacienta na vlastní bolest. (Hall et al., 2011; Kroenke et al., 2011).

Úzkost a úzkostná porucha

Úzkost je do určité míry přirozená reakce organismu na stres, její neadekvátní kvalita nebo kvantita se ale stává patologickou a označuje se jako úzkostná porucha. Je definována nepříjemným subjektivním pocitem strachu a ohrožení z důvodu, který ohrožující není, přičemž nemocný si tuto neadekvátnost své reakce obvykle plně uvědomuje. Pocity úzkosti jsou u pacientů s chronickými bolestmi velmi časté a jejich kauzální spojitost je patrná z výrazně vyššího výskytu úzkostné poruchy u pacientů trpících chronickým bolestivým stavem než u pacientů bez bolestí. Vysoká úzkostlivost je spojená se sníženou tolerancí vůči bolesti a zvýšenou percepcí bolesti. Stejně jako v případě deprese je i mezi úzkostí a bolestmi obousměrný vzájemně se ovlivňující vztah. Na rozdíl od deprese je ale u úzkosti častější její výskyt ještě před nástupem bolestí. Zároveň bylo zjištěno, že u pacientů s chronickým bolestivým syndromem mají úzkostné stavy vyšší tendenci k chronicitě a celkově k závažnějšímu průběhu. (Knaster et al., 2012).

Post-traumatická stresová porucha

Post-traumatická stresová porucha (PTSD) je komplexní psychiatrickou diagnózou s řadou symptomů. Vzniká v reakci na náhlou traumatickou událost, která ohrožuje život nebo osobní integritu, a to buď přímo osobně, u osoby blízké, nebo při svědectví dané události. Tento traumatický zážitek překračuje určitou individuální únosnou hranici, pacient není schopný událost adekvátně zpracovat. Obvyklými projevy jsou narušení spánku, poruchy soustředění a částečná amnézie. Častými komorbiditami

PTSD jsou deprese, úzkostná porucha, obsedantně-kompulzivní porucha a další. Většina studií se zaměřuje spíše na jednotlivé symptomy než na celou PTSD. U fibromyalgie jako typického zástupce CSS byla ve studii z roku 2013 pozorována vysoká komorbidita s PTSD, a to ve 45 %. U těchto pacientů s oběma diagnózami současně byl zjištěn větší rozsah bolestí, vyšší míra disability z hlediska pracovní neschopnosti a vyšší výskyt rizikových faktorů pro rozvoj deprese v porovnání s pacienty pouze s fibromyalgií. U pacientů s PTSD a fibromyalgií zároveň bylo dále zjištěno, že 66 % z nich se PTSD rozvinula dříve než fibromyalgie, u 30 % bylo pořadí opačné, a 4 % probandů uvedla, že obě diagnózy nastoupily současně v průběhu 1 roku. PTSD tak lze považovat za rizikový faktor pro rozvoj fibromyalgie. (Häuser et al., 2013).

3.5.3.3 *Sociální faktory*

Ze sociálního hlediska je potřeba chápat vnímání bolesti jako osobní záležitost, která je sice značně subjektivní, přesto je tento proces do jisté míry ovlivněn i sociálními faktory, které nelze od života oddělit. Pacienti s CSS jsou ovlivňováni jednak svým okolím ve vnímání bolesti a zároveň prožívání bolesti ovlivňuje jejich blízké okolí. Vztah sociálních faktorů a centrální senzitivace je tedy obousměrný. (Adams a Turk, 2015).

Proces sociálního učení

Sociální učení ovlivňuje způsob, jak jsou symptomy CSS jedincem interpretovány z behaviorálního hlediska ve smyslu verbalizace, mimiky a činností. V sociálním učení jsou obecně zachovávány takové vzorce chování, které vedou k pozitivním výsledkům, nebo takové, které odstraňují negativní výsledky. Opačné vzorce, tedy vedoucí k negativnímu nebo odstraňující pozitivní, jsou potlačovány. Pokud daný jedinec svoji bolest dává okolí výrazněji najevo (verbálně, fyzickými projevy utrpení apod.), a toto chování mu přinese zvýšený zájem okolí, posiluje to dané vzorce chování až k tendenci své příznaky přehánět a zveličovat s cílem nadále získávat zájem a podporu okolí. Naopak pokud jedinec narazí na kritiku svého chování, dané projevy bude pravděpodobně spíše tlumit. Tento proces přizpůsobování chování na základě učení nemusí být cílený na záměrnou manipulaci s okolím a obvykle si tyto změny chování pacient neuvědomuje. (Hermann, 2013).

Proces sociálního učení ve vztahu k vnímání symptomů začíná už v dětství, kdy se rozvíjí behaviorální přístup ke zdraví, příznakům nemoci a odpovědím na ně. Učení probíhá jak v úzkém rodinném prostředí, tak i v širším sociokulturním okolí. Sociálnímu

učení je přisuzována příčinná role u některých složek CSS, nejčastěji u syndromu dráždivého tračníku, nicméně ho nelze považovat za primární nebo dokonce jedinou příčinu pro žádný symptom CSS, jelikož pro takové tvrzení nejsou dostupné dostatečné důkazy. Nicméně je rozhodně důležité brát v potaz, že konkrétní podoba behaviorální odpovědi na bolest v CSS závisí i na okolí pacienta. (Hermann, 2013).

Stigmatizace a skepticismus

Pacienti trpící různými diagnózami napříč CSS často uvádí, že sociální stigma plynoucí z reakce druhých na jejich onemocnění je v životě negativně ovlivňuje. Z hlediska stigmatizace je u CSS problematická složitá a doposud neznámá přesná etiologie zároveň s neviditelností příznaků, což může vést k nepochopení podstaty nemoci a k nesprávné kategorizaci jako psychogenního onemocnění. Jedinec s CSS se tak může setkat s tvrzeními typu „vždyť vypadáš tak zdravě, nic ti není“, což může prohlubovat jeho už tak často narušené vnímání bolesti a copingové strategie. Nepravidelný a cyklický výskyt příznaků už pak skepticismus ostatních jen prohlubuje. Okolí může mít následně tendenci k vyloučení jedince ze sociální skupiny, z čehož pramení snížení jeho sociálního statusu. Vyčleňování z kolektivu může být ještě zesíleno limitací v některých aktivitách kvůli bolesti, což bývá opět okolím přijímáno velice negativně, pokud už tak pochybují o reálnosti této bolesti. Je nutné zdůraznit, že tyto negativní vlivy okolí obvykle nejsou záměrné, ale pramení spíše z nepochopení, které je vzhledem ke složitosti problematiky CSS celkem logické. Okolí často neví, jak tyto nemoci uchopit, jak pochopit příznaky a jak nemocnému mohou pomoci. Ve studii z roku 2002, které se účastnily ženy trpící fibromyalgií a chronickým únavovým syndromem, bylo zjištěno, že pacientky se cítily nejvíce stigmatizované kvůli častému zpochybňování jejich příznaků a otázkám na jejich pravdivost. (Åsbring a Närvänen, 2002).

Vliv stigmatizace na psychologickou stránku u CSS je sice nepřímý, ale neměl by být opomíjený. Stigma může negativně ovlivňovat celkovou pohodu, kvalitu života a sebevědomí. Tyto důsledky následně mohou vést ke snížení úrovně péče o vlastní zdraví a komplikovanější spolupráci v léčbě pro sníženou ochotu zapojení pacienta. Bohužel se problematika stigmatizace netýká jen laické veřejnosti, ale i zdravotnických pracovníků, ke kterým pacienti s CSS přicházejí vyhledat pomoc. Široké spektrum subjektivních příznaků a obtížná diagnostika značně stěžují odborníkům proces hledání vhodné léčby, a než se taková najde, pacient stále trpící stejnými bolestmi může ztrácet víru v terapeutický proces, což po psychické stránce může jeho příznaky ještě

prohlubovat. Pro zachování co nejlepšího vztahu terapeut-pacient se doporučuje důsledná mezioborová spolupráce v léčbě bolesti s cílem co nejvíce sjednotit terapeutický plán a tím posílit důvěru a motivaci pacienta. (Adams a Turk, 2015).

Sociální podpora

Sociální podpora představuje jeden z nejčastěji zmiňovaných psychologických faktorů, který ovlivňuje zdravotní stav. Hraje důležitou roli ve funkcích imunitního, endokrinního a kardiovaskulárního systému, dále také pozitivně ovlivňuje proces zotavení z nemocí a zranění. Sociální vazby a pocit přítomnosti péče druhých osob jsou spojovány s lepším fyzickým i duševním zdravím, přičemž vlastní subjektivní vnímání těchto faktorů hraje větší roli než jejich skutečná přítomnost. (DiMatteo, 2004).

U CSS je vliv sociální podpory nepřímé povahy. Pacienti vykazující vysokou úroveň sociální podpory ze svého okolí mají zároveň často nižší intenzitu bolesti, nižší míru distresu a celkově lepší adaptaci, nicméně toto zjištění nepotvrzují všechny studie. V některých případech je vysoká míra sociální podpory naopak kontraproduktivní a vede ke zhoršování bolestí a vyšším projevům chování odrážejících bolest. Tyto rozdíly nejlépe vysvětlují rozdílné typy podoby této podpory. Pozitivní sociální podpora má podobu spíše ujištění, že jedinec je i se svou nemocí plnohodnotným členem společnosti, která je mu připravena pomoci se zvládnutím bolesti. Naopak škodlivě se jevil typ podpory s tendencí k až nadměrné starostlivosti a pozornosti. V pozitivním spektru vlivu sociální podpory existuje několik mechanismů: učení vhodných adaptivních copingových strategií od okolí, povzbuzení k vyzkoušení nových léčebných postupů a motivace k aktivnímu zapojení v léčebném procesu. Podpora z okolí také jedinci umožňuje sdílet a vyjádřit negativní pocity ze své nemoci, což pomáhá uvolnit negativní emoce. (Adams a Turk, 2015; López-Martínez, Esteve-Zarazaga a Ramírez-Maestre, 2008).

3.5.4 Environmentální faktory

Faktory prostředí spojované s vyšším rizikem rozvoje nemocí CSS a zhoršováním jejich průběhu představují řadu různorodých stresorů, které jsou obvykle samy o sobě spojeny nejprve s akutní bolestí. Mohou to být prodělaná specifická infekční onemocnění (např. lymfská borelióza a virová hepatitida) nebo fyzické trauma (např. dopravní nehoda), z psychosociálního aspektu mají vliv traumata z dětství nebo i vojenská služba s nasazením do války. Působení těchto stresorů automaticky neznamená rozvoj CSS, většina jedinců jejich působení zvládne bez dlouhodobých zdravotních následků, nicméně

u 5-10 % se rozvine některá z nemocí spadající do CSS, a to obvykle fibromyalgie nebo chronický únavový syndrom. Vlastní působení těchto stresorů negativně ovlivňuje kvalitu spánku, množství fyzické aktivity a celkový komfort, což samo o sobě může vést ke zhoršení bolestí i doprovodných symptomů. (Harte, Harris a Clauw, 2018).

3.6 Diagnostika centrální senzitivace

Podíl mechanismu centrální senzitivace je předpokládán u stovek různých bolestivých stavů i jiných diagnóz. Široký výskyt tohoto fenoménu naznačuje jeho nepominutelnost v pochopení procesu bolesti. Přesné stanovení přítomnosti centrální senzitivace je i přes rychlý rozvoj zejména zobrazovacích metod mozku stále v klinické praxi problematické a představuje pro odborníky v léčbě bolesti určitou výzvu. (Harte, Harris a Clauw, 2018).

V současné době jsou v klinické praxi dobře využitelná následující vyšetření: kvantitativní testování senzitivity (QST), dotazník centrální senzitivace (CSI), škála senzitorické hypersenzitivity (SHS), vyšetření krevní hladiny cytokinů a neurotropinů a vyšetření reflexů (nociceptivní fleční reflex a kožní perioda útlumu). Zobrazovací metody mozku (MRI, fMRI, PET a evokované potenciály) jsou považovány za nejvíce objektivní, pro jejich vysokou finanční náročnost a obtížnou dostupnost ale v klinické praxi vyšetření CS prozatím nemají uplatnění a využívají se především ve výzkumu. Zejména u evokovaných potenciálu je v současnosti cílem toto vyšetření co nejvíce zpřístupnit a jednoznačně určit metodologii vyšetřování pro CS, aby mohl být tento diagnostický nástroj s velkým potenciálem zařazen do běžné klinické praxe. (den Boer et al., 2021).

3.6.1 QST – Quantitative Sensory testing

Quantitative Sensory Testing, do češtiny překládán jako komplexní protokol kvantitativního testování senzitivity, je nástrojem pro hodnocení senzitivity, který zkoumá funkční stav somatosenzorického systému. Jedná se o subjektivní psychofyzikální test, který je do značné míry závislý na spolupráci vyšetřovaného. V současnosti je považován za jeden z nejvhodnějších způsobů testování centrální senzitivace, přestože je primárně určen pro hodnocení neuropatické bolesti. Nástroj hodnotí senzitorický práh pro bolest, dotyk, vibraci, chlad a teplo, a srovnává je se stanovenými normativními hodnotami. Různé modalit podnětů umožňují testovat funkci myelinizovaných tlustých a tenkých vláken i nemyelinizovaných vláken

aferentních nervových drah, tedy typu A- β , A- δ i C. Centrální senzitivace se prokazuje snížením těchto prahů, naopak jejich zvýšení značí určitou ztrátu dané kvality cití. (Trouvin, Attal a Perrot, 2022).

Tato metoda využívá soubor standardizovaných, kalibrovaných mechanických a termických stimulů. Vyšetřujícím by měl být zkušený odborník, který dává vyšetřovanému přesné slovní instrukce. Současná podoba testu byla vytvořena v roce 2002 německou pracovní skupinou pro výzkum neuropatické bolesti. Skládá se celkem ze 7 testů označovaných A-G, které měří 13 různých parametrů. Soubor testů tvoří následující seznam:

- termické vyšetření (na teplo i chlad)
- práh mechanické kožní citlivosti
- práh ostré mechanické bolesti
- senzitivita mechanicky vyvolané bolesti a mechanická dynamická alodynie
- wind-up fenomén
- práh vibračního cití
- práh tlakové bolesti

Pro hodnocení míry bolesti se využívá numerická hodnotící škála obvykle od 0 do 10, kdy 0 znamená žádnou bolest a 10 nejhorší představitelnou bolest. V některých výzkumech je možné setkat se i se škálou od 0 do 100. Testované oblasti na těle se používají ve výzkumech různé (nejčastěji ruce, nohy a obličej), což do určité míry ovlivňuje výsledky specifickými vlastnostmi tkání, a to nejvíce u prahu tlakové bolesti. Rozdílné hodnoty byly také dlouhodobě pozorovány v genderovém porovnání, ženy mají celkově předpoklady pro nižší prahové hodnoty, což je potřeba v praxi zohledňovat. (Mücke et al., 2016).

3.6.1.1 Česká verze QST

Vzhledem k subjektivní povaze protokolu QST a nutnosti co nejpřesnějších slovních instrukcí je každý překlad do jiného jazyka poměrně složitý a přesné znění může významně ovlivnit výsledky. Originální verze QST je dostupná v němčině, široce se používá validovaná anglická verze (viz příloha č. 1). Validaci české verze provedla mezi lety 2013-2014 Šrotová et al. pomocí metody tzv. "forward-backward translation". Českou verzi QST poté autoři využili pro studii na 68 pacientech s periferní neuropatickou bolestí, 59 pacientech s centrální neuropatickou bolestí a na 75 zdravých

dobrovolnících, z toho u 26 jedinců bylo vyšetření prováděno opakovaně, a to celkem 4x s odstupem vždy cca jednoho měsíce. U zdravých probandů byly v 94 až 95 % podle testované oblasti prokázány fyziologické hodnoty, u pacientů byla alespoň jedna patologická hodnota naměřena v 90 % případů. Vyšetřovaní probandi uvedli náročnost prováděného vyšetření jako nenáročnou až málo náročnou, a to i přes poměrně vysokou časovou náročnost celého testování. Navrhovaná česká verze QST prokázala dobrou praktickou použitelnost a zároveň uspokojivou reliabilitu u opakovaného testování. (Šrotová et al., 2015).

3.6.2 Dotazník Central Sensitization Inventory (CSI)

Dotazník Central Sensitization Inventory neboli centrální senzitivizační inventář je poměrně novým diagnostickým sebehodnotícím nástrojem z roku 2012, oproti QST je už ryze subjektivní a nedokáže tedy měřit konkrétní hodnoty CS. Byl vytvořen jako způsob hodnocení výskytu centrální senzitivizace u daných příznaků a indikátor přítomnosti syndromu centrální senzitivizace. Dotazník je rozdělen na 2 části, A a B. Část A tvoří otázky na 25 symptomů, u každého z nich pacient uvádí, zda a jak často se u něj vyskytují. Tuto skupinu symptomů tvoří následující:

- pocit únavy a nedostatečného odpočinku po probuzení
- pocit bolestivých, ztuhlých svalů
- úzkostné záchvaty
- bruxismus (zatínání, skřípění zubů)
- průjem a/nebo zácpa
- potřeba pomoci s denními činnostmi
- zvýšená citlivost vůči ostrému světlu
- rychle nastupující únava u fyzické aktivity
- pocit bolesti rozšířený po celém těle (widespread pain)
- bolesti hlavy
- diskomfort a pocit pálení při močení
- špatná kvalita spánku
- problémy se soustředěním pozornosti
- kožní problémy (suchá kůže, svědivost, vyrážky)
- stres zhoršující fyzické příznaky obtíží
- pocit smutku nebo deprese
- pocit snížené energie

- pocit zvýšeného svalového napětí v oblasti krku a ramen
- bolesti v oblasti čelisti
- určité pachy nebo vůně způsobují závratě a nauzeu
- nezvykle častá potřeba na močení
- pocit diskomfortu a neklidných nohou při usínání
- problémy s pamětí
- prodělané trauma z dětství
- bolesti v pánevní oblasti

Možnosti u každého symptomu jsou tyto: nikdy, vzácně, občas, často a neustále, vzestupně jsou obodovány od 0 do 4 bodů. Maximální možný bodový zisk z této části je celkem 100 bodů, 40 bodů bylo stanoveno jako optimální hranice pro diagnózu CSS s dostatečně vysokou senzitivitou (81 %) a zároveň stále uspokojivou specificitou (75 %). Konkrétní hodnota hranice se ale v různých výzkumech liší, a to nejvíce podle konkrétní zkoumané diagnózy. Část B je tvořena 10 nejčastějšími diagnózami spojovanými s CSS:

- syndrom neklidných nohou
- chronický únavový syndrom
- fibromyalgie
- dysfunkce temporomandibulárního kloubu
- tenzní nebo migrenózní bolesti hlavy
- syndrom dráždivého tračníku
- syndrom mnohočetné chemické přecitlivělosti
- poranění krční páteře (např. whiplash syndrom)
- úzkostné nebo panické ataky
- deprese

U každé z diagnóz vyšetřovaný uvádí, zda byl s některou z nich diagnostikován a pokud ano, v jakém roce. Tato část se již nebuduje a slouží hlavně k možnosti následného porovnání s vyšetřením lékařem. (Neblett, 2018).

Originální verze CSI byla vytvořena v anglickém jazyce (viz příloha č. 2 a 3). Dotazník byl přeložen do řady evropských, asijských a jihoamerických jazyků, oficiální validovaná česká verze prozatím neexistuje.

3.6.3 Škála *Sensory Hypersensitivity Scale*

Senzorická hypersenzitivita představuje jeden z projevů centrální senzitivace a lze ji měřit poměrně nově vzniklým sebehodnotícím nástrojem pojmenovaným jako *Sensory Hypersensitivity Scale* (škála senzorické hypersenzitivity, SHS). Škála je tvořena 25 otázkami (viz příloha č. 4), které hodnotí celkem 8 modalit: alergie, teplo, chlad, světlo, bolest, pachy, sluch, chuť a dotyk. Vyšetření CS touto metodou je nepřímé a zatížené subjektivním hodnocením vyšetřovaného, ale na druhou stranu je rychlé a nenáročné, což umožňuje širší využití v klinické praxi i vědeckém výzkumu. (Dixon et al., 2016).

3.6.4 *Vyšetření reflexů*

3.6.4.1 *Nociceptivní flekční reflex*

Nociceptivní flekční reflex (NFR, označován také jako nociceptive withdrawal reflex) je fyziologický spinální polysynaptický reflex, kdy na bolestivý podnět sval zareaguje kontrakcí. Standardně se vyšetřuje pomocí TENS surálního nervu v oblasti za zevním kotníkem a k zachycení odpovědi se používá EMG na m. biceps femoris, ale obecně je vyšetření možné na dolních i horních končetinách. Snížená hodnota jeho motorického prahu může v praxi naznačovat přítomnost centrální senzitivace. Výhodami tohoto vyšetření jsou poměrně snadná měřitelnost, objektivita a reliabilita. Tento předpoklad je podložen zjištěním, že u 20 studií vyšetřujících tento reflex u pacientů s chronickou bolestí a kontrolní zdravé skupiny byl celkově zjištěn nižší práh odpovědi pro tento reflex. Nejvíce homogenní výsledky vykazovali pacienti s fibromyálií, bolestí kloubů a chronickým bolestivým syndromem obecně, větší heterogenita se projevila u pacientů s whiplash syndromem, bolestmi hlavy a bolestmi zad. Celkové snížení prahu výbavnosti reflexu u široké skupiny pacientů naznačuje využití NFR jako součásti potenciální nové objektivní metody ve vyšetřování CSS, která doposud nebyla vyvinuta. (Amiri et al., 2021).

3.6.4.2 *Kožní perioda útlumu*

Kožní perioda útlumu (cutaneous silent period, CSP) je definována jako spinální inhibiční děj a patří stejně jako nociceptivní flekční reflex mezi obranné reflexy. V průběhu volní svalové kontrakce dochází fyziologicky k přechodnému snížení až úplnému vymizení EMG aktivity podle typu stimulace. Kromě spinálního řízení se předpokládá i modulace z vyšších etáží CNS, konkrétně z motorického kortexu. Kožní perioda útlumu se skládá ze tří fází. První fází je periferní vedení přes pomalá tenká

myelinizovaná vlákna typu A- δ , tato doba trvá cca 60 až 80 ms. Následuje vlastní inhibice ze spinální úrovně, která trvá 150 až 200 ms. Poslední fází je přenos ze spinálního neuronu na motoneuron. Délka trvání kožní periody útlumu je závislá na umístění svalu (u proximálních oblastí je kratší) a na intenzitě stimulu, kdy se s vyšší intenzitou tato doba prodlužuje. Stanovení této doby se používá u diagnostiky onemocnění nervové soustavy na úrovni periferní i centrální, u CSS se kožní perioda útlumu vyšetřuje nejčastěji u fibromyalgie a syndromu neklidných nohou. Elektrofyziologické vyšetřování probíhá pomocí EMG se záznamovými a stimulačními elektrodami. (Vaško, 2015).

Ve studii z roku 2018 byla u 29 pacientů s myofasciálním bolestivým syndromem zjištěna delší latence a kratší trvání CSP než u 30 zdravých probandů při vyšetřování na horních i dolních končetinách. Tyto výsledky naznačují dysfunkci inhibičních mechanismů na spinální a potenciálně i supraspinální úrovni, což nahrává podílu centrální senzitivace u myofasciálního syndromu. (Kilinc et al., 2018).

3.6.5 *Vyšetření krve*

V praxi je měření hladiny cytokinů a neurotropinů v krvi sporné, někteří ho považují za přínosné, jiní zase za málo specifické pro centrální senzitivaci. V současné době se jedná o velmi málo používanou diagnostickou metodu. (den Boer et al., 2021).

3.6.5.1 *Interleukin 8 (IL-8)*

Interleukin 8 se řadí mezi neutrofil-aktivující cytokiny s chemotaktickým účinkem. Zvýšení hladiny IL-8 v krvi je indikátorem dysregulace imunitního systému v podobě neuroinflamace se zvýšenou aktivitou gliových buněk a je předpokládáno u pacientů se symptomy centrální senzitivace. (den Boer et al., 2021).

3.6.5.2 *BDNF*

Mozkový neurotrofický faktor (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) patří mezi neurotropiny. Zvýšená hladina BDNF i dalších neurotropinů (např. glutamátu a substance P) je spojována s přítomností centrální senzitivace. (den Boer et al., 2021).

Podíl centrální senzitivace u ankylozující spondylitidy byl pomocí měření plazmatického BDNF zkoumán v roce 2021. Studie se zúčastnilo 143 pacientů s ankylozující spondylitidou a 35 zdravých probandů tvořících kontrolní skupinu. U všech účastníků studie byla kromě hladiny BDNF testována přítomnost fibromyalgie. Jako vhodný způsob interpretace naměřených hodnot byl stanoven podíl mezi hladinou BDNF měřenou v 8:00 a 20:00. U pacientů s ankylozující spondylitidou a fibromyalgií

zároveň byl zjištěn abnormální pokles BDNF ve večerních hodinách. (Shapoval, Zaichko a Stanislavchuk, 2021).

3.6.6 Zobrazovací metody mozku

3.6.6.1 MRI

Zobrazování mozku pomocí magnetické rezonance je metoda vysoce objektivní, ale zároveň finančně a časově velmi nákladná. Z tohoto důvodu se v klinické praxi pro diagnostiku CS nepoužívá a má v současnosti své místo především ve vědeckém výzkumu, i když ani zde není kvůli zmíněné nákladnosti příliš rozšířená. (Cagnie et al., 2014).

3.6.6.2 Evokované potenciály

Evokované potenciály představují změny elektrické aktivity mozku nebo jiných částí nervové soustavy, a to v reakci na působení vnějšího podnětu. Lze je snímat z mozkové kůry, mozkového kmene, míchy, periferních nervů i svalů. EP mají široké využití ve vyšetřování funkčního stavu nervových drah, samy o sobě ale neurčují diagnózu, je potřeba je vyhodnocovat v kontextu celého klinického obrazu. Na rozdíl od EEG a EMG evokované potenciály neměří spontánní aktivitu, ale pouze reakci na cílený podnět. Představují určitou dobu od začátku trvání podnětu do příjmu a interpretace této informace v příslušné mozkové oblasti. Tato doba je velmi krátká a získaná křivka změny elektrické aktivity zobrazuje v mikrovoltech. Podle druhu modality stimulu se evokované potenciály dělí na následující typy: zrakové (VEPs), sluchové (AEPs), somatosenzorické (SSEPs) a motorické (MEPs). (Kreutzer et al., 2011).

Pro vyšetřování CS mají největší význam SSEPs. Specifické typy somatosenzorických EP používaných v hodnocení centrální senzitivizace představují laserové evokované potenciály (LEPs) a pinprick-evokované potenciály (PEPs).

Laser-evokované potenciály

Laser-evokované potenciály jsou vhodné pro neurofyziologické i klinické vyšetření funkčního stavu nociceptivních drah díky jejich vysoké selektivitě na tenká vlákna typu C a A- δ . Bolestivý stimul je evokován použitím CO₂ laseru. Tento typ evokovaných potenciálů se z CSS používá nejčastěji u vyšetření migrenózních i jiných bolestí hlavy. (De Tommaso et al., 2015).

Pinprick-evokované potenciály

Výzkum reakce na bolestivý stimul typu pinprick (bodnutí špendlíkem) je zahrnutý už v testování QST. Snímání evokovaných potenciálů u tohoto typu podnětu však umožňuje více objektivní zhodnocení. (Scheuren et al., 2020).

Zjednodušení a zároveň zvýšení metodologické kvality vyšetření pinprick evokovaných potenciálů v praxi představuje jeho automatizace, která byla vyvinuta v roce 2008. Vysoká preciznost automatizovaného systému v podobě přesného časování a provedení stimulu umožňuje aplikaci konzistentní síly a tím minimalizaci potřebného počtu opakování a získání čistších signálů. V porovnání s manuální stimulací je automatická metoda také snáze replikovatelná u různých vyšetřujících. (Valentini a Schulz, 2020).

3.6.7 Rozpoznání CS ve fyzioterapeutické praxi

S vývojem porozumění centrální senzitivizaci se poměrně dobře rozvíjí využití těchto znalostí v léčbě neurologických onemocnění, nicméně tyto poznatky je potřeba zahrnout i do širší praxe než jen specializované péče o neurologické pacienty. Role CS by měla být vnímána jako faktor, který může částečně vysvětlovat nebo zesilovat bolest u širokého spektra diagnóz. V ortopedickém a sportovním spektru fyzioterapie je centrální senzitivizace pozorována u různých muskuloskeletálních bolestí, nejčastěji u whiplash syndromu, v menší míře také u bolestí dolní části zad, bolestí hlavy, revmatoidní artritidy, osteoartritidy a různých tendinopatií. Zároveň ale platí, že u naprosté většiny pacientů s těmito diagnózami se CS nerozvine vůbec, proto je potřeba, aby ji fyzioterapeut uměl efektivně rozpoznat, a zároveň dokázal stanovit její klinický význam. Pacienti s dominantní složkou CS obvykle vykazují vyšší intenzitu bolestí a větší vliv těchto obtíží na zhoršení kvality života. Prvním indikátorem možného významného vlivu CS je přítomnost neuropatické bolesti, jejíž intenzita, charakter a rozšíření nejsou plně vysvětlitelné klinickým a zobrazovacím vyšetřením. Pokud je tato bolest disproporční vůči klinickému nálezů, tedy její rozsah přesahuje povahu zjištěné patologie, zjišťuje se, zda je distribuce bolesti difuzní ve smyslu nelogické neuroanatomické distribuce. Pokud difuzní není, zkoumá se dále hypersenzitivita nesouvisející s muskuloskeletálním systémem, a to nejnáze pomocí dotazníku CSI. Difuzní bolest nebo skóre z CSI větší než 40 jsou považovány za známky CS jako převládajícího mechanismu ve vzniku bolesti. Kompletní algoritmus postupu je uveden v příloze č. 5. (Nijs, Goubert a Ickmans, 2016).

Pokud je u pacienta s muskuloskeletální bolestí přítomna klinicky významná centrální senzitivizace, lze u takového pacienta nalézt odlišné charakteristiky než u pacienta s muskuloskeletální bolestí bez CS. Zkoumáním tohoto tvrzení se zabývala kontrolovaná případová studie z roku 2016. Výzkumu se zúčastnilo 149 pacientů, u kterých byla na základě klinického vyšetření určena převaha mechanismu bolesti nociceptivní, neuropatická nebo neuroplastická. Přítomnost neuroplastické bolesti podmíněná centrální senzitivizací byla stanovena na základě 4 kritérií: disproporční povaha bolesti, atypické způsoby vyvolání bolestivé odpovědi, maladaptivní psychosociální faktory a difuzní rozšíření bolesti s palpační citlivostí. Pacienti s dominantní CS složkou bolesti měli větší podíl chronicity bolesti, vyšší průměrnou intenzitu bolesti a vyšší počet jednotlivých bolestivých oblastí. Tyto charakteristiky mohou pomoci rozpoznat podíl CS na povaze bolesti v širokém muskuloskeletálním spektru a individuálně nastavit terapeutický plán. (Nogueira et al., 2016).

3.7 Léčebné postupy u centrální senzitivizace

Ve výše uvedených kapitolách bylo popsáno, že i když výzkum v oblasti syndromu centrální senzitivizace není ještě zdaleka u konce, přesto už je známa řada společných charakteristik a etiologie. Nalezení podobností napříč pacienty může svádět k určité uniformitě, té je ale třeba se vyvarovat. Řada výzkumů naopak ukazuje, že ani pro pacienty se stejnou diagnózou neexistuje stejný, univerzální léčebný postup.

Přítomnost centrální senzitivizace může mít často negativní vliv na úspěšnost terapeutické intervence, proto je nezbytné ji zohledňovat ve fyzioterapeutickém plánu vždy, když je zjištěna její alespoň částečná role na obtížích pacienta. V ortopedické a sportovní fyzioterapii jsou techniky zaměřené pouze lokálně na oblast primární bolesti obvykle neúspěšné, pokud je převažující složkou bolesti právě CS. Obecně je v těchto případech doporučováno zaměřit se v terapii více centrálně, tedy na mozkové funkce a eferentní dráhy. Součástí léčby by mělo být vysvětlení povahy a původu bolesti (pain physiology education, pain neuroscience education), management stresu a spánku a také zařazení stupňovaného aktivního pohybového cvičení. Manuální techniky lze také zařadit do terapie s cílem využití efektu krátkodobé eferentní nociceptivní inhibice. (Nijs, Goubert a Ickmans, 2016).

3.7.1 *Pain neuroscience education*

Strategie označována jako "pain neuroscience education" (neurovědecká edukace o bolesti), někdy také "pain physiology education" (edukace o fyziologii bolesti) nebo "neuroplasticity education" (edukace o neuroplasticitě), se jeví jako efektivní nástroj u některých bolestivých stavů spojených s centrální senzitivací: konkrétně u fibromyalgie, chronických bolestí dolní části zad, whiplash syndromu a chronického únavového syndromu. Součástí této léčebné strategie je jak osobní sezení s terapeutem (obvykle jedno až dvě), tak tištěné edukační materiály. Je indikována v případech, kdy je CS dominantní v příčině bolesti a zároveň je u pacienta přítomné maladaptivní vnímání bolesti a vyrovnávání se s ní. Pacientovi je nejdříve třeba osobně vysvětlit základní mechanismy centrální senzitivace, pochopení CS je předpokladem žádoucích kognitivních a behaviorálních změn ve vnímání bolesti. Samozřejmě musí být tato edukace vhodně volena vzhledem k diagnóze, aby pacient nezískal dojem, že je jeho vnímání bolesti zlehčováno. Pacient by měl být seznámen s rozdíly mezi akutní a chronickou bolestí, významem akutní bolesti, základy vzniku a vedení bolesti, jak se bolest stává chronickou a s různorodými faktory ovlivňujícími CS zahrnujícími emoce, stres, rozpoznání bolesti a behaviorální reakce na ni. Po prvním sezení je doporučováno pacientovi předat tištěné edukační materiály ohledně CS shrnující poznatky předané osobně a zároveň zadat úkol ve formě vyplnění testu neurofyziologie bolesti. Výsledky tohoto testu určují průběh druhého sezení, kde je možné znovu probrat problematické body. Dále by měl terapeut pacienta blíže seznámit s rolí centrální senzitivace u jeho konkrétního bolestivého stavu a vysvětlit související biopsychosociální faktory. Následuje diskuze s pacientem, jak lze nově získané poznatky aplikovat do každodenního života. V této fázi by mělo dojít k úlevě pacienta ve smyslu vymizení obav z neznámé etiologie bolesti, snížení stresu, zvýšení fyzické aktivity a zvýšení schopnosti relaxace. (Nijs, van Wilgen et al., 2015).

Edukace o fyziologii bolesti pomáhá příznivě ovlivnit zejména intenzitu bolesti, disabilitu a kognitivně-behaviorální složky CS, nejvíce katastrofické myšlení a strach z pohybové aktivity. Oproti tradičním anatomickým a biomechanickým modelům bolesti vykazuje neurofyziologický pohled při edukaci větší efektivitu. (Louw, Nijs a Puentedura, 2017).

Tato metoda edukace má samozřejmě své limity v podobě úrovně schopnosti přijímat informace ze strany pacienta. Tyto bariéry mohou mít podobu kognitivního deficitu nebo nízké úrovně vzdělání. Předávané informace je tedy vždy potřeba přizpůsobit individuálně ošetřovanému pacientovi, zároveň by však nemělo docházet na druhé straně k nadměrnému podceňování schopností pacienta informacím porozumět. (Girbés et al., 2015).

3.7.2 Fyzioterapie

3.7.2.1 Pohybová léčba

Obecně se jako nejúspěšnější terapeutický přístup u pacientů s chronickými bolestmi ukazuje pohybová terapie v různých formách. Aktivní cvičení pomáhá stimulovat produkci tzv. BDNF ("brain-derived neurotrophic factor") neboli mozkového neurotrofického faktoru. Tento neuronální růstový faktor pomáhá vytvářet nové synapse mezi neurony, zajišťuje neurogenezi a neuroplasticitu. Jeho vysoká hodnota je spojována se sníženou percepcí bolesti, a naopak snižena s jejím zvýšením. U centrální senzitivace bylo ale zjištěno, že BDNF má tendenci podněcovat a udržovat hyperexcitabilitu neuronů v CNS, a jeho hodnota bývá u pacientů trpících fibromyalgií a neuropatickou bolestí zvýšená. Neurotrofický faktor podporuje vznik a udržování senzitivace v zadních rožích míšních, a zároveň v mozku facilituje sestupné dráhy bolesti. Cílení terapie ale přesto není tak jednoduché, jelikož vyšší hodnoty BDNF zároveň facilitují vyšší dostupnost dopaminu, který napomáhá se sestupnou inhibicí bolesti, a nelze tedy jednoznačně říct, zda je výhodnější terapeuticky hodnotu BDNF zvyšovat nebo snižovat. Jako možné řešení se nabízí postupné dávkování pohybové terapie po časových úsecích prováděné bez ohledu na bolest, jelikož zastavení pohybové aktivity ihned při prvním pocitu bolesti dále podporuje vnímání této bolesti jako stavu signalizujícího skutečné nebezpečí, přestože žádné poškození tkáně není přítomno. Příkladem tohoto terapeutického přístupu může být, ať pacient provádí zadaný cvik po dobu 5 minut i přes bolest, což je v podstatě opakem častějšího přístupu v pohybové terapii, že se cvičení provádí pouze do bolesti a ne přes ni. Zásadou pro úspěšný léčebný plán bolestivého stavu s CS je individuální multimodální terapeutický přístup zahrnující edukaci pacienta, dietární opatření, aktivní cvičení vázané na časové úseky, spánkovou hygienu a zvládání stresu. (Nijs et al., 2015; Wallden a Nijs, 2021).

Aktivní pohybovou terapii u pacientů s fibromyalgií shrnuje přehled z roku 2012. V indikaci vhodné fyzické aktivity je potřeba zohledňovat přítomnou ztuhlost svalů, která může pohyb často limitovat. Nejčastější pohybovou terapií indikovanou pacientům s fibromyalgií je aerobní cvičení, a to chůze, jízda na kole a tanec. Mezi další doporučované aktivity patří silová cvičení, statický i dynamický strečink a pohybové aktivity ve vodním prostředí. Cílem aktivního cvičení je snížení bolesti, snížení disability, snížení únavy a pozitivní změny nálady. Nejvhodnější je jako u všech onemocnění CSS kombinovaná multimodální terapie. Zmíněné aktivní cvičení dosahuje nejlepších výsledků ve zlepšení kvality života pacientů v kombinaci s kognitivně-behaviorální terapií. (Nugraha et al., 2012)

3.7.2.2 *Manuální terapie*

U manuálních technik se lze setkat se spornými názory, zda je v terapii CSS zařazovat. Manuální metody jsou vnímané jako cílené zejména na anatomickou a biomechanickou složku bolesti, což může být částečně v rozporu s edukací o neurofyziologii bolesti. K pomyslnému rozdělení na terapii "hands-on" s důrazem na manuální terapii bez edukace o fyziologii bolesti, a na druhé straně "hands-off" s důrazem na edukaci bez manuální terapie, by ale docházet nemělo, jelikož obě metody lze úspěšně kombinovat. Manuální kontakt pomáhá získat pacientovu důvěru, zlepšuje vztah terapeut-pacient a naplňuje častá pacientova očekávání, že manuální terapie bude součástí léčby, přičemž splnění jeho očekávání může pomoci v lepší spolupráci pacienta, což má příznivý vliv na výsledek celé terapie. Paradoxně je význam manuální terapie podpořen i zdánlivě protichůdným konceptem edukace fyziologie bolesti, a to důrazem na biopsychosociální přístup. Ve snaze prosadit zejména dříve opomíjený psychosociální přístup jsou občas biomedicínské složky opomíjeny, a právě manuální terapie dokáže tuto nerovnováhu opět vyrovnat. (Louw, Nijs a Puentedura, 2017).

Významem rovnováhy mezi tzv. "hands-on" a "hands-off" fyzioterapií zaměřenou na centrální senzitivizaci u osteoartritidy se zabývá kolektiv autorů v článku z roku 2015. CS u osteoartritidy je způsobena primární patologií postiženého kloubu, tato bolest je senzitivizována v CNS až následně, proto by nebylo správné se zjištěním podílu CS terapii ihned zaměřit jen psychosociálně a na "hands-off" metody s přehlížením biologických faktorů onemocnění. Terapeutický plán by měl i s novými poznatky o CS u osteoartritidy stále zůstat vyvážený s hlavním zaměřením na redukci periferní nocicepce, techniky zaměřené na symptomy CS by měly mít spíše doplňkovou povahu. Vhodnou kombinací

je manuální terapie s edukací o neurofyziologii bolesti. Vlastní manuální techniky by pacientovi měly být vysvětlovány spíše podle modelu krátkodobého zvyšování centrální inhibice bolesti a zároveň zvyšování rozsahu pohybu, dříve často používaná teorie o napravení struktury je v kontextu edukace o fyziologii bolesti nevhodná. Také se doporučuje během terapie ustupovat od nadměrného používání termínu bolest, jako vhodnější autoři doporučují pojmy příznak, symptom nebo ztráta funkce. (Girbés et al., 2015).

4 Cíle, úkoly a metodika práce

Tato diplomová práce bude zpracována formou systematického přehledu o centrální senzitivaci ve fyzioterapeutické praxi z hlediska různých možností klinického vyšetření přítomnosti centrální senzitivace a možných terapeutických postupů u diagnóz s jejím významným podílem.

4.1 Cíl práce

Cílem této diplomové práce je vyhledat, utřídit a shrnout dosavadní poznatky o fenoménu centrální senzitivace z dostupné české i světové literatury, a to v kontextu fyzioterapeutické praxe z hlediska diagnostických nástrojů a možných léčebných postupů včetně jejich využitelnosti v praxi.

4.1.1 Úkoly práce

- 1a) Shromáždit data o všech dostupných vyšetřovacích metodách, které lze použít pro diagnostiku centrální senzitivace u různých bolestivých stavů.
- 1b) Stanovit, které diagnostické nástroje jsou z hlediska validity, reliability a dostupnosti nejvhodnější pro praxi fyzioterapeuta.
- 2a) Shromáždit data o možných terapeutických postupech, které jsou cílené na složku centrální senzitivace u různých bolestivých stavů.
- 2b) Stanovit, které terapeutické postupy vykazují nejvyšší efektivitu v cílení na centrální složku bolesti.
- 3) Získaná data utřídit a shrnout v logicky uspořádaný, přehledný celek.
- 4) Stanovit praktické závěry pro praxi fyzioterapeuta.

4.1.2 Výzkumné otázky

- 1) Jaké existují klinické nástroje pro vyšetření centrální senzitivace a které z nich jsou pro fyzioterapeutickou praxi nejvhodnější?
- 2) Jaké jsou možné terapeutické postupy ovlivňující centrální složku bolesti u bolestivých stavů s jejím významným podílem a které z nich jsou ve fyzioterapeutické praxi nejpoužívanější?

4.2 Metodologie práce

4.2.1 Strategie

Diplomová práce bude zpracována metodou literární rešerše. Cílem této rešerše je vyhledat, shromáždit, utřídit, analyzovat a vytvořit přehled současných poznatků o fenoménu centrální senzitivace ve fyzioterapeutické praxi. Práce bude poté rozdělena na dva samostatné tematické celky, na část věnující se možnostem klinického vyšetření a na část shrnující terapeutické postupy.

4.2.2 Informační zdroje

Hlavním zdrojem pro tuto práci budou vědecké publikace v elektronické i tištěné podobě. Cílovým typem zdrojů budou články, systematické přehledy, metaanalýzy a experimentální studie. Jako doplňující zdroje budou použity knižní publikace, případně publikace pedagogické (učebnice, skripta). Informační zdroje budou vyhledávány primárně v následujících elektronických databázích: PubMed, Web of Science a ScienceDirect. Pro získání vhodné literatury budou sekundárně užívané také citace v nalezených relevantních odborných publikacích.

Klíčová slova: central sensitization, central sensitization syndrome, nociplastic pain, physiotherapy, evaluation, assessment, wide-spread pain, fibromyalgia syndrome, central sensitization inventory, quantitative sensory testing

4.2.3 Kritéria výběru

- 1) **jazyk zdroje** – literatura psaná v českém, slovenském nebo anglickém jazyce
- 2) **časové vymezení** – datum vydání v rozmezí let 2000-2022
- 3) **studijní skupina** – pouze lidští probandi
- 4) **typ zdroje** – experimentální studie, systematické přehledy, metaanalýzy, kazuistiky
- 5) **tematické okruhy** – medicína, neurovědy, neurologie, rehabilitace, ortopedie, revmatologie

4.2.4 Analýza, vyhodnocení a interpretace získaných informací

Získané odborné literární zdroje vyhledané na základě klíčových slov, jejich kombinací a synonym, budou dále analyzovány a tříděny pomocí výše zmíněných kritérií a posuzovány podle relevance k tématu. Vyřazeny budou všechny duplicitní studie a publikace nerelevantní k řešenému tématu. Relevance bude hodnocena postupně čtením

samotných názvů, dále podrobněji čtením abstraktů prací a v nejužším výběru čtením celých textů.

Vybraný článek by se měl vztahovat k praxi fyzioterapeuta z hlediska zahrnutí alespoň jedné diagnostické metody nebo fyzioterapeutického postupu. Diagnostická metoda musí být primárním objektem zájmu dané studie z hlediska vytvoření nové metody nebo jejích dílčích částí, testování metody v praxi, porovnání s jinými metodami, návrhu k použití u různých diagnóz apod. Naopak nedostačující bude pouhé využití metody pro zkoumání míry CS u různých diagnóz. U terapeutických metod se studie může věnovat využití konkrétní terapeutické metody nebo jejich kombinaci jak v praxi u diagnóz z CSS i mimo CSS, tak i experimentálně u zdravých probandů. Objektem zájmu jsou jak manuální techniky, tak pohybová terapie včetně imaginace pohybu, fyzikální terapie v této práci zařazena nebude pro snahu o větší jednotnost.

Relevantní publikace odpovídající kritériím výběru budou uskupeny podle konkrétního zaměření do jedné ze dvou tematických kategorií. V závěru práce budou na základě získaných informací definovány odpovědi na uvedené výzkumné otázky a shrnuty získané poznatky.

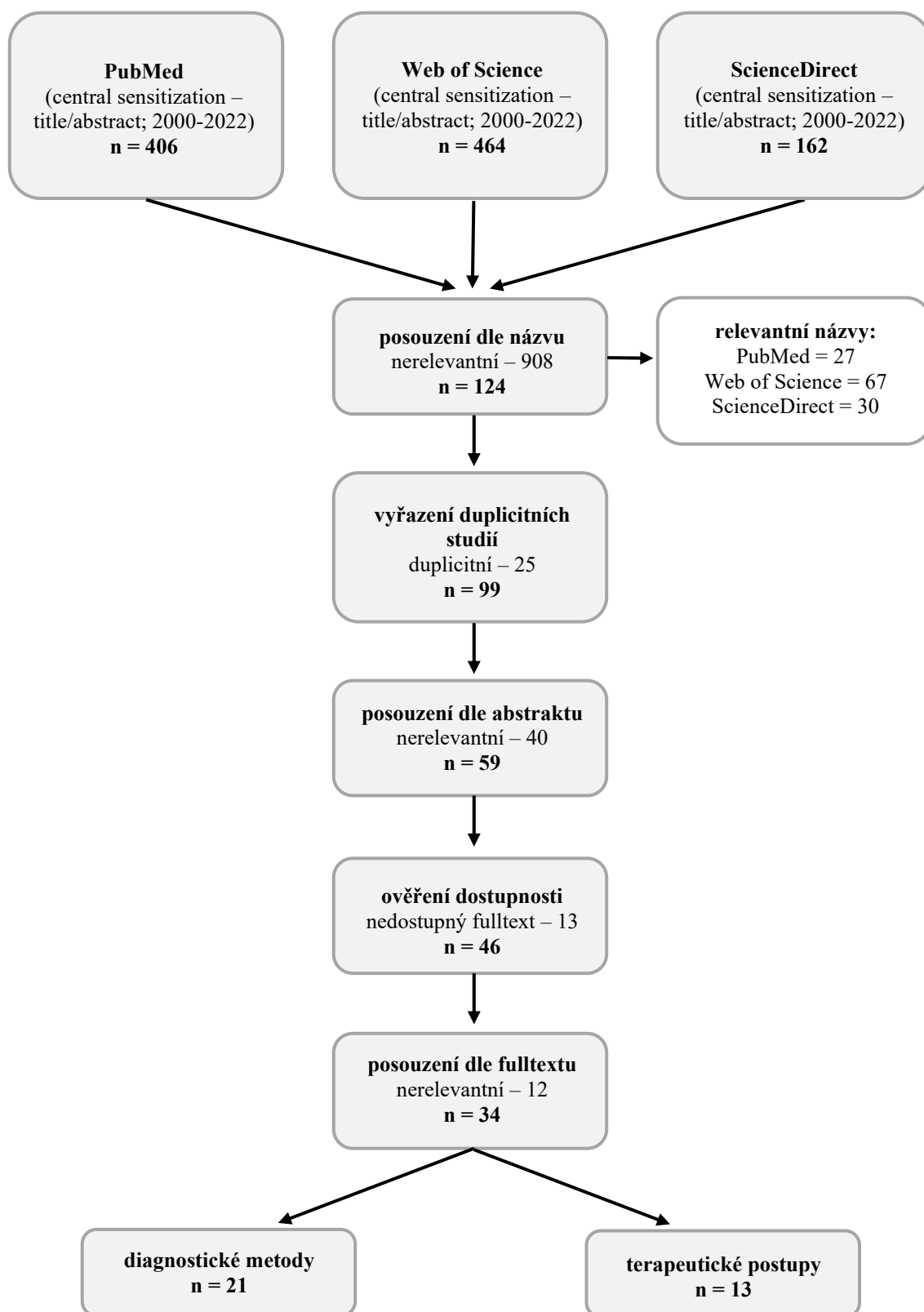
Postup při třídění získaných literárních zdrojů je následující:

- 1) **Nastavení kritérií** – časové vymezení, klíčová slova obsažena v názvu nebo abstraktu, typ článku, studijní skupina, tematické okruhy
- 2) **Název článku** – zhodnocení jeho relevance k tématu, zda obsahuje ucelený pojem "centrální senzitivace" a nikoliv jednotlivá slova samostatně v jiném významu, zda se článek dle názvu věnuje některé z diagnostických nebo terapeutických metod zaměřené na centrální senzitivaci
- 3) **Duplicita** – vyřazení všech duplicitních studií
- 4) **Abstrakt** – zda je obsah abstraktu relevantní k tématu
- 5) **Dostupnost zdroje** – zda lze získat fulltext článku
- 6) **Fulltext** – zda obsah celého článku odpovídá zaměření práce

5 VÝSLEDKY

5.1 Vyhledání studií

Dle stanovených kritérií výběru a definovaných výzkumných otázek byl vytvořen následující rešeršní přehled. Z uvedených tří vědeckých databází bylo v prvním kole výběru vyhledáno celkem 1032 studií, z toho 406 z databáze PubMed, 464 z databáze Web of Science a 162 z databáze ScienceDirect. U všech studií proběhlo posouzení relevance k tématu dle názvu, na základě tohoto kritéria bylo vyřazeno 908 studií, ze zbývajících 124 bylo vyloučeno dalších 25 z důvodu duplicity. Po přečtení abstraktů vybraných 99 studií bylo 40 z nich vyhodnoceno jako nerelevantní pro řešené téma, jelikož se nevěnovaly žádné diagnostické ani terapeutické metodě, případně léčebná metoda nespádala do oblasti fyzioterapie. Ze zbývajících 59 studií muselo být 13 vyřazeno pro nedostupný fulltext. Následovalo čtení fulltextů jednotlivých studií a zhodnocení jejich významu pro tuto práci, na základě čehož bylo vyřazeno dalších 12 studií. Získané studie byly v poslední fázi rozděleny do dvou tematických okruhů: diagnostické metody a terapeutické postupy. V každé tematické kapitole jsou jednotlivé studie seřazeny chronologicky. Průběh výběru vhodných zdrojů zobrazuje flow diagram na následující stránce.



*Schéma č. 1: Flow diagram jednotlivých fází výběru literatury
(Zdroj: vlastní zpracování)*

5.2 Analýza vybraných studií: diagnostické metody

5.2.1 *Neblett et al. (2013)*

„The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample.“

Typ studie: kohortová studie

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: CSS

Autoři této studie si stanovili za cíl určit klinicky významné hodnoty nově vzniklého dotazníku Central Sensitization Inventory. Hlavní autor této studie, Randy Neblett, je rovněž spoluautorem samotného dotazníku z roku 2012. Hlavním předmětem zkoumání bylo porovnání výsledků dotazníku s vyšetřením lékařem, a zda vyšší hodnoty souvisí s výskytem syndromu centrální senzitivace.

Kohortové studie se zúčastnilo celkem 121 pacientů s bolestivými syndromy vyžadujícími multidisciplinární léčbu, z toho 89 bylo lékařem diagnostikováno s jedním nebo více onemocněními spadajícími do syndromu centrální senzitivace. Zjištěné diagnózy byly v sestupném pořadí podle četnosti výskytu následující: tenzní a migrenózní bolesti hlavy, myofasciální syndrom, fibromyalgie, syndrom dráždivého tračnicku, temporomandibulární dysfunkce a post-traumatická stresová porucha, přičemž přibližně polovina všech pacientů trpěla více než jednou z těchto diagnóz. Kontrolní skupina byla tvořena podobným počtem, konkrétně se jednalo o 129 osob. Průměrné skóre z dotazníku CSI bylo nejvyšší u pacientů se syndromem centrální senzitivace, o něco nižší bylo u skupiny pacientů bez tohoto syndromu a nejnižší u kontrolní skupiny bez bolestivého syndromu. Nejvyššího skóre v CSI dosahovali pacienti s fibromyalgií, kde byla i největší shoda výsledků dotazníků a vyšetření lékařem. Tento diagnostický nástroj byl autory vyhodnocen jako dobře klinicky využitelný s vysokou reliabilitou i validitou. Jako hranice pro diagnózu syndromu centrální senzitivace byla stanovena hodnota 40 bodů. Při této hodnotě test vykazoval dobrou senzitivitu (81 %) a zároveň stále uspokojivou specificitu (79 %). Autoři tuto hodnotu 40 bodů doporučují aplikovat jako hraniční i v klinické praxi.

5.2.2 *Caigne et al. (2014)*

„Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI.“

Typ studie: systematický přehled

Diagnostický nástroj: MRI

Diagnóza: CSS (fibromyalgie)

Cílem této studie bylo vytvořit systematický přehled literatury věnující se bolestí podmíněným změnám mozku v souvislosti centrální senzitivací u pacientů s fibromyalgií, které byly vyšetřovány pomocí specifických funkčních a strukturálních metod MRI.

Přehled shrnuje 22 studií, 8 nich hodnotí strukturální změny mozku a 13 jich sleduje funkční mozkovou aktivitu. Autoři 8 výzkumů zaměřených na strukturální vyšetření došli ke společnému závěru, že u fibromyalgie existuje mírná tendence ke snížení objemu šedé mozkové hmoty ve specifických oblastech, konkrétně v cingulárním a prefrontálním kortexu. Z hlediska funkčního zapojení se ze 13 studií ukazuje, že vzor zapojení byl u pacientů s fibromyalgií i u kontrolních skupin obdobný, pouze pacienti s fibromyalgií vykazovali zvýšenou aktivitu. Zároveň byly u těchto pacientů zjištěny náznaky snížené funkční konektivity v descendentních drahách modulace bolesti.

Zjištěné charakteristiky strukturálního a funkčního stavu mozku u pacientů s fibromyalgií nicméně nebyly prozatím jednoznačně prokázány ve vztahu příčina-důsledek, pro hlubší pochopení daných aspektů ve vzájemných souvislostech autoři doporučují další výzkum.

5.2.3 Neblett et al. (2015)

„Ability of the Central Sensitization Inventory to Identify Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample.“

Typ studie: kohortová studie

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: CSS

Tato studie svým zaměřením navazuje na studii „*The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample.*“, kolektiv autorů se u obou do velké míry prolíná. Cílem této studie bylo určit schopnost diagnostického nástroje CSI v určení přítomnosti syndromu centrální senzitivizace v klinické praxi.

Studie se zúčastnilo 161 pacientů z psychiatrické kliniky zaměřené na komplexní léčbu bolesti a psychofyziologické poruchy. Hraniční hodnota dotazníku CSI pro diagnózu CSS byla na základě předchozí studie nastavena na bodové skóre 40. Ze 161 pacientů jich bylo 99 diagnostikováno lékařem s alespoň jedním onemocněním z CSS na základě příznaků a fyzikálního vyšetření. Zjištěné diagnózy byly seřazeny od nejčastější po nejméně častou následující: myofasciální syndrom, tenzní a migrenózní bolesti hlavy, fibromyalgie, post-traumatická stresová porucha, temporomandibulární dysfunkce a syndrom dráždivého tračníku. Stejně jako u předchozí studie i zde více než polovina všech pacientů trpěla více než jednou z těchto diagnóz. V porovnání obou skupin pacientů s CSS a bez CSS vykazovala skupina se syndromem centrální senzitivizace vyšší výskyt depresivních poruch a určitou formu zneužívání v anamnéze.

Dotazník CSI dokázal správně identifikovat 82 z 99 pacientů s CSS, což znamená vysokou senzitivitu testu na hodnotě 82,8 %. Specificita byla ale značně nižší, ze 62 pacientů bez CSS tuto skutečnost dotazník potvrdil pouze u 28 z nich, vyjádřeno procenty 54,8 %. Autoři tak došli k závěru, že dotazník CSI je validním nástrojem pro vyšetření přítomnosti syndromu centrální senzitivizace, významným limitem pro klinickou praxi ale zůstává poměrně vysoké riziko falešně pozitivních výsledků, což bylo u tohoto výzkumu pravděpodobně způsobeno charakterem výzkumné skupiny s psychofyziologickými poruchami.

5.2.4 *van den Broeke et al. (2015)*

„Characterizing pinprick-evoked brain potentials before and after experimentally induced secondary hyperalgesia.“

Typ studie: experimentální studie

Diagnostický nástroj: evokované potenciály (PEPs)

Diagnóza: zdraví probandi s experimentálně vyvolanou sekundární hyperalgezií

Autoři této studie si stanovili za cíl charakterizovat efekt různých intenzit pinprick stimulace na velikost PEPs, a to před a po uměle navozené sekundární hyperalgezií.

Výzkumu se zúčastnilo 19 zdravých probandů. Sekundární hyperalgezie byla vyvolána intradermální injekcí kapsaicinu na volární straně předloktí. Záznam PEPs byl snímán jak před navozením hyperalgezie, tak i 30 minut poté. Mechanický tlak pinprick stimulu byl aplikován na obě horní končetiny (na straně s kapsaicinem i na druhé jako kontrolní), v 6 různých intenzitách (16, 32, 64, 128, 256 a 512 mN), 20x pro každou intenzitu a vždy na jiném místě kůže pro eliminaci periferní kožní senzitivace. Probandi navíc subjektivně hodnotili intenzitu bolesti na obou horních končetinách pomocí škály od 0 do 100, a to v pravidelných intervalech v prvních 15 minutách po aplikaci kapsaicinu, vždy 3 sekundy po pinprick stimulu.

Bylo zjištěno, že po aplikaci kapsaicinu dochází ke subjektivnímu pocitu zvýšení bolesti a zároveň k posílení komponenty P500, přičemž ostatní části PEPs nevykazovaly žádnou reakci na hyperalgezií. Nejvíce signifikantní výsledky vykazovala intenzita stimulace 64 mN. Vyšetření komponenty evokovaných potenciálů P500 se tak nabízí jako možný způsob objektivního stanovení přítomnosti sekundární hyperalgezie, která je jednou z hlavních charakteristik centrální senzitivace.

5.2.5 *van den Broeke et al. (2016)*

„Central sensitization of nociceptive pathways demonstrated by robot-controlled pinprick-evoked brain potentials.“

Typ studie: experimentální studie

Diagnostický nástroj: evokované potenciály (PEPs)

Diagnóza: zdraví probandi s experimentálně vyvolanou sekundární hyperalgezií

Cílem této studie bylo změřit efekt uměle vyvolané sekundární hyperalgezie jako hlavního aspektu centrální senzitivace na mozkovou aktivitu pomocí evokovaných potenciálů v reakci na pinprick stimul.

Sekundární hyperalgezie byla u 20 zdravých probandů vyvolána vysokofrekvenční elektrickou stimulací na volární straně předloktí. Pinprick stimul byl aplikován jak na horní končetinu s navozenou sekundární hyperalgezií, tak i kontralaterálně vždy v odpovídající oblasti na druhé horní končetině, která sloužila jako kontrolní. Pinprick stimulace probíhala na obou stranách ve dvou různých intenzitách, 64 mN a 90 mN, a to před elektrickou stimulací, 20 minut po ní a 45 minut po ní.

Při nižší intenzitě mechanického pinprick stimulu (64 mN) bylo zjištěno dlouhotrvající zesílení pozitivní vlny PEPs současně se zvýšenou citlivostí na bolestivý pinprick podnět. Tato studie potvrdila hodnotu 64 mN z předchozího výzkumu od stejného hlavního autora jako optimální pro pozorování mechanismů centrální senzitivace na elektrické aktivitě mozku.

5.2.6 Liang et al. (2016)

„Brain potentials evoked by intraepidermal electrical stimuli reflect the central sensitization of nociceptive pathways.“

Typ studie: experimentální studie

Diagnostický nástroj: evokované potenciály

Diagnóza: zdraví probandi s experimentálně vyvolanou sekundární hyperalgezií

Cílem této studie bylo zjistit, zda pomocí intraepidermální elektrické stimulace o nízké intenzitě u experimentálně vyvolané sekundární hyperalgezie je možné stanovit biomarker CS ze snímání evokovaných potenciálů.

Autoři vycházejí z předpokladu, že mechanická stimulace (např. typu pinprick) neaktivuje výhradně jen nociceptory, oproti tomu intraepidermální elektrická stimulace o nízké intenzitě má schopnost cílit pouze na typ II A δ mechano-termických nociceptorů, a navíc není ovlivněna individuální poddajností kůže. Tato stimulace by tedy mohla znamenat čistší signál a snazší stanovení reakce mozku na stimulaci nociceptorů v terénu sekundárně vyvolané hyperalgezie.

Studie se zúčastnilo 12 zdravých probandů, sekundární hyperalgezie u nich byla navozena intradermální aplikací kapsaicinu. U 6 probandů se v reakci na kapsaicin objevila robustní sekundární mechanická hyperalgezie, u těchto osob bylo zjištěno, že mechanická hyperalgezie i hyperalgezie vyvolaná elektrickou stimulací jsou přítomny současně. Zároveň tito probandi vykazovali výrazné zvýšení amplitudy vlny N2.

Autoři stanovili závěr, že zvýšení vlny N2 je spolehlivým biomarkerem přítomnosti centrální senzitivace. Sledování EP pomocí intraepidermální elektrické stimulace o nízké intenzitě doporučují pro klinickou praxi jako poměrně dostupnou metodu s jednoznačným objektivním biomarkerem CS.

5.2.7 *Lluch et al. (2017)*

„Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis.“

Typ studie: narativní přehled

Diagnostický nástroj: klinické vyšetření celkově

Diagnóza: mimo CSS (osteoartróza kolenního kloubu)

Cílem této studie bylo stanovit skupinu jednotlivých komponent klinického vyšetření pro rozpoznání významného podílu centrální senzitivace u pacientů s diagnózou osteoartrózy kolenního kloubu tak, aby dané vyšetřovací postupy našly cílené uplatnění v klinické praxi.

Studie shrnuje různé vyšetřovací postupy zaměřené na vyhledání příznaků CS u pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu, které jsou v praxi snadno aplikovatelné zásluhou časové a technické nenáročnosti. Jednotlivé metody jsou rozdělené na subjektivní a objektivní. Do aspektů naznačujících přítomnost CS ze subjektivního vyšetření patří: vyšší intenzita bolestí, intenzita bolesti nepoměrně větší k míře strukturálního poškození, delší doba trvání obtíží, větší plocha a difuzní rozšíření bolestí, bolest při pohybu, mechanicky nevysvětlitelný vzorec zhoršení a úlevy bolesti, vyšší skóre z CSI, varovné psychosociální aspekty a neúspěch předchozí léčby. Z objektivního fyzikálního vyšetření mohou vliv CS indikovat celkově nekonzistentní a nelogické výsledky jednotlivých klinických testů, široce rozšířená mechanická hyperalgie a alodynie, široce rozšířená termická hyperalgie, přítomnost časové sumace bolestivého podnětu a patologická podmíněná modulace bolesti.

Autoři závěrem zdůrazňují, že jednotlivá vyšetření by neměla být aplikována cíleně pouze na vyšetření CS, ale jednotlivé poznatky z běžně používaných klinických nástrojů by měly být zahrnuty do procesu stanovení závěrů z vyšetření a vytváření terapeutického plánu. Centrální senzitivace není sama o sobě diagnózou, ale spíše procesem ovlivňujícím podobu bolesti, proto pro ni nelze stanovit jednoznačná diagnostická kritéria. Uvedený seznam možných klinických nálezů tak slouží především jako návod k jinému zamyšlení nad klinickým obrazem a pochopení nutnosti individuálního nastavení terapie s ohledem na míru zapojení CS do obtíží pacienta.

5.2.8 *Neblett et al. (2017)*

„Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory.“

Typ studie: kombinovaná retrospektivní a kohortová studie

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: CSS i mimo CSS

Cílem této studie bylo stanovit a validovat jednotlivé hraniční hodnoty CSI pro různé stupně závažnosti.

Hodnoty CSI byly stanoveny na základě výzkumných subjektů z předchozích studií. Data byla analyzována celkem u 129 kontrolních zdravých probandů, 83 pacientů s chronickými bolestmi bez CSS, 86 pacientů s 1 diagnózou z CSS a 99 pacientů s více než 1 diagnózou z CSS. Rozdělení jednotlivých bodových rozmezí dle závažnosti bylo stanoveno následující:

- 0 až 29 bodů = subklinická úroveň
- 30 až 39 bodů = mírná úroveň závažnosti
- 40 až 49 bodů = střední úroveň závažnosti
- 50 až 59 bodů = vážná úroveň závažnosti
- 60 až 100 bodů = extrémní úroveň závažnosti

Validita jednotlivých úrovní závažnosti byla následně hodnocena na samostatné kohortě 287 pacientů s chronickými bolestmi, z nichž 167 bylo diagnostikováno s CSS. Nejvyšší skóre bylo zjištěno u pacientů s více diagnózami z CSS, kdy počet diagnóz pozitivně koreloval s hodnotou CSI, u pacientů bez CSS bylo skóre rovnoměrně rozloženo mezi různé úrovně závažnosti.

Autoři doporučují stanovené hodnoty závažnosti aplikovat do klinické praxe. Multidisciplinární terapeutický přístup je doporučován u vyšších stupňů závažnosti, a to v kombinaci kognitivně-behaviorální terapie, fyzioterapie a farmakoterapie cílené na CSS. Opatrný přístup je doporučován na mírném stupni u pacientů s hodnotami 30-39, a to především v případě současných depresivních a úzkostných symptomů.

5.2.9 *van Wilgen et al. (2018)*

„Psychological Distress and Widespread Pain Contribute to the Variance of the Central Sensitization Inventory: A Cross-Sectional Study in Patients with Chronic Pain.“

Typ studie: průřezová explorativní studie

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: CSS (chronické bolesti muskuloskeletálního aparátu)

Hlavním cílem této průřezové studie bylo zjistit konvergentní validitu dotazníku CSI pomocí porovnání jeho hodnot s výsledky klinického vyšetření a zjištěnými psychosociálními faktory u pacientů s chronickými bolestmi muskuloskeletálního aparátu.

Výzkumu se zúčastnilo 114 pacientů, jejichž chronické bolesti se nedařilo léčit standardními léčebnými postupy. U všech účastníků byla zjištěna délka trvání bolestivých obtíží, intenzita bolestí pomocí VAS, index široce rozšířené bolesti (*widespread pain*) a lateralizace bolesti. Pacienti dále vyplnili následující dotazníky: CSI, PCS (*pain catastrophizing scale* – škálu katastrofizace bolesti) a checklist 90 psychologických symptomů.

Hodnota dotazníku CSI prokázala významný vztah s přítomností psychologických symptomů i hodnotou indexu široce rozšířené bolesti, naopak se sklony ke katastrofizaci bolesti, dobou trvání bolesti a její lateralizací se žádná signifikantní souvislost neobjevila. Tato studie dle autorů slouží hlavně k hlubšímu pochopení charakteristik centrální senzitivace a nelze z ní stanovit jednoznačné závěry pro klinickou praxi, jelikož výzkumná skupina byla značně specifická delší a nehomogenní dobou trvání bolestí (v rozsahu 3 až 480 měsíců) a všichni probandi byli rekrutováni z kliniky zaměřené na management bolesti.

Celkově se dotazník CSI prokázal jako nástroj s dobrou konvergentní validitou, jeho výsledky vykazovaly mírné až silné souvislosti se známými faktory podílejícími se na centrální senzitivaci.

5.2.10 Scerbo et al. (2018)

„Measurement Properties of the Central Sensitization Inventory: A Systematic Review.“

Typ studie: systematický přehled

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: různorodé diagnózy podle studie (CSS i mimo CSS)

Cílem této studie bylo stanovit validitu a reliabilitu dotazníku CSI a zároveň zhodnotit metodologickou kvalitu jednotlivých studií.

Celkem bylo do výzkumu zařazeno 14 studií ze 182 vyhledaných, a to včetně již výše zmíněné – Neblett et al. z roku 2013. U všech zahrnutých studií byla jejich metodologická kvalita zhodnocena jako velmi dobrá až výborná. Pro dotazník CSI autoři došli k závěru, že se jedná o validní, konzistentní a reliabilní nástroj s dobrými vlastnostmi měření. Zároveň autoři vyzdvihují vlastnost snadné interpretace tohoto nástroje. Jako faktor snižující validitu CSI se může jevit přílišná šíře a obecnost otázek na jednotlivé symptomy, ale vzhledem k vlastní povaze centrální senzitivace jako komplexní těžko měřitelné problematiky je tento rozsah otázek zcela adekvátní. Zároveň je obtížné stanovit přesné postupy pro hodnocení centrální senzitivace, když i o vlastním termínu a rozsahu definice se stále vedou diskuze. Celkově autoři považují na základě analyzovaných studií CSI za významný první krok v určení jednotlivých vlastností tak složitého jevu, kterým centrální senzitivace je.

5.2.11 Gervais-Hupé et al. (2018)

„Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis.“

Typ studie: kohortová studie

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: mimo CSS (osteoartróza kolenního kloubu)

Autoři této studie se rozhodli validovat dotazník CSI při jeho použití u pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu a porovnat výsledky s psychofyzikálním vyšetřením a dalšími dotazníky. Přestože tato diagnóza nespadá primárně do CSS, autoři vycházejí z poznání, že příčina bolestí u osteoartrózy je vždy komplexní a přibližně u 30 % pacientů dochází ke zvýšení senzitivity vůči bolesti.

Výzkumu se zúčastnilo 133 pacientů s diagnózou osteoartrózy kolenního kloubu. Každý pacient podstoupil všechna následující vyšetření jak na bolestivém kolenním kloubu, tak na vzdálené oblasti na volární straně předloktí kontralaterální paže. Jednalo se o testování tlakového prahu bolesti tlakovým algometrem, mechanické časové sumace pomocí Von Freyových monofilament a míry podmíněné modulace bolesti. Kromě CSI pacienti vyplňovali také dotazníky sebehodnotící přítomnost neuropatické bolesti, úzkostné a depresivní příznaky, míru somatizace a sklony ke katastrofickému vnímání bolesti. Jako hraniční hodnota pro diagnózu CSS byla u CSI stanovena na 36, tedy opět nižší, než první stanovená hodnota 40 u pacientů s chronickými bolestmi muskuloskeletálního aparátu.

Bylo zjištěno, že dotazník CSI dokáže lépe vyhodnotit psychologické faktory, jednotlivé dotazníky mezi sebou projevily vyšší míru korelace, než CSI a psychofyzikální testy. Výsledky dotazníku CSI vykazovaly sice signifikantní, ale nízkou korelaci s hodnotami prahu tlakové bolesti a míry podmíněné modulace bolesti, zatímco korelace s mírou časové sumace nebyla přítomna žádná. Přestože autoři došli k nižší senzitivitě a specificitě testu, konkrétně u bodové hodnoty 36 byla zjištěna senzitivita 75 % a specificita 63,4 %, nepovažují to za zásadní nedostatek diagnostického nástroje, ale spíše za důkaz velké komplexnosti jevu centrální senzitivace a obtížnosti zachycení všech jeho složek v klinické praxi.

5.2.12 Coronado a George (2018)

„The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain.“

Typ studie: prospektivní randomizovaná kontrolovaná studie

Diagnostický nástroj: CSI, QST

Diagnóza: mimo CSS (syndrom bolestivého ramene)

Autoři této studie si stanovili cíl zjistit, zda sebehodnotící dotazníky, konkrétně CSI a PSQ (*Pain Sensitivity Questionnaire*), dokáží identifikovat příznaky centrální senzitivace v porovnání s psychofyzikálním testováním QST u syndromu bolestivého ramene. Dotazníky jsou oproti QST významně méně náročné časově, finančně i odborně, a korelace výsledků by tak mohla přinést dostupnější testování CS u této diagnózy v klinické praxi.

Výzkumu se zúčastnilo 78 pacientů s chronickou jednostrannou bolestí ramene trvající méně než 6 měsíců a bez aktuálně probíhající fyzioterapie, a 25 zdravých probandů. Všichni účastníci vyplnili dotazníky CSI a PSQ, dále byli testováni pomocí QST na práh tlakové bolesti, termický práh bolesti a nadprahové hodnocení termické bolesti. Všechna tato vyšetření probíhala střídavě bilaterálně pro prevenci sumace podnětů, v případě prahu tlakové bolesti na akromionu bolestivého ramene i vzdáleně na obou dolních končetinách a v břišní oblasti, u termického vyšetření byla testována volární strana předloktí. Účastníci podstoupili také psychologické sebehodnotící testy sledující zvládání stresu, depresivní a úzkostné příznaky a pozitivní a negativní emoce.

Autoři předpokládali alespoň mírnou korelaci mezi výsledky obou dotazníků a QST, ta ale potvrzena nebyla, pouze výsledky PSQ prokázaly signifikantní souvislost s mírou prahu tlakové bolesti ve vzdálené oblasti, ale klinicky málo relevantní. Lepší výsledky byly zjištěny u vzájemných vztahů obou dotazníků a psychologických testů, vysoká pozitivní korelace byla zjištěna mezi výsledky CSI a výskytem depresivních a úzkostných symptomů. Samotné exkluzivní využití PSQ a CSI pro testování CS u diagnózy bolestivého ramene tak pro jejich značnou subjektivní povahu a souvislost převážně s psychologickými aspekty není doporučováno a vyšetření bolesti by obecně mělo být vždy multidimenzionální.

5.2.13 Willett et al. (2020)

„The Extent of Pain Is Associated With Signs of Central Sensitization in Patients With Hip Osteoarthritis.“

Typ studie: průřezová observační studie

Diagnostický nástroj: QST, diagram zakreslení rozsahu bolesti

Diagnóza: mimo CSS (osteoartróza kyčelního kloubu)

Autoři této observační studie si stanovili cíl zjistit vzájemné vztahy mezi rozsahem bolestí a příznaky centrální senzitivace u pacientu s osteoartrózou kyčelního kloubu. Jako společnou charakteristiku této diagnózy a CS autoři stanovili tzv. *widespread pain* (rozsáhlou bolest muskuloskeletálního aparátu),

Studie se zúčastnilo 30 pacientů s diagnózou osteoartrózy kyčelního kloubu. Všichni účastníci studie zaznamenali lokaci a rozsah svých bolestí vizuálně pomocí digitálního pera do tabletu se zobrazením siluety lidského těla z předního i zadního pohledu. Celkový rozsah bolestí byl následně vyjádřen procentuálně podle velikosti vyznačených oblastí. Následovalo dotazníkové šetření – pacienti vyplnili sebehodnotící dotazníky zaměřené na příznaky fibromyalgie, rozsáhlé bolesti muskuloskeletálního aparátu, neuropatickou bolest, obtíže spojené s bolestivým kyčelním kloubem, disabilitu spojenou s bolestí, míru katastrofického myšlení spojeného s bolestí, kineziofobii, přijetí bolesti a také na depresivní a úzkostné příznaky. Pro psychofyzikální vyšetření autoři využili část QST – konkrétně práh tlakové bolesti a termické vyšetření (rozpoznání tepla a práh termické bolesti).

Výsledkem studie bylo zjištění významné korelace zvýšeného rozsahu bolestí s vyššími hodnotami dotazníků zaměřených na rozsáhlou bolest muskuloskeletálního aparátu, neuropatickou bolest a sklony je katastrofizaci bolesti, což jsou příznaky považované za komponenty CS. S větší plochou bolestí byla spojena i vyšší míra primární i sekundární hyperalgie. Autoři ze své studie vyvozují závěr, že použití metody zakreslení rozsahu bolesti pacientem by mohlo sloužit jako dobře využitelný a spolehlivý klinický nástroj ve vyšetřování přítomnosti CS u pacientů s osteoartrózou kyčelního kloubu.

5.2.14 Jensen et al. (2020)

„Diffuse central sensitization in low back patients: A secondary analysis of cross-sectional data including tender point examination and magnetic resonance imaging of the lumbar spine.“

Typ studie: observační průřezová studie

Diagnostický nástroj: vyšetření tender pointů

Diagnóza: CSS (chronické bolesti dolní části zad)

Cílem této observační studie bylo určit, zda vyšetření tender pointů jako diagnostické metody pro zjištění centrální senzitivizace přinese užitečné výsledky do klinického vyšetření pacientů s chronickými bolestmi dolní části zad. Autoři vycházejí ze stanoviska, že konzistence mezi intenzitou bolestí zad a degenerativními změnami zjištěnými pomocí MRI je velmi nízká, tedy že intenzita bolestí obvykle neodpovídá strukturálnímu poškození, a CS by mohla tuto disproporci částečně vysvětlit.

Výzkumu se zúčastnilo 141 pacientů s chronickými bolestmi dolní části zad v takové míře, která jim způsobila pracovní neschopnost. Vyšetření tender pointů je standardním postupem v diagnostice fibromyalgie, zde ale sloužilo pro určení difuzní hyperalgie. Průměrný počet tender pointů je v celkové populaci 3 u mužů a 6 u žen. U účastníků této studie bylo průměrně nalezeno 6 tender pointů, a to 3,5 u mužů a 8 u žen. Vyšší počet tender pointů pozitivně koreloval s délkou trvání bolestí u všech etiologií a zároveň negativně s mírou degenerace meziobratlových plotének. Obecně byl vyšší výskyt tender pointů u pacientů s nespecifickými bolestmi a nižší výskyt u pacientů s radikulopatií.

Autoři shrnují získané poznatky jako významné pro klinickou praxi a doporučují vyšetření tender pointů zařadit do praxe z důvodu snadného a rychlého provedení, dále kvůli možnosti předat pacientovi více informací o původu jeho bolestí a možnosti odůvodnit atypický klinický obraz u radikulopatií.

5.2.15 Zafareo et al. (2021)

„Quantitative Sensory Testing Discriminates Central Sensitization Inventory Scores in Participants with Chronic Musculoskeletal Pain: An Exploratory Study.“

Typ studie: explorativní studie

Diagnostický nástroj: CSI a QST

Diagnóza: CSS (chronické bolesti muskuloskeletálního aparátu)

Autoři této studie si stanovili dva následující cíle. Prvním z nich bylo porovnat výsledky z kvantitativního testování senzitivity u pacientů s chronickou muskuloskeletální bolestí a zdravých probandů z kontrolní skupiny. Dále chtěli autoři zjistit vzájemný vztah výsledků QST a CSI u zmíněné skupiny pacientů.

Studie se zúčastnilo 46 pacientů, z nichž 26 uvedlo alespoň jednu diagnózu z CSS, a 20 kontrolních probandů. Hraniční hodnota u CSI zde byla stanovena na 33,5 bodů a je navrhována jako vhodná hodnota pro vyšetřování pacientů s chronickou muskuloskeletální bolestí, tedy značně nižší, než navrhovala dřívější zmíněná studie – Neblett et al. (2013), která stanovila hodnotu 40 bodů.

Pacienti s výsledky nad 33,5 bodů z CSI vykazovali značně snížené prahy pro mechanickou i termickou bolest z QST. Zároveň bylo u pacientů, kteří uvedli, že trpí některým z onemocnění CSS, skóre z CSI dotazníku průměrně znatelně vyšší. Celkově se u pacientů s vysokým CSI skóre projevila větší míra mechanické i termické hyperalgie ve vzdálených oblastech od primární bolesti, naopak u pacientů s nižším CSI skóre byly výsledky QST podobné jako u kontrolní skupiny. CSI se tak jeví jako vhodný nástroj pro rozlišení pacientů s chronickými muskuloskeletálními bolestmi a široce rozšířenou hyperalgií z QST. Závěrem autoři zmiňují, že jsou potřeba další studie, které by zjistily vliv skóre z dotazníku CSI na diferenciální diagnostiku, prognózu a efektivitu léčby u pacientů s chronickými bolestmi muskuloskeletálního aparátu.

5.2.16 den Boer et al. (2021)

„Tests for central sensitization in general practice: a Delphi study.“

Typ studie: delfská studie

Diagnostický nástroj: QST, CSI, vyšetření reflexů, vyšetření krve, škála SHS

Diagnóza: -

Četnost využití některých zmíněných klinických nástrojů v praxi zjišťovala studie z roku 2021 pomocí delfské metody.

Tohoto výzkumu se zúčastnilo 27 odborníků v léčbě chronické bolesti. Odborníci u každého testu hodnotili nejčastěji samotné provedení, vlastnosti nástroje, finanční a časové náklady, zátěž pro pacienta, referenční hodnoty a specifické potřebné materiály potřebné na provedení testu. Do studie bylo zařazeno celkem 15 testů, z toho 12 primárně od autorů studie a další 3 na doporučení zúčastněných odborníků. Z QST bylo zahrnuto 9 jednotlivých testů, a to měření vibračního cití, termického cití, prahu tlakové bolesti, prahu elektrické stimulace, časové sumace pomocí monofilament, bolesti pomocí kolíčku na prádlo, podmíněné modulace bolesti na ischémii, chlad a srovnání tepla a chladu. Dále bylo součástí výzkumu vyšetření reflexů NFR a CSP, stanovení IL-8 a BDNF z krve, dotazník CSI a škála SHS.

Po dvou kolech dotazování odborníků byly vyřazovány nedostatečně průkazné testy, jako dobře klinicky použitelné byly nakonec označeny pouze 3 z nich. Nejvíce dotazovaných se shodlo na nejvyšší klinické relevanci u dotazníku CSI. Z QST se jako průkazné jeví vyšetření prahu tlakové bolesti a vyšetření časové sumace pomocí monofilament. CSI ani QST i přes své nesporné kvality nelze považovat za objektivní diagnostické nástroje, proto je v současné době ve výzkumu kladen důraz na vývoj nové objektivní a zároveň dostupné metody vyšetření CS, která by v klinické praxi našla uplatnění.

5.2.17 *Middlebrook et al. (2021)*

„Measures of central sensitization and their measurement properties in musculoskeletal trauma: A systematic review.“

Typ studie: systematický přehled

Diagnostický nástroj: QST, zakreslení rozsahu bolesti, dotazníky, pinwheel

Diagnóza: mimo CSS (chronická bolest po úrazu muskuloskeletálního aparátu)

Autoři této studie vycházejí z předpokladu, že častý výskyt chronických bolestí následkem úrazu muskuloskeletálního aparátu může souviset s rolí centrální senzitivace. Jako cíl si stanovili zjistit, jaké vyšetřovací metody jsou používány pro zjištění přítomnosti symptomů CS u pacientů s chronickými bolestmi po úrazu, a jaké jsou vlastnosti těchto metod při použití u dané diagnózy.

Do přehledu v první fázi bylo zahrnuto celkem 86 studií, ze kterých bylo zjištěno 30 různých vyšetřovaných hodnot. Jednotlivé sledované hodnoty byly rozděleny do tří skupin: QST, sebehodnotící dotazníky a ostatní. Nejčastěji využívanou kategorií vyšetřovacích metod bylo QST, z něj konkrétně se ve studiích nejčastěji využíval práh tlakové bolesti ručním algometrem a poté práh termické bolesti na chlad.

V druhé fázi bylo vybráno celkem 9 studií, které hodnotily vlastnosti jednotlivých vyšetřovacích metod. 8 z těchto studií se zaměřilo na reliabilitu nástrojů a 1 na konstrukční validitu. Hodnocené diagnostické nástroje byly následující: 7 metod z QST (práh tlakové bolesti, práh termické bolesti na chlad, práh elektrické bolesti, práh termické senzitivity na teplo a chlad, práh vibračního čítí, práh rozpoznání vibrací), zakreslení bolesti a vyšetření alodynies pomocí neurologického radélka (Wartenbergova kolečka, tzv. *pinwheel*). Validita byla hodnocena u vibračního čítí a prahu termické bolesti na chlad, která sice metodologicky v individuálních studiích vycházela jako velmi dobrá, celkově ale vyšla nízká z důvodu nepřesnosti způsobené malým počtem probandů. Reliabilita u zbývajících měření se pohybovala na širokém spektru od slabé po excelentní.

Z výsledků přehledu nelze jednoznačně stanovit závěr v podobě nejvhodnější metody pro použití v klinické praxi. Studie měly převážně vysoké riziko zaujetí a jejich celkové výsledky jsou mezi sebou inkonzistentní.

5.2.18 *Bezerra et al. (2021)*

„Central Sensitization Inventory is a useless instrument for detection of the impairment of the conditioned pain modulation in patients with chronic musculoskeletal pain.“

Typ studie: průřezová studie

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: CSS (chronické bolesti muskuloskeletálního aparátu)

Autoři této studie se značně kritickým názvem si stanovili za cíl určit validitu a diagnostickou přesnost dotazníku CSI při konkrétním zaměření na sledování změn podmíněné modulace bolesti u pacientů s chronickými bolestmi muskuloskeletálního aparátu.

Výzkumu se zúčastnilo 267 pacientů spadajících pod danou diagnózu. Podmíněná modulace bolesti byla nejprve změřena často používanou metodou tzv. *cold pressor test*, před i po tomto vyšetření byl měřen i tlakový práh bolesti pomocí algometru, a to distálně na horních i dolních končetinách. Všichni účastníci studie také vyplnili sebehodnotící dotazník CSI.

Mezi výsledky CSI a cold pressor testu nebyla zjištěna žádná signifikantní korelace. Hraniční hodnota CSI na 22 bodech vykazovala vysokou senzitivitu (70,3 %) a nízkou přesnost (31,7 %), vyšší hraniční hodnota na 40 bodech naopak vykazovala velmi nízkou senzitivitu (35,1 %) a nedostatečnou specifitu (65,2 %). Pro hodnocení podmíněné modulace bolesti jako jednoho z aspektů CS je tak CSI v praxi nepoužitelným nástrojem a autoři doporučují spíše využití cold pressor testu, který sice není považován za zlatý standard, ale u podmíněné modulace bolesti je široce nejvyužívanější.

5.2.19 Proença et al. (2021)

„Lack of correlation between central sensitization inventory and psychophysical measures of central sensitization in individuals with painful temporomandibular disorder.“

Typ studie: jednoduše zaslepená průřezová studie

Diagnostický nástroj: CSI, QST

Diagnóza: CSS (temporomandibulární dysfunkce)

Cílem autorů této studie bylo zjistit míru korelace výsledků dotazníku CSI s psychofyzickými testy a psychosociálními dotazníky u pacientů s temporomandibulární dysfunkcí.

Studie se zúčastnilo 115 pacientů s danou diagnózou a 31 zdravých kontrolních probandů. Kromě CSI účastníci podstoupili stanovení podmíněné modulace bolesti a QST – vyšetření wind-up fenoménu (časové sumace) pomocí monofilament a tlakového prahu bolesti. Psychosociální dotazníky představovaly checklist 90 psychologických symptomů, dotazník celkového zdraví a dotazník generalizované úzkostné poruchy.

Výsledky dotazníku CSI neprokázaly žádnou korelaci s psychofyzickými vyšetřeními. Hodnoty CSI pozitivně korelovaly pouze s výsledky psychosociálních dotazníků, což naznačuje možnost využití tohoto dotazníku u bolestivých stavů s etiologií v kombinaci biologických, psychických a sociálních faktorů.

5.2.20 Valera-Calero et al. (2022)

„Convergent validity of the central sensitization inventory in women with fibromyalgia: Association with clinical, psychological and psychophysical outcomes.“

Typ studie: observační průřezová studie

Diagnostický nástroj: CSI

Diagnóza: CSS (fibromyalgie)

Cílem této studie bylo zjistit vzájemné vztahy demografických, klinických, psychologických a neurofyziologických aspektů s výsledky dotazníku CSI u žen trpících fibromyalgií.

Výzkumu se zúčastnilo 126 pacientek s diagnózou fibromyalgie. U každé pacientky byla zjištěna doba trvání bolesti, doba od diagnostiky fibromyalgie, intenzita bolesti (průměrná v klidu, nejhorší v klidu a v průběhu denních činností). Dále každá účastnice vyplnila dotazník CSI a dotazník zaměřený na depresivní a úzkostné symptomy. Z neurofyziologického vyšetření pacientky podstoupily vyšetření tlakového prahu bolesti dle protokolu QST na různých částech těla bilaterálně.

Porovnání jednotlivých aspektů přineslo zjištění, že vyšší skóre CSI souviselo s nižším věkem pacientek, s nižším prahem tlakové bolesti a zároveň s vyšším výskytem úzkostných a depresivních příznaků, vyšší průměrnou intenzitou bolesti, vyšší maximální intenzitou bolesti a vyšší bolestí během denních činností.

5.2.21 *Kim et al. (2022)*

„Diagnosis of Central Sensitization and Its Effects on Postoperative Outcomes following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis.“

Typ studie: systematický přehled

Diagnostický nástroj: CSI, QST, diagram zaznamenání bolesti

Diagnóza: mimo CSS (TEP kolenního kloubu)

Cílem této studie bylo vytvořit systematický přehled o diagnostice CS po implantaci totální endoprotézy kolenního kloubu a vlivu CS na klinické výsledky v době 3 měsíců po operaci.

Do přehledu bylo zařazeno celkem 8 studií splňujících autory daná kritéria, u 5 z těchto studií bylo navíc možné provést metaanalýzu. Pro diagnostiku CS byl u 4 studií využitý dotazník CSI s hraniční hodnotou 40 bodů, 2 studie použily protokol QST (práh tlakové bolesti, práh termické bolesti na teplo) a 2 studie diagram zaznamenání bolesti.

Bylo zjištěno, že přítomnost centrální senzitivace před operací má negativní vliv na klinické výsledky po operaci a zvyšuje intenzitu a dobu trvání pooperačních bolestí. Nejčastějším diagnostickým nástrojem používaným pro hodnocení CS u pacientů s TEP kolenního kloubu je sebehodnotící dotazník CSI, dále jsou shodně často využívány protokol QST a diagram zaznamenání bolesti. Autoři závěrem zdůrazňují nutnost adekvátní edukace pacienta o bolesti ještě před vlastní operací jako prevenci negativního vlivu CS na výsledek operace a následné rehabilitace.

5.3 Analýza vybraných studií: terapeutické postupy

5.3.1 *Østerås, Torstensen a Østerås (2010)*

„Treatment of chronic bilateral knee pain without objective clinical findings: Central sensitization. A case report.“

Typ studie: případová studie – kazuistika

Terapeutický postup: pohybová léčba + kognitivní terapie

Diagnóza: mimo CSS (chronické bolesti kolenních kloubů)

Cílem této případové studie bylo popsat vyšetření a léčbu pacienta s centrální senzitivací bolesti kolenních kloubů bez objektivního klinického nálezu.

Pacient (muž, 35 let, fyzioterapeut, aktivní sportovec) trpěl idiopatickými chronickými bolestmi obou kolenních kloubů po dobu 2,5 roku. Předchozí léčba v podobě protizánětlivých farmak v kombinaci se snížením fyzické zátěže nebyla úspěšná. Stejný neúspěch vykazalo i chirurgické řešení, kdy pacient podstoupil artroskopickou synovektomii, ale původní bolesti ani měsíce po operaci neustoupily a intraartikulárně nebyla zjištěna žádná další patologie kromě odstraněné synovity. Z důvodu přetrvávajících bolestí pacient značně snížil svoji pohybovou aktivitu a objevily se depresivní příznaky. Z tohoto důvodu byly současné bolesti diagnostikovány jako následek centrální senzitivace z důvodu dlouhodobě přítomné synovity, CS tedy přetrvávala i po odstranění primárního problému.

Pacient podstoupil multimodální terapii skládající se z farmakoterapie zaměřené na léčbu neuropatické bolesti a depresivních příznaků, dále mu byla indikována aerobní pohybová aktivita (cyklistika, 3x týdně po 15 minutách) a kognitivní terapie. Po roce této terapeutické intervence došlo ke zlepšení fyzické kondice pacienta a navýšení intenzity pohybové aktivity v podobě anaerobního intervalového tréninku. Po roce a půl byla ukončena kognitivní terapie a snížená dávka farmak, pacient pokračoval v navyšování pohybové aktivity a po 2 letech došlo ke snížení intenzity bolestí.

Tato kazuistika postrádá objektivně měřitelné hodnoty, pacient udával pouze intenzitu bolestí na VAS, která se podařila snížit. Postupné zvyšování fyzické aktivity může podle autorů hrát významnou roli v léčbě bolestí způsobených CS.

5.3.2 *Sault et al. (2016)*

„Regional effects of orthopedic manual physical therapy in the successful management of chronic jaw pain.“

Typ studie: případová studie – kazuistika

Terapeutický postup: mobilizační techniky dle Mulligana

Diagnóza: CSS (temporomandibulární dysfunkce se sekundární hyperalgezií)

Cílem této případové studie bylo zhodnotit efekt manuální terapie u pacientky s chronickými bolestmi v oblasti temporomandibulárního kloubu a projevy centrální senzitivace v podobě nevysvětlitelného pocitu brnění a ztuhlosti obou zápěstí.

Pacientka (žena, 23 let) trpěla 10 let bolestmi v oblasti čelisti a tinnitem. Obtíže začaly přibližně rok po zákroku expanze maxily z důvodu korekce předkusu. Posledních 5 let se navíc přidaly obtíže v podobě bolestí a ztuhlosti krční páteře. Pacientce bylo doporučeno chirurgické řešení v podobě osteotomie, a při pátrání po jiné možnosti vyhledala fyzioterapeuta, předchozí rehabilitaci neabsolvovala žádnou.

Terapie byla tvořena 6 jednotkami skládajícími se z mobilizačních technik v oblasti čelisti a krční páteře dle Mulligana, zároveň byla pacientka instruována o automobilizačních cvičeních. Terapeutická intervence byla vyhodnocena jako úspěšná jak z lokálního hlediska odstranění bolestí čelistních kloubů a zvýšení rozsahu pohybu otevření úst, tak i v redukci sekundární hyperalgezie, kdy se obtíže v oblasti zápěstí znovu neobjevily od začátku terapeutické intervence.

Výsledky této kazuistiky naznačují, že i lokální manuální techniky mají vliv na centrální složku bolesti v podobě posílení descendentních inhibičních mechanismů bolesti. Manuální terapie by tak měla být nedílnou součástí léčby temporomandibulárních dysfunkcí, ale výsledky z jedné případové studie samozřejmě nelze aplikovat plošně na celou komplexní problematiku temporomandibulárního kloubu.

5.3.3 *Castaldo et al. (2017)*

„Do Subjects with Whiplash-Associated Disorders Respond Differently in the Short-Term to Manual Therapy and Exercise than Those with Mechanical Neck Pain?“

Typ studie: jednoduše zaslepená observační studie

Terapeutický postup: manuální terapie (presura triggerpointů, mobilizační techniky) + pohybová léčba

Diagnóza: CSS (whiplash syndrom)

Cílem této studie bylo porovnat krátkodobý terapeutický efekt manuální terapie a cíleného aktivního cvičení u pacientů s převážně mechanickým původem bolestí krční páteře a u pacientů s whiplash syndromem, u kterého je předpokládán významný podíl CS. Autoři předpokládali, že krátkodobý efekt zvolené terapie bude vyšší u mechanických bolestí krční páteře.

Výzkumu se zúčastnilo 22 pacientů s whiplash syndromem a 28 pacientů s mechanickou bolestí krční páteře. Obě skupiny podstoupily celkem 6 terapeutických jednotek. Manuální terapie zahrnovala presuru triggerpointů a mobilizační a trakční techniky páteře. Aktivní cvičení se skládalo z posilování hlubokých flexorů krční páteře v podobě retrakce krční páteře vleže na zádech a vsedě, 4 až 5x denně po 10 opakováních. Před a po terapeutické intervenci byla zjišťována intenzita bolestí, míra disability, rozsah bolestí, rozsahy pohybu krční páteře a prahy tlakové bolesti. Vstupně měli pacienti s whiplash syndromem nižší práh tlakové bolesti i v nebolestivých oblastech, vyšší disabilitu a větší rozsah bolesti než pacienti s mechanickou bolestí.

Zvolená terapie vykazala podobnou míru zlepšení u obou skupin zejména ve zvýšení rozsahu pohybu krční páteře. Práh tlakové bolesti zůstal i po terapeutické intervenci stejný u obou skupin. I když u skupiny pacientů s mechanickými bolestmi byl efekt terapie o něco vyšší, rozdíly nebyly signifikantní, a hypotéza tedy nebyla potvrzena.

Nutnost biopsychosociálního přístupu u diagnózy whiplash syndromu nebyla tímto výzkumem potvrzena, nicméně tato studie je limitována chybějící kontrolní skupinou pro zhodnocení samotného efektu zvolené terapie. Zároveň u pacientů nebyla vyšetřovaná hyperalgie ani psychologické aspekty. Pro klinickou praxi je důležitý závěr, že pacienti s whiplash syndromem mohou v krátkodobém hledisku profitovat i z léčby, která není zaměřená přímo na CS složku bolesti.

5.3.4 Louw et al. (2017)

„The effect of manual therapy and neuroplasticity education on chronic low back pain: a randomized clinical trial.“

Typ studie: randomizovaná studie

Terapeutický postup: edukace o neurofyzilogii bolesti + mobilizační techniky dle Maitlanda

Diagnóza: CSS (chronické bolesti dolní části zad)

Cílem této randomizované studie bylo zjistit, zda může být výsledek manuální terapie u pacientů s chronickými bolestmi dolní části zad ovlivněn způsobem, jakým je pacient edukován o příčině svých bolestí.

Tohoto výzkumu se zúčastnilo celkem 62 pacientů, kteří byli náhodně rozděleni do dvou skupin. První skupina byla o původu svých bolestí a efektu následné manuální terapie edukována podle tradičního biomechanického modelu, druhá skupina byla seznámena s novějším neurovědeckým (neuroplastickým) přístupem ve vysvětlení bolesti. U všech pacientů byla následně provedena posteriorně-anteriorní mobilizace bederních obratlů vleže na břicho dle Maitlanda po dobu 10 minut. V následném vyšetření byl zjištěn signifikantní rozdíl ve vyšetření rozsahu podle Laseguovy zkoušky, inklinometrem byl po terapeutické intervenci naměřen vyšší rozsah elevace extendované DK u skupiny s neuroplastickou edukací než u skupiny s biomechanickou edukací.

Novější neurovědecký model edukace bolesti se tak zdá být výhodnější pro praxi než starší biomedicínský, a má prokázaný měřitelný vliv na efekt manuální mobilizační terapie. Tato konkrétní studie nehodnotila míru přítomnosti CS u jednotlivých pacientů, a nepřináší tak konkrétní údaje, zda je edukace o neurofyzilogii bolesti efektivnější u pacientů s vyšším podílem CS. Pro terapeutickou praxi je ale důležité objektivní zjištění většího efektu terapie u neurofyzilogické edukace o bolesti, kterou je tak vhodné zařadit do praxe u obvyklé diagnózy bolestí dolní části zad, která spadá i do CSS.

5.3.5 *Anderson a Meyster (2018)*

„Treatment of a Patient With Central Pain Sensitization Using Graded Motor Imagery Principles: A Case Report.“

Typ studie: případová studie – kazuistika

Terapeutický postup: stupňovaná představa pohybu, edukace o neurofyziologii bolesti

Diagnóza: CSS (chronické bolesti muskuloskeletálního aparátu)

Cílem této studie bylo aplikovat principy terapeutického konceptu stupňované představy pohybu u pacientky s rozšířenými chronickými bolestmi muskuloskeletálního aparátu na všech končetinách i celé páteři.

Pacientka (žena, 46 let) trpěla bolestmi pohybového aparátu v důsledku opakovaných autonehod. Obtíže trvaly v době studie už 5 let a byly charakterizovány kromě bolesti také pocity slabosti, brnění a otupění. Doprovodné symptomy byly také pocit nemotornosti, ztuhlost krční páteře, občasné pády a narušení spánku. Bolest způsoboval i dotyk oblečení, což je příznak alodynies. Předchozí terapeutické intervence v podobě masáží, akupunktury a chiropraktických manipulací nebyly pacientkou tolerovány pro nadměrnou bolestivost. U pacientky byla vyšetřena síla stisku rukou, rozsahy pohybu krční páteře, hluboké a povrchové cití, intenzita bolesti a funkční disabilita. Pacientka podstoupila terapeutickou intervenci v podobě 5 terapeutických jednotek v průběhu 6 týdnů na chiropraktické klinice. Proběhla edukace o neurofyziologii bolesti a edukace o cvičení v představě pro nácvik laterální diskriminace pomocí aplikace v telefonu, podle které pacientka cvičila 5x denně. Následoval trénink zrcadlové představy sledováním videí zobrazujících cvičení na uvolnění krční páteře, který pozvolna přešel v aktivní cvičení.

U této studie chybí objektivní měření jak rozsahu pohybu krční páteře, tak vyšetření míry CS. Přesto bylo zaznamenáno zlepšení ve všech vyšetřovaných parametrech, které autoři přisuzují kombinaci edukace o neurofyziologii bolesti společně s aktivací zrcadlových motoneuronů a zlepšení korového vnímání končetin.

5.3.6 *Malfliet et al. (2018)*

„Patients With Chronic Spinal Pain Benefit From Pain Neuroscience Education Regardless the Self-Reported Signs of Central Sensitization: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Multicenter Trial.“

Typ studie: randomizovaná kontrolovaná studie

Terapeutický postup: edukace o neurofyziologii bolesti

Diagnóza: CSS (chronické bolesti zad)

Cílem sekundární analýzy této randomizované kontrolované studie bylo zjistit, zda množství přítomných symptomů centrální senzitivace ovlivní výsledky aplikace terapeutické edukace o neurofyziologii bolesti u pacientů s chronickými bolestmi páteře.

Analýza byla provedena z trojitě zaslepené studie, které se zúčastnilo 120 pacientů s nespecifickými bolestmi v oblasti páteře. Míra CS byla u pacientů hodnocena pomocí dotazníku CSI, podle celkového skóre a hraniční hodnoty 40 bodů byli pacienti v obou skupinách (experimentální a kontrolní) rozděleni na podskupiny s vysokým CSI a s nízkým CSI. Všichni účastníci studie podstoupili 3 edukační sezení během 2 týdnů, experimentální skupina byla edukována podle neurofyziologického modelu, kontrolní skupina podle biomedicínského modelu.

Edukace o neurofyziologii bolesti se ukázala jako efektivnější v porovnání s biomedicínskou edukací bez ohledu na skóre CSI. Jediným rozdílem mezi skupinami s nízkým a vysokým CSI skóre je, že edukace o neurofyziologii bolesti dokáže u skupiny s vysokým skóre navíc dobře ovlivnit prvky katastrofizace bolesti. Pro klinickou praxi je důležitý závěr, že tento edukační model by měl být používán u všech nespecifických bolestí páteře bez ohledu na míru zapojení CS, kterou tak pro aplikaci tohoto postupu není nutné vyšetřovat.

5.3.7 *Franco et al. (2020)*

„Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociplastic pain: A systematic review with meta-analysis.“

Typ studie: systematický přehled s meta-analýzou

Terapeutický postup: pohybová léčba

Diagnóza: CSS (fibromyalgie + chronický whiplash syndrom)

Kolektiv autorů této studie si stanovil cíl vytvořit systematický přehled indikace a efektu aktivní pohybové terapie u syndromu centrální senzitivace.

Jako zástupce CSS byly zvoleny diagnózy fibromyalgie a chronický whiplash syndrom, pro porovnání jako diagnózu bez nociplastické bolesti autoři zvolili chronické idiopatické bolesti krční páteře. Do přehledu bylo zahrnuto celkem 50 randomizovaných kontrolovaných studií. U fibromyalgie dosahovaly podobných výsledků aerobní i posilovací trénink, oba tyto typy pohybové terapie se jevíly efektivnější než samostatný strečink. Vhodnou frekvencí aktivního cvičení je pro pacienty s fibromyalgií 2 až 3x týdně, a to 50 až 60 minutách po dobu alespoň 13 týdnů. Pacienti s whiplash syndromem vykazovali podobný efekt cvičení zaměřených na uvědomění vlastního těla a kombinovaných cvičení, a to po dobu 90 minut, 2x týdně s celkovou dobou trvání 10 až 16 týdnů. Přidání cvičení na nestabilních plochách do těchto posilovacích programů nemělo u pacientů s whiplash syndromem žádný vliv na efekt terapie. Nakonec u chronických idiopatických bolestí krční páteře se jako podobně efektivní jeví nespécifické globální posilování svalů a cvičení zaměřené na kontrolu pohybu, ideální dobou na cvičení je u této skupiny 30 až 60 minut, a to 2 až 3x týdně po dobu 7 až 12 týdnů.

Autoři došli k závěru, že celkově se pro CSS jeví globální nespécifické cvičení jako efektivnější, zatímco u bolestí krční páteře bez podílu CS jsou vhodnější specificky zaměřená lokalizovaná cvičení. Pro klinickou praxi je tak doporučované u diagnóz s významným podílem nociplastické bolesti volit terapii v kombinaci aerobních cvičení, nespécifického posilování všech svalových skupin a cvičení zaměřené na uvědoměly pohyb.

5.3.8 *Arribas-Romano et al. (2020)*

„Efficacy of Physical Therapy on Nociceptive Pain Processing Alterations in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis.“

Typ studie: systematický přehled s meta-analýzou

Terapeutický postup: manuální techniky + pohybová léčba + edukace o neurofyziologii bolesti

Diagnóza: CSS (chronické bolesti muskuloskeletálního aparátu)

Cílem kolektivu autorů bylo vytvořit systematický přehled vlivu fyzioterapie na míru časové sumace bolesti a podmíněné modulace bolesti u pacientů s chronickou muskuloskeletální bolestí.

Do kvalitativního přehledu bylo zahrnuto 18 studií a do kvantitativního přehledu (meta-analýzy) bylo možné zahrnout 16 z nich. U snížení míry časové sumace se projevily jako efektivní manuální techniky. Efekt aktivního cvičení na časovou sumaci obvykle nebyl signifikantní, stejně tak jako efekt edukace o bolesti v kombinaci s mobilizačními technikami. Manuální techniky byly úspěšné také u zvýšení podmiňované modulace bolesti stejně jako kombinované multimodální terapeutické programy.

Fyzioterapeutické postupy prokázaly mírný pozitivní vliv na ovlivnění vybraných aspektů CS, tedy že je možné fyzioterapeutickými metodami ovlivnit mechanismy inhibice bolesti a snížit neuronální excitabilitu. Z přehledu a meta-analýzy studií autoři došli k závěru, že nejefektivnější k redukci symptomů centrální senzitivace u chronických muskuloskeletálních bolestí je kombinace manuálních technik a aktivního posilovacího cvičení.

5.3.9 *Mohamadi et al. (2020)*

„Can the Positional Release Technique Affect Central Sensitization in Patients With Chronic Tension-Type Headache? A Randomized Clinical Trial.“

Typ studie: randomizovaná kontrolovaná studie

Terapeutický postup: positional release technique (terapie polohovým uvolněním)

Diagnóza: CSS (chronické tenzní bolesti hlavy)

Cílem tohoto výzkumu bylo zjistit, zda technika zvaná positional release technique dokáže ovlivnit složku centrální senzitivace bolesti u pacientů chronickými tenzními bolestmi hlavy.

Studie se zúčastnilo celkem 24 pacientů s diagnózou tenzních bolestí hlavy trvajících déle než 3 měsíce, kteří měli v oblasti krčních svalů přítomno 3 až 6 triggerpointů. U všech pacientů byl vyšetřen metabolický profil mozku pomocí MRI, intenzita a frekvence bolestí a práh tlakové bolesti lokální i vzdálený. 13 pacientů v experimentální skupině následně podstoupilo terapeutickou intervenci technikou polohového uvolnění skládající se z 10 terapeutických jednotek pravidelně rozložených do 5 týdnů, což je dle autorů dostatečná doba pro pozorování neuroplastických změn. Technika byla zaměřena na uvolnění triggerpointů v m. trapezius, m. sternocleidomastoideus, m. obliquus capitis superior, m. rectus capitis anterior a posterior, m. interspinalis a mm. multifidi. Kontrolní skupina složená z 11 pacientů nepodstoupila během výzkumu žádnou terapii a obě skupiny měly povoleno na bolesti užívat pouze ibuprofen.

U experimentální skupiny bylo po terapeutické intervenci zjištěno snížení frekvence a intenzity bolestí a zvýšení prahu tlakové bolesti lokálně i distálně. Z metabolického profilu mozku vykazovala kontrolní skupina vyšší koncentraci kreatinu, glutamátu a glutaminu v thalamické oblasti. Nicméně u experimentální skupiny nedošlo k očekávaným změnám koncentrace pozorovaných metabolitů, z tohoto důvodu autoři došli k závěru, že technika polohového uvolnění zmírňuje klinické příznaky, ale nemá signifikantní vliv na CNS.

5.3.10 Mehesz et al. (2021)

„Exposure to an Immersive Virtual Reality Environment can Modulate Perceptual Correlates of Endogenous Analgesia and Central Sensitization in Healthy Volunteers.“

Typ studie: kohortová observační studie

Terapeutický postup: virtuální realita

Diagnóza: zdraví probandi s experimentálně navozenou sekundární hyperalgezií

Cílem této studie bylo zjistit, zda nová terapeutická metoda virtuální reality, kterou lze využít v léčbě bolesti, dokáže ovlivnit podmíněnou modulaci bolesti u experimentálně vyvolané centrální senzitivace v podobě sekundární hyperalgezie.

Výzkumu se zúčastnilo 38 zdravých probandů. U všech byl měřen práh termické bolesti na teplo, vyšetřována míra podmíněné modulace bolesti pomocí cold pressor testu a dále stanovena míra senzitivity na mechanickou bolest. Práhy bolesti a podmíněná modulace bolesti byly vyšetřovány těsně před a těsně po vystavení obrazu virtuální reality z arktického prostředí, a to jak v plném 360° zobrazení, tak i ve falešné verzi s promítáním stejného obrazu ve 2D zobrazení na obrazovce. Sekundární hyperalgezie byla u samostatné kohorty 20 probandů navozena vysokofrekvenční elektrickou stimulací na volární straně předloktí, a dále podstoupili stejná vyšetření a obrazovou stimulaci.

Práh termické bolesti zůstal i po vystavení VR stimulaci nezměněn, nicméně efektivita podmíněné modulace bolesti se zvýšila po VR stimulaci, a naopak se snížila po vystavení 2D obrazu. Kohorta pacientů s experimentálně navozenou sekundární hyperalgezií vykazovala dle očekávání snížený práh mechanické bolesti, tuto zvýšenou citlivost se ale dařilo působením VR opět utlumit. Tyto výsledky nabízejí pro klinickou praxi novou strategii, která by mohla působit v tlumení bolestí s původem v centrální senzitivaci.

5.3.11 *LeBeau, Shaffer a Earnshaw (2021)*

„High-dose cervical mobilization to improve central sensitization for a patient with post-fusion neck pain.“

Typ studie: případová studie – kazuistika

Terapeutický postup: mobilizační techniky dle Maitlanda

Diagnóza: mimo CSS (bolesti krční páteře po operaci)

Cílem této případové studie bylo zhodnotit efekt vysokoenergetických mobilizací v oblasti krční páteře u pacienta s exacerbací bolestí po operačním výkonu stabilizace obratlů C5/C6 a zároveň s přítomnými indikátory centrální senzitivace.

Pacient (muž, 63 let) trpěl bolestmi krční páteře 2 roky s náhlým akutním zhoršením, předtím absolvoval jak rehabilitace, tak operační řešení. Vliv centrální senzitivace na aktuální obtíže naznačovala přítomnost sekundární hyperalgie a alodynie a zároveň psychologický faktor strachu z pohybové aktivity, který vznikl po operaci v obavách z poškození operovaných obratlů. Bolest byla lokalizována v oblasti krku, hlavy a levého ramene a způsobovala pacientovi značnou disabilitu. U pacienta bylo zjištěno omezení rozsahu pohybu krční páteře (nejvíce rotace a extenze), oslabení flexe krku a blokády krčních obratlů C4 a C7 dle Maitlanda. I velmi šetrné mobilizace těchto obratlů vyvolávaly obvyklý intenzivní charakter bolesti. Pacient podstoupil celkem 12 terapeutických jednotek, zpočátku byla terapie zaměřena především na intenzivní mobilizace obratlů C4 a C7, postupně byly zařazovány mobilizace hrudníku, posilování hlubokých flexorů krku a zvyšována intenzita mobilizací.

U pacienta se podařilo mechanickou mobilizací krčních obratlů nejprve snížit intenzitu bolestí a zvýšit rozsah pohybu tak, aby mohla být zařazena i aktivní cvičení. Tato kombinovaná terapie ve výsledku přinesla efekt v podobě výrazného zvýšení rozsahu pohybu krční páteře, odstranění příznaků CS a zvýšení svalové síly flexorů krku. Mobilizační techniky tak mohou mít potenciál v ovlivnění projevů CS, nicméně v této studii nebyly jednotlivé terapeutické postupy hodnoceny odděleně, a nelze tedy stanovit jednoznačný závěr, která z metod ovlivnila který z klinických nálezů. Tato studie tak spíše podporuje myšlenku nutnosti multimodální terapie u pacientů s CS.

5.3.12 Pack, Gilliland a Mecham (2022)

„The treatment of central sensitization in an adolescent using pain neuroscience education and graded exposure to activity: A case report.“

Typ studie: případová studie – kazuistika

Terapeutický postup: edukace o neurofyziologii bolesti + pohybová léčba

Diagnóza: CSS (chronické bolesti muskuloskeletálního aparátu)

Cílem této případové studie bylo zjistit, zda doporučovaná kombinace dvou terapeutických přístupů (edukace o neurofyziologii bolesti společně s postupným dávkováním pohybové léčby) bude úspěšná v léčbě chronických bolestí kloubů u pacientky, které byl diagnostikován CSS.

Pacientka (žena, 13 let, aktivně sportující) trpěla více než rok chronickými bolestmi kolenních kloubů, hlezenních kloubů a zápěstí. Před touto studií absolvovala dvě neúspěšné série fyzioterapie, které se zaměřovaly na biomechanickou muskuloskeletální podstatu bolestí. Součástí anamnézy byly jako varovné příznaky CS zjištěny depresivní a úzkostné příznaky, narušení spánku, fibromyalgie v rodinné anamnéze a ze sociálních faktorů nadměrně protektivní přístup matky, když se jednalo o bolest pacientky. Pro zjištění efektu léčby bylo použito dotazníkové šetření před i po terapeutické intervenci zaměřené na hodnocení různých symptomů spojených s bolestí, managementu bolesti, intenzity bolesti, trvání bolesti a funkční aspekty spojené s bolestí.

Terapeutická intervence trvala 4 týdny s frekvencí návštěv fyzioterapeuta 2x týdně. Edukace o neurofyziologii bolesti byla upravena a zkrácena přiměřeně k věku pacientky. Postupná fyzická zátěž se skládala ze cvičení pod vedením fyzioterapeuta, zadaných cvičení na doma a vlastní sportovní aktivity, kterou pacientka dříve prováděla, ale nyní se jí ze strachu z bolesti vyhýbala. Výsledkem bylo snížení intenzity bolesti, snížení průměrné denní doby trvání nesnesitelné bolesti a zvýšení schopnosti provádět sportovní aktivity. Tato kombinovaná terapie se tak nabízí jako potenciálně vhodná v obdobných případech CSS, kdy klasický biomedicínský přístup selhává, a naopak biopsychosociální přístup se ukazuje jako efektivnější. Autoři ale zdůrazňují, že nedostatek odborníků vzdělaných v této léčebné strategii limituje další výzkum i využití v praxi.

5.3.13 *Asquini et al. (2022)*

„Predictors of pain reduction following a program of manual therapies for patients with temporomandibular disorders: A prospective observational study.“

Typ studie: prospektivní observační kohortová studie

Terapeutický postup: techniky měkkých tkání

Diagnóza: CSS (dysfunkce temporomandibulárního kloubu)

Cílem této studie bylo určit faktory, které mohou ovlivnit míru efektivity manuální terapie na snížení bolesti u temporomandibulárních dysfunkcí. Autoři chtěli zjistit, jaké výsledky z klinického vyšetření mohou predikovat efekt terapie, což by mohlo pomoci v lepším zacílení technik při tvorbě terapeutického plánu.

Studie se zúčastnilo 90 pacientů s diagnózou temporomandibulární dysfunkce, kteří podstoupili celkem 4 terapeutické jednotky s frekvencí 1x týdně. Manuální terapie se skládala pouze z lokálního ošetření temporomandibulárního kloubu a žvýkacích svalů. Jako možné predikující faktory byly pozorovány následující: věk, pohlaví, úroveň vzdělání, psychosociální faktory spojené s bolestí a copingové strategie, očekávání od terapie, kvalita spánku, intenzita a charakter bolesti, rozsah pohybu čelisti, palpační citlivost čelisti a podíl centrální senzitivace. Jako dobrý výsledek terapie byl stanoven takový, pokud se intenzita obtíží snížila alespoň o 30 %.

Bylo zjištěno, že přínos manuální terapie je nejvyšší u těch pacientů, kteří měli intenzitu bolesti vyšší než 2/10, kratší dobu trvání bolesti, pozitivní očekávání výsledků terapie a nízké skóre z dotazníku CSI. Tyto výsledky naznačují, že přítomnost centrální senzitivace může přinést nižší efekt lokálně aplikované manuální terapie v porovnání s pacienty bez CS. Na základě výsledků této studie autoři vytvořili screeningový nástroj v podobě nomogramu pro pravděpodobnost úspěšné manuální terapie u dysfunkcí temporomandibulárního kloubu.

5.4 Shrnutí výsledků vzhledem k výzkumným otázkám

Pro tuto práci byly stanoveny dvě výzkumné otázky. Studie byly vyhledávány pro obě otázky současně a až ve finální fázi výběru přiděleny tematicky ke každé otázce. K otázce týkající se diagnostických metod bylo zpracováno 21 studií, k otázce ohledně terapeutických postupů bylo zpracováno 13 studií. Každá studie byla podrobně popsána v předchozích kapitolách.

5.4.1 Odpověď na výzkumnou otázku: Jaké existují klinické nástroje pro vyšetření centrální senzitivace a které z nich jsou pro fyzioterapeutickou praxi nejvhodnější?

Pro vyšetření přítomnosti fenoménu centrální senzitivace existuje řada různých postupů od sebehodnotících dotazníků přes semiobjektivní psycho-fyzikální testy až po objektivní zobrazovací metody mozku. Seřazeny podle četnosti výskytu od nejčastějšího po nejméně častý byly ve studiích zaznamenány tyto diagnostické nástroje:

<i>diagnostický nástroj</i>	<i>výskyt (n)</i>
Dotazník Central Sensitisation Inventory (CSI)	13
Protokol Quantitative Sensory Testing (QST)	7
Evokované potenciály	3
Diagram zakreslení rozsahu bolesti	2
Magnetická rezonance	1
Vyšetření tender pointů	1
Sledování varovných parametrů klinického vyšetření	1
Ostatní (vyšetření reflexů a krve)	1

Tabulka č. 1: Seznam diagnostických metod a jejich výskyt v literatuře

Z důvodu heterogenity studií a komplexní problematiky CS nelze jednoznačně určit, která metoda je pro využití v praxi nejvhodnější. Pro jejich využití hraje významnou roli nejen vlastní diagnostická kvalita daného nástroje, ale také odborná, technická, finanční a časová náročnost.

5.4.2 Odpověď na výzkumnou otázku: Jaké jsou možné terapeutické postupy ovlivňující centrální složku bolesti u bolestivých stavů s jejím významným podílem a které z nich jsou ve fyzioterapeutické praxi nejpoužívanější?

Terapeutických postupů zaměřených na centrální složku bolesti bylo v praxi vyzkoušeno mnoho různých. Studií zaměřených na terapii konkrétně centrální složky bolesti, a nikoliv jen na celkovou léčbu onemocnění CSS, existuje poměrně málo, výsledky z hlediska četnosti používání tedy nemají velký statistický význam. Velká část studií zahrnovala kombinaci dvou a více postupů. Seřazeny od nejčastěji používané techniky se ve studiích vyskytly následující:

<i>terapeutický postup</i>		<i>výskyt (n)</i>
Manuální terapie celkem		7
Manuální terapie	Mobilizace dle Maitlanda	2
	Mobilizace dle Mulligana	1
	Mobilizační techniky nespecifikované	1
	Presura triggerpointů	1
	Technika polohového uvolnění	1
	Techniky měkkých tkání nespecifikované	1
Pohybová léčba		5
Edukace o neurofyziologii bolesti		5
Technika stupňovaného pohybu v představě		1
Virtuální realita		1

Tabulka č. 2: Seznam terapeutických postupů a jejich výskyt v literatuře

Obecně v praxi dominuje využití kombinace různých terapeutických postupů, kde každý z nich cílí na jiné aspekty CS a pomocí různých mechanismů. Vedle tradičních terapeutických postupů v podobě manuálních technik a pohybové léčby vyniká edukace o neurofyziologii bolesti.

6 Diskuze

Cílem této diplomové práce bylo vyhledat, utřídit a shrnout poznatky o centrální senzitivaci v kontextu fyzioterapeutické praxe z hlediska diagnostických nástrojů a možných terapeutických postupů. Metodou literární rešerše bylo vyhledáno celkem 34 studií odpovídajících stanoveným kritériím, z toho se 21 týkalo diagnostických metod a 13 se jich věnovalo terapeutickým postupům. V následující kapitole jsou shrnuty důležité poznatky k výzkumným otázkám i jednotlivým studiím, které slouží k ucelení výsledků v rámci komplexní problematiky CS a zároveň k vyjádření limitů práce.

6.1 Diskuze k otázce č. 1: Jaké existují klinické nástroje pro vyšetření centrální senzitivace a které z nich jsou pro fyzioterapeutickou praxi nejvhodnější?

Ke stanovení jednoznačné odpovědi na otázku, které diagnostické metody jsou pro praxi fyzioterapeuta nejvhodnější, nebylo nalezeno dostatek studií, a získané studie nevykazovaly dostatečnou homogenitu. Tento výsledek není vzhledem k šíři a obtížnosti uchopení problematiky centrální senzitivace zcela překvapivý. Přesto lze ze zpracované literatury vyvodit některé zajímavé poznatky pro klinickou praxi.

Pro klinické využití různých vyšetřovacích metod hraje významnou roli nejen vlastní diagnostická kvalita daného nástroje, ale také odborná, technická, finanční a časová náročnost. Z tohoto důvodu je z analyzované literatury nejčastěji používanou metodou dotazník CSI, který i přes své limity ryze subjektivní povahy je ve všech zmíněných aspektech poměrně nenáročný. Zároveň je jedinou metodou vyvinutou přímo pro vyšetření přítomnosti a míry CS. Jeho diagnostická kvalita se různí dle autorů, což má příčinu pravděpodobně v nesourodých experimentálních skupinách napříč studiemi, zároveň každý autor uvádí jinou hraniční bodovou hodnotu. Na jedné straně pozitivního hodnocení CSI je studie Neblett et al. (2013), kde autoři CSI vyhodnocují jako nástroj s dobrou validitou a reliabilitou s doporučením pro klinickou praxi, nebo studie Zafareo et al. (2021), která zjistila signifikantní korelaci výsledků QST a CSI. Na druhé straně ve studiích Proença et al. (2021) a Coronado a George (2018) nebyla mezi hodnotami CSI s vyšetřením QST zjištěna žádná významná korelace, a studie Bezerra et al. (2021) dokonce označuje CSI za zcela nepoužitelný nástroj v hodnocení míry podmíněné modulace bolesti. I přes značně nesourodé výsledky ale nelze CSI považovat za nekvalitní diagnostický nástroj, jeho limity jsou dány především složitostí vlastní CS, kde stále

nejdou známy všechny podílející se aspekty a mechanismy. CSI jako sebehodnotící dotazník dokáže dobře zachytit psychologické aspekty, které jsou nedílnou součástí CS.

Vyšší objektivitu pak přináší testování dle protokolu QST, pro CS se nejčastěji používá stanovení prahu tlakové bolesti pomocí tlakového algometru a míry časové sumace pomocí monofilament. Toto vyšetření je stále částečně zatíženo subjektivním hodnocením pacienta a zároveň je náročnější na technické vybavení, čas i odbornost vyšetřujícího, přesto je stále v klinické praxi poměrně dobře využitelné a jedná se o nejčastěji používanou alespoň částečně objektivní metodu pro vyšetření přítomnosti centrální senzitivizace.

Na nejlepším praktickém využití CSI a 2 zmíněných testů z QST (práh tlakové bolesti a míra časové sumace) se shodují i dotazovaní odborníci z delfské studie z roku 2021, která je zahrnuta v přehledu studií. (den Boer et al., 2021). Dotazník CSI bohužel prozatím nemá validovanou českou verzi, protokol QST do češtiny přeložen a validován byl (Šrotová, 2015).

Evokované potenciály představují objektivní metodu, jak měřit přítomnost CS, nicméně v klinické praxi jsou pro vyšší náročnost ve všech aspektech hůře použitelné a největší význam tak prozatím mají v oblasti výzkumu hlubšího pochopení mechanismů centrální senzitivizace. Evokovanými potenciály se zabývaly celkem 3 studie, z toho 2 s podobným kolektivem autorů. Nejzajímavější závěry pro praxi z těchto studií jsou následující: ze studie van den Broeke et al. (2015) byl stanoven významný biomarker posílení komponenty P500 u evokovaných potenciálů na mechanický stimul typu pinprick, ve studii Liang et al. (2016) bylo zjištěno zvýšení vlny N2 u evokovaných potenciálů na elektrickou intraepidermální stimulaci. Žádné další studie zabývající se biomarkery CS z evokovaných potenciálů bohužel nebyly nalezeny.

Jako poměrně efektivní a nenáročná metoda se nabízí sledování určitých výsledků standardních vyšetření, které by mohly naznačovat přítomnost CS. Tomuto postupu se věnovala pouze jedna studie (Lluch et al., 2017), a to konkrétně u osteoartrózy kolenního kloubu, kdy autoři popsali, čeho si všimnout u subjektivních i objektivních nálezů vyšetření. Tato cesta je časově nenáročná a nejsou pro ni potřeba žádné specifické nástroje, problémem je nedostatečná odborná informovanost fyzioterapeutů o CS a absence jasně stanoveného seznamu red flags pro různé diagnózy, u kterých se s CS lze obvykle setkat.

Zajímavou vyšetřovací metodou, která byla v práci nalezena až systematickou rešerší a není tedy zmíněna v teoretických východiscích, je diagram zakreslení rozsahu bolesti. I tato metoda je závislá na subjektivním hodnocení pacienta, při použití moderních technologií v podobě zakreslení např. digitálním perem do tabletu lze ale snadno určit přesnou velikost bolestivé oblasti a procentuálně ji vyjádřit, což umožňuje stanovení objektivních kritérií pro diagnostiku CS. Ve studii Willett et al. (2020) je tato metoda použita společně s dotazníky hodnotící bolest a QST u pacientů s osteoartrózou kyčelního kloubu, u kterých byla mezi všemi vyšetřeními zjištěna pozitivní korelace v podobě větší plochy bolesti související s vyšší mírou primární a sekundární hyperalgie a vyšším skóre z psychosociálních dotazníků. Systematický přehled Kim et al. (2022) zaznamenal využití zakreslení rozsahu bolesti u 2 studií zkoumajících CS po implantaci TEP kolenního kloubu.

Projevy CS měřitelnými pomocí MRI se zabýval pouze systematický přehled Caigne et al. (2014). Autoři se zaměřili na shrnutí studií, které zkoumaly strukturální a funkční změny mozku u pacientů s fibromyalgií. Z přehledu vyplývá, že změny na mozku podmíněné CS u této diagnózy lze pozorovat jak strukturálně v podobě tendence ke snížení objemu šedé mozkové hmoty ve specifických oblastech, tak i funkčně z hlediska zvýšené aktivity. Tyto závěry slouží především pro hlubší pochopení mechanismů CS u fibromyalgie a nelze z nich stanovit diagnostická kritéria pro praxi. MRI patří mezi časově i finančně nákladné metody vyžadující vysokou odbornost, a nelze tedy očekávat, že by právě MRI našlo uplatnění v klinické diagnostice CS, své nezastupitelné místo má ale jistě ve výzkumu jako objektivní metoda. MRI jako vyšetřovací metodu metabolického profilu mozku využila studie Mohamadi et al. (2020), kde pozorováním změn koncentrací určitých metabolitů chtěli autoři ověřit efektivitu daného terapeutického postupu v cílení na CS.

Pro fyzioterapeutickou praxi je odborně nejbližší, snadnou a rychlou metodou vyšetření tender pointů. Tuto metodu využila jedna studie – Jensen et al. (2020), kde autoři vyšetřovali množství přítomných tender pointů u chronických bolestí dolní části zad. Vyšší počet aktivních tenderpointů vykazovali pacienti, u kterých lze CS předpokládat i na základě jiných faktorů – původ bolesti je idiopatický, bolesti trvají delší dobu a klinický nález degenerativních změn je disproporční vůči povaze bolesti. Tato metoda může v klinické praxi pomoci rychle ověřit přítomnost CS u bolestí zad. Další studie využívající tender pointy k vyšetření CS nebyla nalezena.

6.2 Diskuze k otázce č. 2: Jaké jsou možné terapeutické postupy ovlivňující centrální složku bolesti u bolestivých stavů s jejím významným podílem a které z nich jsou ve fyzioterapeutické praxi nejpoužívanější?

Ze 13 vyhledaných studií je stanovení jednoznačného závěru o nejpoužívanější terapeutické metodě poněkud předčasné, přesto lze i z tohoto množství pozorovat určitý trend, který poměrně dobře reflektuje obvyklé složení fyzioterapeutických metod v rámci terapie bolestivých stavů obecně. Velká část analyzovaných studií, konkrétně 6, zahrnovala kombinaci dvou nebo více postupů. Nejčastější využití manuálních technik v 7 studiích následováno pohybovou léčbou v 5 studiích je v rámci fyzioterapie poměrně očekávatelným výsledkem, zajímavý je ale trend výzkumu efektivity edukace o neurofyzilogii bolesti, která se rovněž vyskytla v 5 studiích.

Manuální terapie v podobě mobilizačních technik a technik měkkých tkání představuje "bottom-up" cílení na tlumení nociceptivní složky centrální senzitivace. (Harte, Harris a Clauw, 2018), zároveň ji lze označit za "hands-on" přístup (Louw, Nijs a Puentedura, 2017). Přestože tyto techniky nejsou zaměřené přímo na CNS, v terapii bolestivých stavů s CS mají hned několik významných rolí. První z nich je tlumení nocicepce na periférii, která dokáže přinést okamžitou úlevu na rozdíl od technik cílených na CNS z důvodu delšího trvání procesu neuroplasticity. Jak efekt krátkodobé úlevy od bolesti, tak vlastní manuální kontakt pomáhají budovat vztah terapeut-pacient, zvyšují důvěru pacienta a mají tak nenahraditelný význam v psychosociálních aspektech CS.

Mobilizačním technikám (dle Maitlanda, dle Mulligana i blíže nespecifikovaným) se věnovaly celkem 4 studie, samostatný efekt pouze mobilizací hodnotila jedna z nich. Sault et al. (2016) prokázali, že mobilizace a automobilizace dle Mulligana dokáží tlumit sekundární hyperalgezi jako projev CS u temporomandibulární dysfunkce. U kombinovaných terapií nebyl efekt samotné mobilizace zkoumán izolovaně. Dle studie Castaldo et al. (2017), kde autoři využili kombinaci manuálních technik a pohybové léčby u pacientů s bolestmi krční páteře s CS i bez CS je možné dosáhnout krátkodobého efektu u bolestí s CS i terapií, která na CS není konkrétně cílena. Zajímavé je zjištění studie Louw et al. (2017), že efekt mobilizací dle Maitlanda u bolestí dolní části zad je zvýšen edukací o neurofyzilogii bolesti v porovnání s biomedicínskou edukací, což podporuje myšlenku nutnosti multimodální léčby. V případové studii LeBeau, Shaffer a Earnshaw

(2021) byly mobilizační techniky dle Maitlanda zařazeny v první fázi terapie bolesti po stabilizaci krční páteře pro periferní analgetický efekt, který umožnil postupné zařazení dalších metod, a autoři stanovují závěr, že mobilizační techniky mohou mít významný vliv na ovlivnění projevů CS.

Specifickou metodou je technika polohového uvolnění (positional release technique), které se věnovala studie Mohamadi et al. (2020). U pacientů s tenzními bolestmi hlavy byly uvolňovány triggerpointy v oblasti krční páteře, což přineslo zmínění symptomů, ale na základě objektivního měření metabolického profilu mozku na MRI nebyl prokázán žádný vliv na centrální složku bolesti. Toto zjištění však nijak nerozporuje význam manuálních technik v léčbě CS, pouze naznačuje, že efekt této terapie není přímý na CNS.

Pohybová léčba má v léčbě CS velký význam z hlediska adaptace CNS na zátěž i bolest jí způsobenou. Aktivní cvičení pomáhá stimulovat produkci BDNF (mozkového neurotrofického faktoru), který umožňuje proces neuroplasticity, zároveň je ale zvýšená hladina BDNF jedním z indikátorů přítomnosti CS. Z tohoto důvodu je při indikaci pohybové léčby nutný specifický přístup se stupňovanou zátěží a cvičením bez ohledu na bolest, jelikož zastavení pohybu s prvním pocitem bolesti proces CS ještě více prohlubuje. (Nijs et al., 2015). V případové studii Østerås, Torstensen a Østerås (2010) je pomalu stupňovanou zátěží značně zvýšena fyzická kondice a odolnost vůči bolesti u pacienta s bolestmi kolenních kloubů na podkladě CS. Jelikož se nejedná o CSS diagnózu, autoři zde kromě pro CSS doporučené aerobní aktivity navýšili zátěž až do anaerobní, a to s dobrými klinickými výsledky v tlumení bolesti. Systematický přehled Franco et al. (2020) doporučuje v terapii CS zařazovat celkovou pohybovou aktivitu nespécificky zaměřenou na aerobní cvičení, globální posílení svalů a uvědoměly pohyb.

Nejzajímavější a nejvíce cílenou metodou je edukace o neurofyziologii bolesti. Samotný proces edukace se sice neřadí mezi tradiční fyzioterapeutické postupy, nicméně vysvětlení původu bolesti pacientovi i komunikační schopnosti a strategie terapeuta vůči pacientovi jsou nedílnou součástí léčebného procesu. Postup edukace o neurofyziologii bolesti, pokud je aplikován u vhodných pacientů a adekvátním způsobem, dokáže pozitivním směrem ovlivnit pacientovo vnímání bolesti, očekávání od terapie i samotný terapeutický efekt. Již zmíněná studie Louw et al. (2017) ukazuje vyšší efekt mobilizačních technik, pokud je pacient o vlastních bolestech i efektu léčby poučen podle

neurofyziologických principů. Případová studie Anderson a Meyster (2018) pozitivně hodnotí efekt kombinace edukace s pohybem v představě, vlastní míra CS zde ale vyšetřena nebyla. Ve studii Malfliet et al. (2018) došli autoři k závěru, že edukace o neurofyziologii bolesti má podobný kladný efekt na terapii chronických bolestí zad u pacientů jak s vysokým, tak i s nízkým skóre CSI, a je tedy doporučováno tento způsob edukace zařazovat primárně u různých chronických bolestivých stavů. V případové studii Pack, Gilliland a Mecham (2022) byl prokázán terapeutický efekt kombinace neurofyziologické edukace v kombinaci se stupňovanou pohybovou léčbou.

Jedna ze studií (Mehesz et al., 2021) se věnovala i potenciálnímu využití virtuální reality v terapii CS, a to výzkumem na zdravých probandech s experimentálně navozenou sekundární hyperalgezií. Působením virtuální reality zobrazující chladné arktické prostředí se dařilo sekundární hyperalgezii tlumit, tato metoda by tak mohla mít význam v léčbě bolestí způsobenou CS, zatím ale žádná taková studie na pacientech provedena nebyla. Zajímavé by mohlo být využití virtuální reality v imaginaci pohybu pro redukci algické složky spojené s pohybem, ale i zde v oblasti CS studie zatím chybí.

6.3 Limity práce

Tato diplomová práce vzhledem ke komplexnosti a nedostatečnému prozkoumání tématu centrální senzitivace přináší hned několik limitací, které je zde vhodné pro úplnost a správnou interpretaci výsledků zmínit.

Zásadním limitem je jednoznačně nejednotnost v terminologii. Už samotná centrální reaktivita v úvodu práce byla vyhodnocena jako minimálně využívaný pojem, a centrální senzitivace se jevila jako nejbližší termín, zároveň s konkrétnějším zaměřením na bolest. Ani centrální senzitivace sama o sobě není všeobecně uznávaným termínem, a přestože má jasně danou definici, používaná terminologie se různí dle autorů a samotná širší významu zůstává nejednotná. Různé příbuzné termíny a jejich definice byly shrnuty v kapitole 3.4.2 Pojmy příbuzné s centrální senzitivací, ale ani touto rešerší se pravděpodobně nepodařilo najít všechny formulace, a řada studií tak mohla při rešerši zůstat skryta z důvodu neobjevení všech vhodných klíčových slov.

Dalším z limitů je volba poměrně neobvyklé šíře zájmu práce, kdy je snaha shrnout natolik komplexní problematiku centrální senzitivace v klinické praxi v jedné práci možná až příliš odvážná a nese s sebou možnou nepřehlednost výsledků a nedostatečnou hloubku bádání. Cíl práce byl navržen tak, aby vznikl co možná nejširší přehled o fenoménu centrální senzitivace v praxi fyzioterapeuta, který zejména v české literatuře zásadně chybí, ale je otázkou, zda tato šíře nebyla na úkor kvality práce.

Jako nevhodně zvolené kritérium výběru rešerše se po analýze výsledků jeví datum vydání. Jelikož do roku 2000 převažovaly výzkumy na zvířecích modelech, bylo rozhodnuto prohledat všechny studie od roku 2000 až do současnosti, nicméně nejstarší studie zařazená do analýzy byla z roku 2010. Rozsah pro datum vydání se tedy mohl bez ztráty jediné studie zkrátit o 10 let dopředu, což by zjednodušilo rešeršní proces, nicméně trend publikace studií na toto téma jednoznačně stoupal v posledních letech a mezi lety 2000-2010 jich bylo publikováno minimum, takže vyřazení starších studií pro nerelevanci zabralo jen minimum práce.

Posledním limitem práce je úplné vynechání fyzikální terapie z teoretické i praktické části. Pro úplnost by bylo jistě vhodné zařadit modalitty fyzikální terapie používané v léčbě bolesti a do rešerše zahrnout i zkoumání efektu fyzikální terapie na ovlivnění centrální senzitivace. Důvodem pro rozhodnutí fyzikální terapii nakonec nezahrnovat vůbec se stala snaha o větší homogenitu už tak poměrně nesourodé práce a obavy z příliš povrchního popisu oblasti terapie, která by zasluhovala spíše samostatnou, podrobnou práci. Vzhledem k častému nižšímu prahu bolesti u pacientů s významným podílem centrální senzitivace a cílení některých analgetických procedur přímo na struktury CNS by byla taková práce jistě zajímavá a přínosná k tématu centrální senzitivace, a zaslouží si tak spíše rozsah plnohodnotné práce než jen okrajové zmínky.

7 Závěr

Centrální reaktivita jako původní zájem práce byla hned v úvodu zaměřena konkrétněji na centrální senzitivaci, která byla jako fenomén reaktivity CNS na bolest stanovena jako nejbližší příbuzný termín, o kterém lze najít dostatek vědeckých publikací.

Hlavním cílem diplomové práce bylo shrnout dosavadní poznatky o fenoménu centrální senzitivace v kontextu fyzioterapeutické praxe z hlediska diagnostických nástrojů a možných léčebných postupů.

Tato práce byla zpracována formou literární rešerše, která byla pro přehlednost rozdělena do několika celků. První část práce se věnuje teoretickým východiskům zahrnujícím současný stav bádání, anatomické a fyziologické souvislosti, informacím o centrální senzitivaci a syndromu centrální senzitivace, používané terminologii, faktorům ovlivňujícím vznik, udržování a modulaci centrální senzitivace a obecně diagnostickým metodám a fyzioterapeutickým postupům. Druhá část práce zahrnuje metodologii práce od jednotlivých kritérií výběru až po stanovení výzkumných otázek. Na tuto část již navazují výsledky práce s vlastní analýzou vybraných článků, které jsou rozděleny na tematické okruhy diagnostických metod a terapeutických postupů. Na základě této analýzy jsou zodpovězeny výzkumné otázky a na tyto odpovědi navazuje kapitola diskuze s podrobnějším vyjádřením k jednotlivým výsledkům a shrnutím nejzajímavějších poznatků.

Vlastní definice centrální senzitivace a pojmy pro tento jev v praxi vykazují určitou nejednotnost, což komplikuje jak vlastní výzkum, tak aplikaci v klinické praxi. Tato nesourodost je ale vzhledem ke značné složitosti jevu zcela pochopitelná a lze předpokládat, že další výzkum v oblasti pochopení mechanismů centrální senzitivace přinese i větší odbornou shodu.

V současné době existuje řada diagnostických metod, které mohou odhalit klinicky významnou přítomnost centrální senzitivace u různých bolestivých stavů, nicméně žádná z nich nevykazuje objektivitu zároveň s dobrou použitelností v klinické praxi. Nejjednodušší cestou bez nutnosti speciálního testovacího nástroje je dostatečná odborná informovanost fyzioterapeuta o centrální senzitivaci, na základě těchto informací si lze všimnout varovných příznaků v anamnéze i klinickém vyšetření. Nejpoužívanějším nástrojem pro sledování CS je sebehodnotící dotazník CSI, který je ale zatížen čistě subjektivním hodnocením, a jeho česká validovaná verze prozatím neexistuje.

Často se v praxi uplatňuje také protokol QST, který je kombinací objektivního a subjektivního hodnocení, z tohoto vyšetřovacího protokolu je pro CS nejvyužívanější stanovení prahu tlakové bolesti a míry časové sumace bolesti.

U terapeutických postupů je největší důraz kladen na multimodální přístup. Dobrého klinického efektu dosahují kombinace manuální terapie, stupňované pohybové aktivity, pohybu v představě a edukace o neurofyziologii bolesti. Tento edukační princip se zdá být jednoduchou a efektivní cestou, jak terapii přizpůsobit na míru pacientům s CS, je ale rozhodně nutné volit pečlivě indikaci této edukace i formu sdělení adekvátní pro pacienta.

Centrální senzitivace je v léčbě bolesti neopomenutelným fenoménem, který získává pozornost především v posledních několika letech. Je intenzivně zkoumána jak u diagnóz spadajících do syndromu centrální senzitivace, tak u různých jiných bolestivých stavů. Pochopení CS v praxi fyzioterapeuta může vést k lepšímu cílení terapie na míru danému pacientovi.

V oblasti centrální senzitivace je nesporně celá řada směrů, kterým se může ubírat další výzkum. Patří sem prozkoumání přesných mechanismů centrální senzitivace do hloubky a s tím související vyvinutí dostatečně objektivní vyšetřovací metody, kterou by bylo možné aplikovat v klinické praxi. Z hlediska české fyzioterapie by bylo zajisté vhodné přeložit a validovat dotazník CSI v českém jazyce a vytvořit edukační materiály o neurofyziologii bolesti v češtině, které by usnadnily porozumění centrální senzitivaci jak fyzioterapeutům, tak pacientům.

Seznam literatury

- 1) <https://slovník-cizích-slov.abz.cz/web.php/slovo/reaktibilita>
- 2) <https://slovník-cizích-slov.abz.cz/web.php/slovo/senzitizace>
- 3) ADAMS, Leah a TURK, Dennis. C. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. *Current Rheumatology Reviews* [online]. 2015, 11(2), s. 96–108. DOI 10.2174/1573397111666150619095330. ISSN 1875-6360. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728142/>
- 4) ADAMS, Leah a TURK, Dennis. C. Central sensitization and the biopsychosocial approach to understanding pain. *Journal of Applied Biobehavioral Research* [online]. 2018, 23(2). DOI 10.1111/jabr.12125. ISSN 1751-9861. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jabr.12125>
- 5) AMIRI, Mohammadreza et al. Nociceptive Flexion Reflex Threshold in Chronic Pain Patients: A Needed Update for the Current Evidence. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [online]. 2021, 100(8), s. 750-759. DOI 10.1097/PHM.0000000000001626. ISSN 1537-7385. Dostupné z: https://journals.lww.com/ajpmr/Fulltext/2021/08000/Nociceptive_Flexion_Reflex_Threshold_in_Chronic.6.aspx
- 6) ANDERSON, Brian a MEYSTER, Vitaliy. Treatment of a Patient With Central Pain Sensitization Using Graded Motor Imagery Principles: A Case Report. *Journal of chiropractic medicine* [online]. 2018, 17(4), s. 264-267. DOI 10.1016/j.jcm.2018.05.004. ISSN 1556-3715. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391225/>
- 7) ARRIBAS-ROMANO, Alberto et al. Efficacy of Physical Therapy on Nociceptive Pain Processing Alterations in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Medicine* [online]. 2020, 21(10), s. 2502-2517. DOI 10.1093/pm/pnz366. ISSN 1526-4637. Dostupné z: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/21/10/2502/5757972>
- 8) ASQUINI, Giacomo et al. Predictors of pain reduction following a program of manual therapies for patients with temporomandibular disorders: A prospective observational study. *Musculoskeletal Science and Practice* [online]. 2022, 62. DOI 10.1016/j.msksp.2022.102634, ISSN 2468-7812. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468781222001345>

- 9) ÅSBRING, Pia a NÄRVÄNEN, Anna-Lisa. Women's Experiences of Stigma in Relation to Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. *Qualitative Health Research* [online]. 2002), 12(2), s. 148-160. DOI 10.1177/104973230201200202. ISSN 1552-7557. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11837367/>
- 10) BASEM, Jade I. a HAFHEY, Paul Ryan. Novel Therapies for Centralized Pain: a Brief Review. *Current Pain and Headache Reports* [online]. 2022, 26, s. 805–811. DOI 10.1007/s11916-022-01085-z. ISSN 1534-3081. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-022-01085-z>
- 11) BEZERRA, Márcia Cliton. Central Sensitization Inventory is a useless instrument for detection of the impairment of the conditioned pain modulation in patients with chronic musculoskeletal pain. *Joint Bone Spine* [online]. 2021, 88(3). DOI 10.1016/j.jbspin.2020.105127. ISSN 1778-7254. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X20302347>
- 12) BLUMENSTIEL, Klaus et al. Quantitative Sensory Testing Profiles in Chronic Back Pain Are Distinct From Those in Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain* [online]. 2011, 27(8), s. 682-690. DOI 10.1097/AJP.0b013e3182177654. ISSN 1536-5409. Dostupné z: https://journals.lww.com/clinicalpain/Fulltext/2011/10000/Quantitative_Sensory_Testing_Profiles_in_Chronic.5.aspx
- 13) CAGNIE, Barbara et al. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis And Rheumatism* [online]. 2014, 44(1), s. 68-75. DOI 10.1016/j.semarthrit.2014.01.001. ISSN 1532-866X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004901721400002X>
- 14) CAMPI, Leticia B. et al. Painful temporomandibular disorders and central sensitization: implications for management – a pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2017, 46(1), s. 104–110. DOI 10.1016/j.ijom.2016.07.005 ISSN 0901-5027. Dostupné z: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(16\)30149-7/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(16)30149-7/fulltext)

- 15) CASTALDO, Matteo et al. Do Subjects with Whiplash-Associated Disorders Respond Differently in the Short-Term to Manual Therapy and Exercise than Those with Mechanical Neck Pain? *Pain Medicine* [online]. 2017, 18(4), s. 791-803. DOI 10.1093/pm/pnw266. ISSN 1526-4637. Dostupné z: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/18/4/791/2666021>
- 16) CLAUW, Daniel J. What is the meaning of “small fiber neuropathy” in fibromyalgia? *Pain* [online]. 2015, 156(11), s. 2115-2116. DOI 10.1097/j.pain.0000000000000311. ISSN 1528-8447. Dostupné z: <https://journals.lww.com/pain/pages/articleviewer.aspx?year=2015&issue=11000&article=00003&type=Fulltext>
- 17) CLAUW, Daniel J. a CROFFORD, Leslie J. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2003, 17(4), s. 685-701. DOI 10.1016/S1521-6942(03)00035-4. ISSN 1532-1770. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694203000354>
- 18) COPPIETERS, Iris et al. A contemporary neuroscience approach compared to biomedically focused education combined with symptom-contingent exercise therapy in people with chronic whiplash associated disorders: a randomized controlled trial protocol. *Brazilian Journal of Physical Therapy* [online]. 2021, 25(3), s. 356-366. DOI 10.1016/j.bjpt.2020.09.004. ISSN 1809-9246. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1413355520300460>
- 19) CORONADO, Rogelio A. a GEORGE, Steven Z. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskeletal Science and Practice* [online]. 2018, 36, s 61-67. DOI 10.1016/j.msksp.2018.04.009. ISSN 2468-8630 Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468781218301541>
- 20) ČIHÁK, Radomír. *Anatomie III*. Druhé, doplněné a upravené vydání. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-1132-X.
- 21) DE TOMASSO, Marina et al. Laser-evoked potential habituation and central sensitization symptoms in childhood migraine. *Cephalalgia* [online]. 2016, 36(5), s. 463–473. DOI 10.1177/0333102415597527. ISSN 1468-2982. Dostupné z: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102415597527>

- 22) DE TOMASSO, Marina; VECCHIO, Eleonora a NOLANO, Maria. The puzzle of fibromyalgia between central sensitization syndrome and small fiber neuropathy: a narrative review on neurophysiological and morphological evidence. *Neurological Sciences* [online]. 2022, 43, s. 1667–1684. DOI 10.1007/s10072-021-05806-x. ISSN 1590-3478. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-021-05806-x>
- 23) DEN BOER, Carine et al. Tests for central sensitization in general practice: a Delphi study. *BMC Family Practice* [online]. 2021, 22. DOI 10.1186/s12875-021-01539-0. ISSN 1471-2296. Dostupné z: <https://bmcpriecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-021-01539-0>
- 24) DIMATTEO, Robin M. Social Support and Patient Adherence to Medical Treatment: A Meta-Analysis. *Health Psychology* [online]. 2004, 23(2), s. 207-218. DOI 10.1037/0278-6133.23.2.207. ISSN 0278-6133. Dostupné z: <https://psycnet.apa.org/record/2004-11615-014>
- 25) DÍTĚ, Petr et al. *Vnitřní lékařství*. 2. vydání. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-496-6.
- 26) DIXON, Eric A. et al. Development of the Sensory Hypersensitivity Scale (SHS): a self-report tool for assessing sensitivity to sensory stimuli. *Journal of Behavioral Medicine* [online]. 2016, 39, s. 537–550. DOI 10.1007/s10865-016-9720-3. ISSN 1573-3521. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10865-016-9720-3>
- 27) DOSTÁLOVÁ, Květoslava. Bolest. *Ústav patologické fyziologie LF UP v Olomouci* [online]. 2013. Dostupné z: <http://pfyziolmysl.upol.cz/?p=3898>
- 28) DYLEVSKÝ, Ivan. *Základy funkční anatomie*. Olomouc: Poznání, 2011. ISBN 978-80-87419-06-9.
- 29) FRANCO, Ferro Moura Katherinne et al. Prescription of exercises for the treatment of chronic pain along the continuum of nociplastic pain: A systematic review with meta-analysis. *European Journal of Pain* [online]. 2020, 25(1), s. 51-70. DOI 10.1002/ejp.1666. ISSN 1532-2149. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejp.1666>
- 30) FUCHS, Eberhard a FLÜGGE, Gabriele. Adult Neuroplasticity: More Than 40 Years of Research. *Neural Plasticity* [online]. 2014, 10 stran. DOI 10.1155/2014/541870. ISSN 1687-5443. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/np/2014/541870/>

- 31) GEBHART, Gerald F. a SCHMIDT, Robert F. *Encyclopedia of Pain*. Heidelberg: Springer Berlin, 2013. ISBN 978-3-642-28752-7.
- 32) GERVAIS-HUPÉ, Jonathan et al. Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology* [online]. 2018, 37, s. 3125–3132. DOI 10.1007/s10067-018-4279-8. ISSN 1434-9949. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4279-8>
- 33) GIRBÉS, Lluch E. et al. Balancing “hands-on” with “hands-off” physical therapy interventions for the treatment of central sensitization pain in osteoarthritis. *Manual Therapy* [online]. 2015, 20(2), s. 349-352. DOI 10.1016/j.math.2014.07.017. ISSN 1532-2769. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1356689X14001477>
- 34) GOODIN, Burel R. et al. Epigenome-wide DNA methylation profiling of conditioned pain modulation in individuals with non-specific chronic low back pain. *Clinical Epigenetics* [online]. 2022, 14(1). DOI 10.1186/s13148-022-01265-z. ISSN 1868-7083. Dostupné z: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-022-01265-z>
- 35) GUR, Ali a OKTAYOGLU, Pelin. Status of immune mediators in fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* [online]. 2008, 12(3), s. 175–181. DOI 10.1007/s11916-008-0031-4. ISSN 1534-3081. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-008-0031-4>
- 36) HALL, Amanda M. et al. Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability. *Pain* [online]. 2011, 152(5), s. 1044-1051. DOI 10.1016/j.pain.2011.01.014. ISSN 1528-8447. Dostupné z: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2011/05000/Symptoms_of_depression_and_stress_mediate_the.16.aspx
- 37) HANZLOVÁ, Jitka a HEMZA, Jan. Centrální nervový systém. *Základy anatomie* [online]. Fakulta sportovních studií Masarykovy univerzity, 2014. Dostupné z: https://is.muni.cz/do/fsp/s/e-learning/zaklady_anatomie/zakl_anatomie_IV/pages/centralni_nervovy_system.html

- 38) HARTE, Steven E., HARRIS, Richard E. a CLAUW, Daniel J. The neurobiology of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research* [online]. 2018, 23(2). DOI 10.1111/jabr.12137. ISSN 1751-9861. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jabr.12137>
- 39) HASSABALLA, Deena a HARVEY, Richard L. Central pain syndromes. *NeuroRehabilitation* [online]. 2020, 47(3), s. 285-297. DOI 10.3233/nre-208003. ISSN 1878-6448. Dostupné z: <https://content.iospress.com/articles/neurorehabilitation/nre208003>
- 40) HÄUSER, Winfried et al. Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: Prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. *Pain* [online]. 2013, 154(8), s. 1216–1223. DOI 10.1016/j.pain.2013.03.034. ISSN 1528-8447. Dostupné z: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2013/08000/Posttraumatic_stress_disorder_in_fibromyalgia.9.aspx
- 41) HE, Yusi a KIM, Peggy Y. *Allodynia* [online]. StatPearls Publishing, 2021. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537129/>
- 42) HERMANN, Christiane. Modeling, social learning in pain. In: SCHMIDT, Robert F. a WILLIS, William D. *The encyclopedia of pain*. Heidelberg: Springer Publishing, 2013, s. 1894–1898. ISBN 9783540298052.
- 43) HIRSCH, Abigail. *What is Central Sensitization Syndrome?* [online]. 2021. Dostupné z: <https://www.lin.health/insights/what-is-central-sensitization-syndrome>
- 44) HOFFMAN, Donna. Understanding Multisymptom Presentations in Chronic Pelvic Pain: The Inter-relationships Between the Viscera and Myofascial Pelvic Floor Dysfunction. *Current Pain and Headache Reports* [online]. 2011, 15(5), s. 343–346. DOI 10.1007/s11916-011-0215-1. ISSN 1531-3433. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-011-0215-1>
- 45) HOY, Damian G. et al. The Epidemiology of low back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2010, 24(6), s. 769-781. DOI 10.1016/j.berh.2010.10.002. ISSN 1532-1770. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694210000884>

- 46) IANNETTI, Giandomenico et al. Pinprick-evoked brain potentials: a novel tool to assess central sensitization of nociceptive pathways in humans. *Journal of Neurophysiology* [online]. 2013, 110(5), s. 1107–1116. DOI 10.1152/jn.00774.2012. ISSN 1522-1598. Dostupné z: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jn.00774.2012>
- 47) INANICI, Fatma F. a YUNUS, Muhammad B. History of fibromyalgia: Past to present. *Current Pain and Headache Reports* [online]. 2004, 8, s. 369–378. DOI 10.1007/s11916-996-0010-6. ISSN 1534-3081. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-996-0010-6>
- 48) JENSEN, Ole Kudsk et al. Diffuse central sensitization in low back patients: A secondary analysis of cross-sectional data including tender point examination and magnetic resonance imaging of the lumbar spine. *Medicine* [online]. 2020, 99(38), e22198. DOI 10.1097/MD.00000000000022198. ISSN 1536-5964. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505388/>
- 49) JOHNSON, Cort. *When Touch Hurts: An Allodynia Overview* [online]. HealthRising.org, 2015. Dostupné z: https://www.healthrising.org/blog/2015/02/21/when-touch-hurts-an-overview-of-allodynia/?fbclid=IwAR35uoWuJDNXjy5YJCI6_HRbZRIyGPDsuvMCP_Lm52rnd537p5Lu2LGcxes
- 50) KILINC, Ozden et al. Cutaneous Silent Period in Myofascial Pain Syndrome. *Muscle & Nerve* [online]. 2018, 57(1), s. E24-E28. DOI 10.1002/mus.25964. ISSN 1097-4598. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.25964?saml_referrer
- 51) KIM, Man Soo et al. Diagnosis of Central Sensitization and Its Effects on Postoperative Outcomes following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* [online]. 2022, 12(5), 1248. DOI 10.3390/diagnostics12051248. ISSN 2075-4418. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9141391/>
- 52) KING, Jacqlyn; SHAPIRO, Matthew a KARDUNA, Andrew. Peripheral sensitization is demonstrated in subacromial pain syndrome, with central sensitization found only in females. *Journal of Orthopaedic Research* [online]. 2022, s. 1-8. DOI 10.1002/jor.25356. ISSN 1554-527X. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jor.25356>

- 53) KITTNAR, Otomar et al. *Lékařská fyziologie*. 1. vydání. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
- 54) KLAVER-KROL, Ewa G. et al. Fibromyalgia: Increased reactivity of the muscle membrane and a role of central regulation. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2019, 130(1), s. 12-19. DOI 10.1016/j.clinph.2018.09.030. ISSN 1872-8952. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388245718312641>
- 55) KNASTER, Peter et al. Psychiatric disorders as assessed with SCID in chronic pain patients: the anxiety disorders precede the onset of pain. *General Hospital Psychiatry* [online]. 2012, 34(1), s. 46-52. DOI 10.1016/j.genhosppsych.2011.09.004. ISSN 0163-8343. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163834311002933>
- 56) KOLÁŘ, Pavel et al. *Rehabilitace v klinické praxi*. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-657-1.
- 57) KOZÁK, Jiří. Bolest a její nová definice. *Medical Tribune* [online]. 2020. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/archiv/bolest-a-jeji-nova-definice/>
- 58) KROENKE, Kurt et al. Reciprocal Relationship between Pain and Depression: A 12-Month Longitudinal Analysis in Primary Care. *The Journal of Pain* [online]. 2011, 12(9), s. 964–973. DOI 10.1016/j.jpain.2011.03.003. ISSN 1528-8447. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222454/>
- 59) KREUTZER, Jeffrey S. et al. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, 2011. ISBN 978-0-387-79948-3.
- 60) LANGMEIER, Josef; LANGMEIER, Miloš a KREJČÍŘOVÁ, Dana. *Vývojová psychologie s úvodem do vývojové neurofyziologie*. Praha: H&H, 1998. ISBN 80-86180-03-4.
- 61) LATREMOLIERE, Alban a WOOLF, Clifford J. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain* [online]. 2009, 10(9), s. 895-926. DOI 10.1016/j.jpain.2009.06.012. ISSN 1528-8447. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750819/>

- 62) LEBEAU, Robert T., SHAFFER, Stephen a EARNSHAW, Darren. High-dose cervical mobilization to improve central sensitization for a patient with post-fusion neck pain. *Physiotherapy Theory and Practice* [online]. 2021, 39, s. 453-460. DOI 10.1080/09593985.2021.2015811. ISSN 1532-5040. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09593985.2021.2015811>
- 63) LEVESQUE, Amélie et al. Clinical Criteria of Central Sensitization in Chronic Pelvic and Perineal Pain (Convergences PP Criteria): Elaboration of a Clinical Evaluation Tool Based on Formal Expert Consensus. *Pain Medicine* [online]. 2018, 19(10), s. 2009-2015. DOI 10.1093/pm/pny030. ISSN 1526-4637. Dostupné z: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/10/2009/4924620>
- 64) LI, Jun Li, SIMONE, Donald A. a LARSON, Alice A. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain* [online]. 1999, 79(1), s. 75-82. DOI 10.1016/S0304-3959(98)00154-7. ISSN 1872-6623. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9928779/>
- 65) LIANG, Meng et al. Brain potentials evoked by intraepidermal electrical stimuli reflect the central sensitization of nociceptive pathways. *Journal of neurophysiology* [online]. 2016, 116(2), s. 286-295. DOI 10.1152/jn.00013.2016. ISSN 1522-1598. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969393/>
- 66) LLUCH, Enrique et al. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disability and Rehabilitation* [online]. 2017, 40(23), s. 2836-2845. DOI 10.1080/09638288.2017.1358770. ISSN 1464-5165. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2017.1358770>
- 67) LOUW, Adriaan et al. The effect of manual therapy and neuroplasticity education on chronic low back pain: a randomized clinical trial. *Journal of Manual & Manipulative Therapy* [online]. 2017, 25(5), s. 227-234. DOI 10.1080/10669817.2016.1231860. ISSN 2042-6186. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810776/>
- 68) LOUW, Adriaan, NIJS, Jo a PUENTEDURA, Emilio J. A clinical perspective on a pain neuroscience education approach to manual therapy. *Journal of Manual & Manipulative Therapy* [online]. 2017, 25(3), s. 160-168. DOI 10.1080/10669817.2017.1323699. ISSN 2042-6186. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10669817.2017.1323699>

- 69) LÓPEZ-MARTÍNEZ, Alicia E., ESTEVE-ZARAZAGA, Rosa a RAMÍREZ-MAESTRE, Carmen. Perceived Social Support and Coping Responses Are Independent Variables Explaining Pain Adjustment Among Chronic Pain Patients. *The Journal of Pain* [online]. 2008, 9(4), s. 373–379. DOI 10.1016/j.jpain.2007.12.002. ISSN 1528-8447. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18203665/>
- 70) MAIXNER, William et al. Overlapping Chronic Pain Conditions: Implications for Diagnosis and Classification. *The Journal of Pain* [online]. 2016, 17(9), s. 93-107. DOI 10.1016/j.jpain.2016.06.002. ISSN 1528-8447. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6193199/>
- 71) MALFLIET, Anneleen et al. Patients With Chronic Spinal Pain Benefit From Pain Neuroscience Education Regardless the Self-Reported Signs of Central Sensitization: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Multicenter Trial. *PM&R* [online]. 2018, 10(12), s. 1330-1343. DOI 10.1016/j.pmrj.2018.04.010. ISSN 1934-1563. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.pmrj.2018.04.010>
- 72) MATESANZ-GARCÍA, Luis et al. Signs Indicative of Central Sensitization Are Present but Not Associated with the Central Sensitization Inventory in Patients with Focal Nerve Injury. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2022, 11(4), s. 1075. DOI 10.3390/jcm11041075. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/4/1075/htm>
- 73) MAYER, Tom G. Et al. The Development and Psychometric Validation of the Central Sensitization Inventory. *Pain Practice* [online]. 2012, 12(4), s. 276–285. DOI 10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x. ISSN 1530-7085. Dostupné z: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84859441372&origin=inward&txGid=ec71cb6563306e45b2d86bcc061db97f>
- 74) MEEUS, Mira a NIJS, Jo. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology* [online]. 2007, 26(4), s. 465–473. DOI 10.1007/s10067-006-0433-9. ISSN 14349949. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-006-0433-9>

- 75) MEHESZ, Erzsebet et al. Exposure to an Immersive Virtual Reality Environment can Modulate Perceptual Correlates of Endogenous Analgesia and Central Sensitization in Healthy Volunteers. *The Journal of Pain* [online]. 2021, 22(6), s. 707-714. DOI 10.1016/j.jpain.2020.12.007. ISSN 1526-5900. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526590021000031>
- 76) MIBU, Akira et al. Difference in the impact of central sensitization on pain-related symptoms between patients with chronic low back pain and knee osteoarthritis. *Journal of Pain Research* [online]. 2019, 12, s. 1757–1765. DOI 10.2147/jpr.s200723. ISSN 1178-7090. Dostupné z: <https://www.dovepress.com/difference-in-the-impact-of-central-sensitization-on-pain-related-symp-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>
- 77) MIDDLEBROOK, Nicola et al. Measures of central sensitization and their measurement properties in musculoskeletal trauma: A systematic review. *European Journal of Pain* [online]. 2021, 25(1), s. 71-87. DOI 10.1002/ejp.1670. ISSN 1532-2149. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejp.1670>
- 78) MOAYEDI, Massieh a DAVIS, Karen. D. Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology* [online]. 2013, 109(1), s. 5–12. DOI 10.1152/jn.00457.2012. ISSN 1522-1598. Dostupné z: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jn.00457.2012>
- 79) MOHAMADI, Marzieh et al. Can the Positional Release Technique Affect Central Sensitization in Patients With Chronic Tension-Type Headache? A Randomized Clinical Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* [online]. 2020, 101(10), s. 1696-1703. DOI 10.1016/j.apmr.2020.05.028. ISSN 1532-821X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003999320304275>
- 80) MÜCKE, Martin et al. Quantitative sensory testing (QST). English version. *Der Schmerz* [online]. 2016, 35(3). DOI 10.1007/s00482-015-0093-2. ISSN 1432-2129. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/292339047_Quantitative_sensory_testing_QST_English_version
- 81) MYSLIVEČEK, Jaromír et al. *Základy neurověd*. 2. vydání. Praha: Triton, 2009. ISBN 978-80-7387-088-1.

- 82) NEBLETT, Randy et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample. *The Journal of Pain* [online]. 2013, 14(5), s. 438–445. DOI 10.1016/j.jpain.2012.11.012. ISSN 1526-5900. Dostupné z: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(13\)00028-X/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(13)00028-X/fulltext)
- 83) NEBLETT, Randy et al. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *PAIN Practice* [online]. 2017, 17(2), s. 166-175. DOI 10.1111/papr.12440. ISSN 1533-2500. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/papr.12440>
- 84) NEBLETT, Randy. The central sensitization inventory: A user's manual. *Journal of Applied Biobehavioral Research* [online]. 2018. DOI 10.1111/jabr.12123. ISSN 1751-9861. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jabr.12123?saml_referrer
- 85) NEUGEBAUER, Volker a SCHAIBLE, Hans-Georg. Evidence for a central component in the sensitization of spinal neurons with joint input during development of acute arthritis in cats knee. *Journal of Neurophysiology* [online]. 1990, 64(1). s. 299-311. DOI 10.1152/jn.1990.64.1.299. ISSN 1522-1598. Dostupné z: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1990.64.1.299>
- 86) NIJS, Jo et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert opinion on therapeutic targets* [online]. 2015, 19(4), s. 565-576. DOI 10.1517/14728222.2014.994506. ISSN 1744-7631. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25519921/>
- 87) NIJS, Jo, GOUBERT, Dorien a ICKMANS, Kelly. Recognition and Treatment of Central Sensitization in Chronic Pain Patients: Not Limited to Specialized Care. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* [online]. 2016, 46(12), s. 1024-1028. DOI 10.2519/jospt.2016.0612. ISSN 1938-1344. Dostupné z: <https://www.jospt.org/doi/10.2519/jospt.2016.0612>
- 88) NIJS, Jo et al. Nutritional Intervention in Chronic Pain: Innovative Way of Targeting Central Nervous System Sensitization? *Expert Opinion on Therapeutic Targets* [online]. 2020, 24(8), s. 793-803. DOI 10.1080/14728222.2020.178414. ISSN 1744-7631. Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000549506400001>

- 89) NIJS, Jo et al. Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine. *The Lancet Rheumatology* [online]. 2021, 3(5), s.383-392. DOI 10.1016/S2665-9913(21)00032-1. ISSN 2665-9913. Dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913\(21\)00032-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(21)00032-1/fulltext)
- 90) NIJS, Jo, LAHOUSSE, Astrid et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *Journal of Clinical Medicine* [online]. 2021, 10(15), s. 3203. DOI 10.3390/jcm10153203. ISSN 2077-0383. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/15/3203>
- 91) NIJS, Jo, VAN WILGEN, Paul C. et al. How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: Practice guidelines. *Manual Therapy* [online]. 2011, 16(5), s. 413-418. DOI 10.1016/j.math.2011.04.005. ISSN 1356-689X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1356689X11000737>
- 92) NIJS, Jo; VAN HOUDENHOVE, Boudewijn a OOSTENDORP, Rob A. B. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual Therapy* [online]. 2010, 15(2), s. 135–141. DOI 10.1016/j.math.2009.12.001. ISSN 1356-689X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1356689X09001921>
- 93) NOGUEIRA, Leandro Alberto Calazans et al. Central sensitization patients present different characteristics compared with other musculoskeletal patients: A case-control study. *European Journal of Physiotherapy* [online]. 2016, 18(3), s. 147-153. DOI 10.3109/21679169.2016.1150509. ISSN 2167-9177. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21679169.2016.1150509>
- 94) NUGRAHA, Boya et al. Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients: a mini review. *Rheumatology International* [online]. 2012, 32, s. 2593–2599. DOI 10.1007/s00296-011-2348-2. ISSN 0172-8172. Dostupné z: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-011-2348-2>

- 95) OGON, Izaya et al. Associations between visceral fat chronic low back pain and central sensitization in patients with lumbar spinal stenosis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* [online]. 2022, 35(5), s. 1035-1041. DOI 10.3233/BMR-210124. ISSN 1878-6324. Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000852865400013>
- 96) ØSTERÅS, Håvard, TORSTENSEN, Tom Arild a ØSTERÅS, Berit. Treatment of chronic bilateral knee pain without objective clinical findings: Central sensitization. A case report. *Advances in Physiotherapy* [online]. 2010, 12, s. 95-99. DOI 10.3109/14038191003642385. ISSN 1651-1948. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14038191003642385>
- 97) PACK, Roger, GILLILAND, Randy a MECHAM, Alisha. The treatment of central sensitization in an adolescent using pain neuroscience education and graded exposure to activity: A case report. *Physiotherapy Theory and Practice* [online]. 2020, 36(10), s. 1164-1174. DOI 10.1080/09593985.2018.1551454. ISSN 1532-5040. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09593985.2018.1551454>
- 98) PETERSEL, Danielle L, DROR, Vardit a CHEUNG, Raymond. Central Amplification and Fibromyalgia: Disorder of Pain Processing. *Journal of Neuroscience Research* [online]. 2011, 89, s. 29-34. DOI 10.1002/jnr.22512. ISSN 1097-4547. Dostupné z: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jnr.22512?saml_referrer
- 99) PHILLIPS, Kristine a CLAUW, Daniel J. Central pain mechanisms in chronic pain states – Maybe it is all in their head. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2011, 25(2), s. 141–154. DOI 10.1016/j.berh.2011.02.005. ISSN 1532-1770. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22094191/>
- 100) PROENÇA, Juliana dos Santos et al. Lack of correlation between central sensitization inventory and psychophysical measures of central sensitization in individuals with painful temporomandibular disorder. *Archives of Oral Biology* [online]. 2021, 124, 105063. DOI 10.1016/j.archoralbio.2021.10. ISSN 0003-9969. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996921000261>
- 101) PURVES, Dale et al. *Neuroscience*. 6. vydání. Oxford University Press Inc, 2018. ISBN 9781605358413.

- 102) QUESADA, Charles et al. Human surrogate models of central sensitization: A critical review and practical guide. *European Journal of Pain* [online]. 2021, 25(7), s. 1389-1428. DOI 10.1002/ejp.1768. ISSN 1532-2149. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1768>
- 103) RAKÚS, Alojz. Neuroplasticita. *Neurologie pro praxi* [online]. 2009, 10(2), s. 83-85. ISSN 1803-5280. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2009/02/05.pdf>
- 104) RICHTROVÁ, Eva. *Změny centrální reaktivity v průběhu termické stimulace monitorované pomocí elektromagnetické tomografie (sLORETA)*. Praha, 2020. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Fakulta tělesné výchovy a sportu. Vedoucí práce David PÁNEK.
- 105) ROKYTA, Richard. Neuroanatomie bolesti. *Psychiatrie* [online]. 2006, 10, s. 46-49. ISSN 1212-6845. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/psychiatrie/2006/Suppl_2/09_rokyta_psych_s2-06.pdf
- 106) ROLKE, Roman et al. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain* [online]. 2006, 10, s. 77–88. DOI 10.1016/j.ejpain.2005.02.003. ISSN 1532-2149. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1090380105000273>
- 107) RYAN, Amelia et al. Central sensitisation in pelvic pain: A cohort study. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* [online]. 2022, s. 1-7. DOI 10.1111/ajo.13596. ISSN 1479828X. Dostupné z: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajo.13596>
- 108) SALTER, Michael W. The Neurobiology of Central Sensitization. *Journal of Musculoskeletal Pain* [online]. 2002, 10(1-2), s. 23-33. DOI 10.1300/J094v10n01_03. ISSN 1540-7012. Dostupné z: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J094v10n01_03
- 109) SANZARELLO, Ilaria et al. Central sensitization in chronic low back pain: A narrative review. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* [online]. 2016, 29(4), s. 625–633. DOI 10.3233/bmr-160685. ISSN 10538127. Dostupné z: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-back-and-musculoskeletal-rehabilitation/bmr685>

- 110) SAULT, Josiah D. et al. Regional effects of orthopedic manual physical therapy in the successful management of chronic jaw pain. *The Journal of Craniomandibular & Sleep Practice* [online]. 2016, 34(2), s. 124-132. DOI 10.1179/2151090314Y.0000000039. ISSN 2151-0903. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/2151090314Y.0000000039>
- 111) SCERBO, Thomas et al. Measurement Properties of the Central Sensitization Inventory: A Systematic Review. *Pain practice* [online]. 2018, 18(4), s. 544-554. DOI 10.1111/papr.12636. ISSN 1533-2500. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/papr.12636>
- 112) SCHEUREN, Paulina. S. et al. Pain-autonomic interaction: a surrogate marker of central sensitization. *European Journal of Pain* [online]. 2020, 24(10), s. 2015-2026. DOI 10.1002/ejp.1645. ISSN 1532-2149. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1645>
- 113) SCHREPF, Andrew et al. Sensory sensitivity and symptom severity represent unique dimensions of chronic pain: a MAPP Research Network study. *Pain* [online]. 2018, 159(10), s. 2002-2011. DOI 10.1097/j.pain.0000000000001299. ISSN 1872-6623. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863527/>
- 114) SHAPOVAL, Iryna, ZAICHKO, Kostiantyn a STANISLAVCHUK, Mykola. Increased BDNF Levels as a Predictor Of Central Sensitization in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Annals of The Rheumatic Diseases* [online]. 2021, 80, s. 436-436. DOI 10.1136/annrheumdis-2021-eular.3908. ISSN 1468-2060. Dostupné z: https://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/436.2
- 115) SHIGETOH, Hayato et al. The Mediating Effect of Central Sensitization on the Relation between Pain Intensity and Psychological Factors: A Cross-Sectional Study with Mediation Analysis. *Pain Research and Management* [online]. 2019. DOI 10.1155/2019/3916135. ISSN 1918-1523. Dostupné z: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2019/3916135/>
- 116) SIVILOTTI, Lucia a WOOLF, Clifford. J. The contribution of GABA_A and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *Journal of Neurophysiology* [online]. 1994, 72(1), s. 169–179. DOI 10.1152/jn.1994.72.1.169. ISSN 1522-1598. Dostupné z: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.1994.72.1.169>

- 117) SMITH, Shad B. et al. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* [online]. 2012, 64(2), s. 584–593. DOI 10.1002/art.33338. ISSN 2326-5191. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21905019/>
- 118) SPALDING, Kirsty L. et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* [online]. 2013, 153, s. 1219–1227. DOI 10.1016/j.cell.2013.05.002. ISSN 1097-4172. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746839/>
- 119) ŠROTOVÁ, Iva et al. Validace české verze komplexního protokolu kvantitativního testování senzitivity. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2015, 78/111(4), s. 442–452. ISSN 1803-6597. Dostupné z: <https://www.csmn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2015-4/validace-ceske-verze-komplexniho-protokolu-kvantitativniho-testovani-senzitivity-52757>
- 120) TRAUB, Richard J. Spinal modulation of the induction of central sensitization. *Brain Research* [online]. 1997, 778(1), s. 34-42. DOI 10.1016/S0006-8993(97)00946-3. ISSN 1872-6240. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006899397009463>
- 121) VALENTINI, Elia a SCHULZ, Enrico. Automated application of pinprick-evoked potentials improves investigation of central sensitisation in humans. *Clinical Neurophysiology* [online]. 2020, 131(10), s. 2482-2483. DOI 10.1016/j.clinph.2020.07.011. ISSN 1872-8952. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245720304259>
- 122) VALERA-CALERO, Juan Antonio et al. Convergent validity of the central sensitization inventory in women with fibromyalgia: Association with clinical, psychological and psychophysical outcomes. *European Journal of Pain* [online]. 2022, 26(10), s. 2141-2151. DOI 10.1002/ejp.2026. ISSN 1532-2149. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejp.2026>
- 123) VAN DEN BROEKE, Emanuel N. et al. Characterizing pinprick-evoked brain potentials before and after experimentally induced secondary hyperalgesia. *Journal of Neurophysiology* [online]. 2015, 114(5), s. 2672–2681. DOI 10.1152/jn.00444.2015. ISSN 1522-1598. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644227/>

- 124) VAN DEN BROEKE, Emanuel N. et al. Central Sensitization of Mechanical Nociceptive Pathways Is Associated with a Long-Lasting Increase of Pinprick-Evoked Brain Potentials. *Frontiers in Human Neuroscience* [online]. 2016, 10. DOI 10.3389/fnhum.2016.00531. ISSN 1662-5161. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00531/full>
- 125) VAN DEN BROEKE, Emanuel N., TORTA, Diana M. a VAN DEN BERGH, Omer. Central Sensitization: Explanation or Phenomenon? *Clinical Psychological Science* [online]. 2018, 6(6), s. 761-764. DOI 10.1177/2167702618781804. ISSN 2167-7034. Dostupné z: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2167702618781804>
- 126) VAN GRIENSVEN, Hubert et al. Central Sensitization in Musculoskeletal Pain: Lost in Translation? *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy* [online]. 2020, 50(11), s. 592–596. DOI 0.2519/jospt.2020.0610. ISSN 1938-1344. Dostupné z: <https://www.jospt.org/doi/full/10.2519/jospt.2020.0610>
- 127) VAN WILGEN, Cornelis P. et al. Psychological Distress and Widespread Pain Contribute to the Variance of the Central Sensitization Inventory: A Cross-Sectional Study in Patients with Chronic Pain. *PAIN practice* [online]. 2018, 18(2), s. 239-246. DOI 10.1111/papr.12600. ISSN 1533-2500. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/papr.12600>
- 128) VARDEH, Daniel a NARANJO, Julian F. Peripheral and Central Sensitization. *Pain Medicine* [online]. 2017, s. 15–17. DOI 10.1007/978-3-319-43133-8_4. ISSN 1526-4637. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/315862278_Peripheral_and_Central_Sensitization
- 129) VAŠKO, Peter. Adaptační mechanismy nervového systému po chronickém inzultu a jeho klinické výstupy. Praha, 2015. Dizertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta. Vedoucí práce Ivana ŠTĚTKÁŘOVÁ.
- 130) VÉLE, František. Oponentský posudek diplomové práce. In: TRAPLOVÁ, Kristýna. *Evaluaace vlivu ruptury ligamentum cruciatm anterius na posturální stabilizaci metodou posturální somatooscilografie před a po její operační rekonstrukci*. Praha, 2013. Diplomová práce. Univerzita Karlova, Fakulta tělesné výchovy a sportu. Vedoucí práce Eugen RAŠEV.

- 131) WILLETT, Matthew J. et al. The Extent of Pain Is Associated With Signs of Central Sensitization in Patients With Hip Osteoarthritis. *PAIN practice* [online]. 2020, 20(3), s. 277-288. DOI 10.1111/papr.12851. ISSN 1533-2500. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/papr.12851>
- 132) WOOLF, Clifford J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* [online]. 1983, 306(5944), s. 686-688. DOI 10.1038/306686a0. ISSN 1476-4687. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6656869/>
- 133) YUNUS, Muhammad. B. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2007, 21(3), s. 481–497. DOI 10.1016/j.berh.2007.03.006. ISSN 1532-1770. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169420700040X>
- 134) WALLDEN, Matt a NIJS, Jo. Applying the understanding of central sensitization in practice. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* [online]. 2021, 27, s. 723–730. DOI 10.1016/j.jbmt.2021.04.004. ISSN 1534-3081. Dostupné z: [https://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592\(21\)00078-4/fulltext](https://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592(21)00078-4/fulltext)
- 135) ZAFAREO, Jason, WANG-PRICE, Sharon a KANDIL, Enas. Quantitative Sensory Testing Discriminates Central Sensitization Inventory Scores in Participants with Chronic Musculoskeletal Pain: An Exploratory Study. *Pain Practice* [online]. 2021, 21(5), s. 547-556. DOI 10.1111/papr.12990. ISSN 1533-2500. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/papr.12990>

Přílohy

- Příloha č. 1 Protokol Quantitative Sensory Testing validovaný v anglickém jazyce
- Příloha č. 2 Dotazník Central Sensitization Inventory (část A)
- Příloha č. 3 Dotazník Central Sensitization Inventory (část B)
- Příloha č. 4 Otázky ve škále Sensory Hypersensitivity Scale
- Příloha č. 5 Algoritmus pro klinické rozpoznání podílu CS na bolesti
- Příloha č. 6 Seznam schémat
- Příloha č. 7 Seznam tabulek

Příloha č. 1: Protokol Quantitative Sensory Testing validovaný v anglickém jazyce

QST report form			Name:			
Screening-no./ID:			Affected region (face/hand/foot):			
Gender:						
Date:		dd.mm.yyyy	Control area (r/l):			
Date of birth:		dd.mm.yyyy	Test area (r/l):			
Age (years):			Diagnosis:			
Test	Variable	Modality	Control area		Test area	
A.		Thermal testing:		z		z
	1.	CDT: Cold detection threshold (Difference from baseline)	°C		°C	
	2.	WDT: Warm detection threshold (Difference from baseline)	°C		°C	
	3.	TSL: Thermal sensory limen	°C		°C	
	4.	PHS: Paradoxical heat sensations	/3		/3	
	5.	CPT: Cold pain threshold	°C		°C	
	6.	HPT: Heat pain threshold	°C		°C	
B.	7.	MDT: Mechanical detection threshold	mN		mN	
C.	8.	MPT: Mechanical pain threshold	mN		mN	
D.		S/R-functions:				
	9.	MPS: Mechanical pain sensitivity (Mean pain rating)				
	10.	ALL: Dynamic mechanical allodynia (Mean pain rating)				
E.	11.	WUR: Windup ratio (Ratio of pain ratings series / single stimulus)				
F.	12.	VDT: Vibration detection threshold	/8		/8	
G.	13.	PPT: Pressure pain threshold	kPa		kPa	

(Rolke et al., 2006)

Příloha č. 3: Dotazník Central Sensitization Inventory (část B)

Name: _____

Date: _____

Have you been diagnosed by a doctor with any of the following disorders?

Please check the box to the right for each diagnosis and write the year of the diagnosis.

	NO	YES	Year Diagnosed
1. Restless Leg Syndrome			
2. Chronic Fatigue Syndrome			
3. Fibromyalgia			
4. Temporomandibular Joint Disorder (TMJ)			
5. Migraine or tension headaches			
6. Irritable Bowel Syndrome			
7. Multiple Chemical Sensitivities			
8. Neck Injury (including whiplash)			
9. Anxiety or Panic Attacks			
10. Depression			

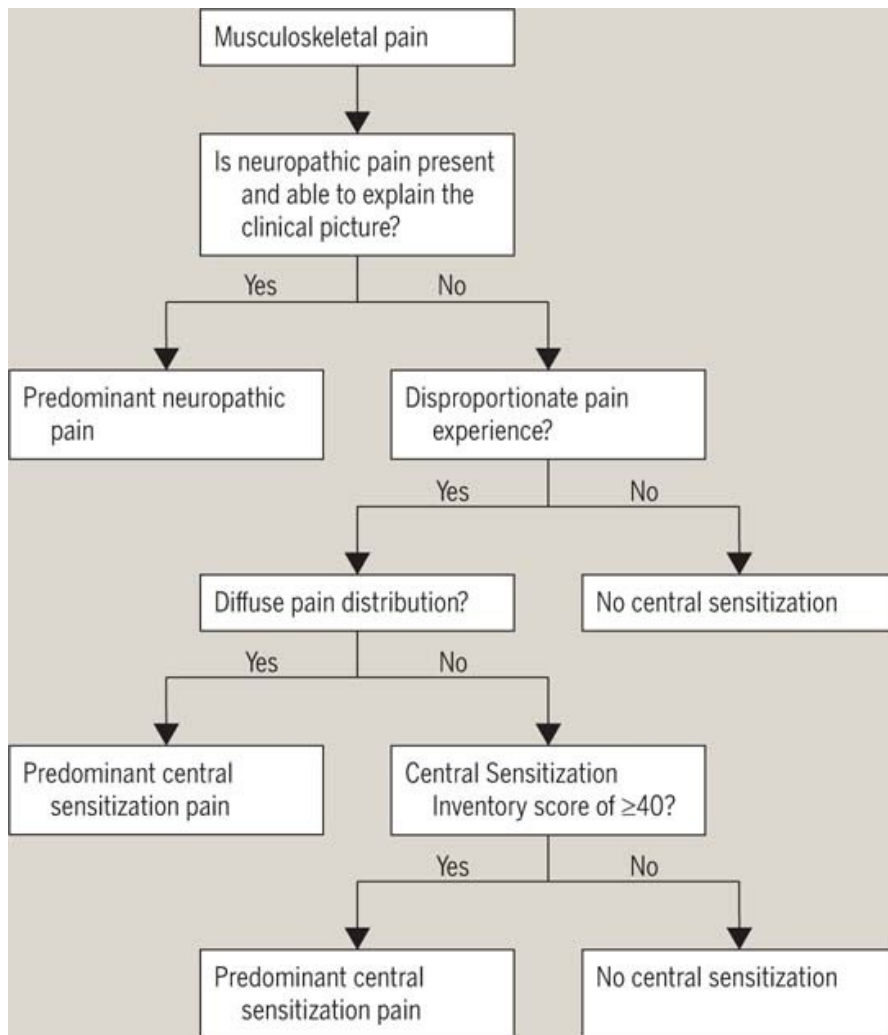
(Neblett, 2018)

Příloha č. 4: Otázky ve škále Sensory Hypersensitivity Scale

Items
I suffer from allergies
I am allergy-free
I have a number of allergies
I often feel too hot in an environment where others don't seem to be bothered
I am easily disturbed by high temperatures
I often feel too cold in an environment where others don't seem to be bothered
I am easily disturbed by low temperatures
My eyes are sensitive to sunlight
I am sensitive to bright light
I am not really bothered by bright lights
I am quite sensitive to pain
I can tolerate a large amount of pain
Things that would ordinarily hurt others are not painful to me
I often react to odors that other do not initially notice
I seem to notice smells that other people do not
I rarely notice smells
When I read, it must be totally quiet
I cannot study or read if there is any conversation or noise around
I can work even in noisy circumstances
I tend to be a picky eater
There are many foods that taste bad to me
I can eat almost anything
I am generally unable to wear clothes made of rough material
I am sensitive to rough textures
I can wear almost any kind of fabric without it bothering me

(Dixon et al. 2016)

Příloha č. 5: Algoritmus pro klinické rozpoznání podílu CS na bolesti



(Nijs, Goubert a Ickmans, 2016)

Příloha č. 6: Seznam schémat

Schéma č. 1: Flow diagram jednotlivých fází výběru literatury.....66

Příloha č. 7: Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Seznam diagnostických metod a jejich výskyt v literatuře.....101

Tabulka č. 2: Seznam terapeutických postupů a jejich výskyt v literatuře.....102