

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

2. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství

Ludmila Chasáková

**Využití „mirror therapy“ u pacientů s
komplexním regionálním bolestivým
syndromem I. typu**

Diplomová práce

Praha 2014

Autor práce: **Ludmila Chasáková**

Vedoucí práce: **Mgr. Stanislav Machač**

Oponent práce:

Datum obhajoby: 2014

Bibliografický záznam

CHASÁKOVÁ, Ludmila. *Využití "mirror therapy" u pacientů s komplexním regionálním bolestivým syndromem I. typu*. Praha: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika rehabilitace a tělovýchovného lékařství, 2014. 105 s. Vedoucí diplomové práce Mgr. Stanislav Machač.

Anotace

Cíl: Představení principů „mirror therapy“ (MT) u pacientů s diagnostikovaným komplexním regionálním bolestivým syndromem (KRBS) I. typu. Ověření účinnosti této metody ve smyslu senzoryckých, funkčních a morfoložických změn.

Soubor: Studie se zúčastnilo v rámci intervenční skupiny 16 pacientů (14 žen a 2 muži, věk $55,31 \pm 10,5$). Kontrolní skupinu tvořilo 10 pacientů (7 žen a 3 muži, věk $54,9 \pm 7,6$). Všichni byli diagnostikováni jako KRBS I. typu.

Metodika: Intervenční skupina podstoupila 6 týdnů MT. Obě skupiny po dobu 6 týdnů zaznamenávaly numerickou škálu bolesti. Na začátku a konci sledovaného období podstoupili všichni probandi vyšetření zahrnující: rozsah pohybu do flexe a extenze zápěstí, teplotní diference thenarů, objem ruky a předloktí, dynamometrie, PegBoard, schopnost uzavřít ruku v pěst, Wind Up, přenesená citlivost a EQ-5D-3L dotazník.

Výsledky: Bylo prokázáno statisticky významné snížení bolesti pomocí MT – v klidu i při pohybu. V rámci intervenční skupiny analgetický efekt nastal u pacientů napříč celou délkou trvání KRBS. Jako statisticky významný byl u intervenční skupiny také shledán rozdíl parametrů dynamometrie; PegBoardu; objemu ruky a předloktí; vzdálenosti daktylion – dlaň a rozsahu pohybu zápěstí na počátku a konci cyklu MT.

Závěry: MT má v rámci léčby KRBS významný pozitivní efekt ve smyslu snížení bolestivosti, zlepšení síly ruky, funkce ruky a snížení otoku. Účinek je prokazatelný i v pozdějších stádiích KRBS.

Klíčová slova

Komplexní regionální bolestivý syndrom, mirror therapy, centrální etiologie bolesti, neuroplasticita, obnovení funkce

Bibliographic identification

CHASÁKOVÁ, Ludmila. *Utility of the "mirror therapy" in the treatment complex regional pain syndrome (type I)*. Prague: Charles University, 2nd Faculty of Medicine, Department of Rehabilitation and Sports Medicine, 2014. 105 s. Supervisor Mgr. Stanislav Machač.

Annotation

Objectives: Introduction of "mirror therapy" (MT) principles in patients with Type 1 complex regional pain syndrome (CRPS). Verification of the effectiveness of the MT in terms of sensory, functional and morphological changes.

Participants: Sixteen patients (14 women and 2 men, age 55.3 ± 10.5 years) and 10 controls (7 women and 3 men, age 54.9 ± 7.6 years) were included in this study. All of them were diagnosed as patients with Type I CRPS.

Methods and measure: The intervention group underwent 6 weeks of MT. Both groups recorded numerical scale pain for 6 weeks. At the beginning and end of the period, all probands underwent examination including: range of motion of wrist flexion and extension, thenar temperature side-to-side difference, volume of the hand and forearm, dynamometry, PegBoard, ability to close the fist, Wind-Up, referred sensations and EQ-5D-3L questionnaire.

Results: A statistically significant reduction in pain at rest and during movement was found in the intervention group, not in the control group. In the intervention group an analgesic effect occurred in patients with different CRPS duration. In this group a significant improvement in parameters of dynamometr, PegBoard, volume of hand and forearm, ROM in wrist and closing of the fist was also demonstrated.

Conclusions: MT has significant positive effects in the CRPS treatment in terms of pain reduction, swelling reduction and hand strength and function improvement. Pain reduction is detectable even in later stages CRPS.

Keywords

Complex regional pain syndrome, mirror therapy, central origin of pain, neuroplasticity, recovery of function.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci zpracovala samostatně pod vedením Mgr. Stanislava Machače, uvedla všechny použité literární a odborné zdroje a dodržovala zásady vědecké etiky. Dále prohlašuji, že stejná práce nebyla použita pro získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze 2.5.2014

Ludmila Chasáková

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat především Mgr. Stanislavovi Machači za cenné připomínky, odborné rady a pomoc při vedení mé diplomové práce. Za pomoc při realizaci výzkumu chci rovněž poděkovat MUDr. Rudolfovi Černému, CSc. z Neurologické kliniky a doc. MUDr. Jiřímu Kozákovi Ph.D. z Centra výzkumu a léčby bolestivých stavů ve FN Motol. Dále bych chtěla poděkovat Zdeňkovi Svobodovi za pomoc při statistickém zpracování dat a samozřejmě všem dobrovolníkům, kteří se zúčastnili studie. Největší dík, zdaleka nejen za výrobu všech dvanácti mirror boxů, ale patří Honzovi.

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	7
ÚVOD.....	9
1 PŘEHLED POZNATKŮ	10
1.1 NOCICEPCE A BOLEST	10
1.2 PERCEPCE BOLESTI	11
1.2.1 Receptory bolesti.....	11
1.2.2 Vedení bolestivých vzruchů z míchy do vyšších struktur CNS	12
1.2.3 Dráhy bolesti	13
1.2.3.1 Tr. spinothalamicus	13
1.2.3.2 Tr. spinoreticularis.....	14
1.2.3.3 Tr. spinotectalis	14
1.2.4 Gliové buňky.....	14
1.2.5 Centrální lokalizace bolesti	16
1.3 MODULACE NOCICEPCE.....	17
1.3.1 Modulace nocicepce v zadním rohu míšním.....	17
1.3.2 Excitační neurotransmitery a neuromodulátory	18
1.3.3 Inhibiční modulační mechanismy v zadních rozech míšních.....	19
1.3.4 Descendentní dráhy modulující nocicepci	20
1.3.5 Centrální senzitivace a potenciace nocicepce na míšní úrovni.....	21
1.4 KLASIFIKACE BOLESTI.....	23
1.5 KOMPLEXNÍ REGIONÁLNÍ BOLESTIVÝ SYNDROM	26
1.5.1 Klinické fáze KRBS.....	27
1.6 SOMATOSENZORICKÉ ABNORMALITY A BOLEST U KRBS	28
1.6.1 Senzorický systém.....	28
1.6.2 Sympatikem udržovaná bolest	29
1.6.3 Vliv sympatické aktivity a katecholaminů na primární aferenci u KRBS.....	30
1.6.4 Mechanismy sympatikem udržované bolesti	30
1.6.5 Úleva od bolesti z blokády sympatiku	32
1.6.6 Sympatický systém a regulace v oblasti kůže a hlubokých somatických vrstvách	32
1.6.7 Nálezy svědčící pro autonomní dysregulaci u KRBS I. typu	33
1.7 KORTIKÁLNÍ REORGANIZACE	33
1.8 STUDIE PROKAZUJÍCÍ KORTIKÁLNÍ ZMĚNY U KRBS	34
1.8.1 Referred sensations/Přenesená citlivost	34
1.8.2 Dysynchronie a mirror neurony	36
1.8.3 Magnetoencefalografická detekce kortikálních změn	37
1.8.4 Narušení tělesného schématu	37
1.9 LÉČEBNÉ STRATEGIE U KRBS	39
1.9.1 Fyzioterapeutické přístupy	39
1.9.1.1 Konvenční postupy fyzioterapie u KRBS.....	40
1.9.1.2 Fyzikální terapie	41
1.9.2 Terapeutické přístupy zaměřené na normalizaci mozkových funkcí	42
1.9.2.1 Mirror therapy	43
1.9.2.2 Graded motor imagery program	45
2 CÍLE A HYPOTÉZY	46
3 METODIKA	48
3.1 CHARAKTERISTIKA SOUBORU PROBANDŮ	48
3.2 VYŠETŘENÍ PROBANDŮ	49
3.2.1 Dotazníky a anamnéza	49
3.2.2 Průběh vyšetření.....	50
3.3 POPIS VYŠETŘOVANÝCH PARAMETRŮ	51
3.3.1 Rozsah pohybu (ROM)	51

3.3.2	PegBoard.....	51
3.3.3	Balónková ruční dynamometrie	51
3.3.4	Teplotní diference	52
3.3.5	Test alodynie	52
3.3.6	Detekce prahu citlivosti pro mechanické vjemy	52
3.3.7	Wind-up	53
3.3.8	„Referred sensations“	54
3.3.9	Fantomové pocity.....	54
3.3.10	Objem ruky a předloktí.....	54
3.4	METODIKA MIRROR TERAPIE	55
3.4.1	Hodnocení bolesti	56
3.5	ZPRACOVÁNÍ DAT.....	57
4	VÝSLEDKY.....	58
4.1	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÝCH SKUPIN, KVALITA ŽIVOTA	58
4.2	KOMPONENTY OVLIVŇUJÍCÍ KVALITU ŽIVOTA	60
4.3	HODNOCENÍ BOLESTI.....	61
4.4	FUNKCE RUKY	64
4.5	WIND UP RATIO	67
4.6	TEPLOTA A OBJEM	67
4.7	GONIOMETRIE	67
4.8	ALODYNIE, DETEKCE PRAHU CITLIVOSTI PRO MECHANICKÉ VJEMY, FANTOMOVÉ POCITY	68
4.9	HODNOCENÍ EFEKTU MT – KAZUISTIKA	69
5	DISKUZE.....	73
5.1	DISKUZE K TEORETICKÉ ČÁSTI	73
5.2	DISKUZE K PRAKTICKÉ ČÁSTI	78
	ZÁVĚR	83
	REFERENČNÍ SEZNAM	84
	SEZNAM PŘÍLOH.....	96
	PŘÍLOHY	97

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ADL – activity of daily living

AP – akční potenciál

ATP – adenosintrifosfát

CGRP (calcitonin gene related peptide)

CMP – cévní mozková příhoda

CNS – centrální nervová soustava

EMG - elektromyografie

fMRI – funkční magnetická rezonance

GABA - γ -aminomáselná kyselina

GMI – graded motor imagery

HK – horní končetina

KRBS – komplexní regionální bolestivý syndrom

IASP – International Association for the Study of Pain (mezinárodní asociace pro studium bolesti)

IP3 – inositol trifosfát

M1 – primární motorický kortex

MEG - magnetoencefalografie

mGluR – metabotropní glutamátové receptory

MT – mirror therapy

NGF – nerve growth factor

NMDA - N-metyl-D-aspartát

NO – oxid dusnatý

NOS – syntáza oxidu dusnatého

NS – nervová soustava

TNF α - tumor necrosis factor- α

PAG – periaquaduktální šed' mesencephala

PET – pozitronová emisní tomografie

PM – premotorický kortex

PNB – periferní neuropatická bolest

ROM – range of motion/rozsah pohybu

S1 – primární somatosenzorický kortex

S2 – sekundární somatosenzorický kortex

SGC – satelitní gliové buňky

SPECT – tomografická scintigrafie

SMP – sympathetically maintained pain

TNF- α - Tumor necrosis factor- α

tr. - tractus

VAS – vizuální analogová škála

WUR – Wind Up Ratio

QL – Quality of live (kvalita života)

ÚVOD

Komplexní regionální bolestivý syndrom je příkladem onemocnění, jehož etiopatogeneze je navzdory výzkumům posledních let, pracujících s hypotézou centrální složky onemocnění, tradičně spojována s periferními a spinálními mechanismy.

Obvyklé terapeutické postupy zaměřené primárně na periferní symptomy se tak ukazují jako neúčinné. Jako možná vhodná alternativa se podle recentní zahraniční literatury jeví terapie zaměřená na ovlivnění suspektních maladaptivních změn na korové úrovni. Konkrétně u pacientů s KRBS se jeví jako velmi potentní princip falešné vizuální zpětné vazby realizovaný pomocí tzv. mirror therapy – jedná se o ustálený termín, který nemá zavedený český ekvivalent.

Využitím mirror therapy u pacientů s KRBS I. typu se zabývali autoři McCabe, Ramachandran, Althuler, Moseley a Tichalaar. My jsme se rozhodli tyto nálezy ověřit u našich pacientů a oproti dosud publikovaným pracím jsme obohatili naši metodiku o sledování změn kožní teploty, objemu končetiny, mechanického senzitivního prahu, síly stisku a funkce jemné motoriky ruky, jako hodnotící objektivizační parametry vedle subjektivních hodnot bolesti sledovaných pomocí numerické škály a hodnocení kvality života.

1 PŘEHLED POZNATKŮ

1.1 NOCICEPCE A BOLEST

Termín nocicepce je odvozen z latinského slova nocere = „škodit / ublížit“. Nocicepce je neurální proces, zahrnující transdukční mechanismy, jimiž volná nervová zakončení primárních sensorických neuronů detekují a přenáší informaci o škodlivých stimulech do CNS (Loeser, 2000, s.2-6). Mezinárodní asociace pro studium bolesti (International Association for the Study of Pain; IASP) definuje nociceptory, jako „vysokoprahové sensorické receptory periferního nervového systému, které jsou schopné detekovat a přenášet informace o škodlivých podnětech“ (2011).

V případě bolesti je definice dle IASP následující: „Bolest je nepříjemná sensorická a emocionální zkušenost, spojená se skutečným nebo potencionálním poškozením tkáně, nebo je popisována výrazy takového poškození“. Tato definice jinými slovy znamená, že bolest není jen sensorický proces, ale také citově subjektivní fenomén, který ovlivňuje celou řadu fyziologických, psychických a emocionálních procesů. Bolest nelze zcela objektivně posuzovat (Rokyta, 2009, s.21).

Všechny sensorické systémy, včetně nocicepčního, musí nejprve převést podněty z vnějšího prostředí na elektrochemické signály. V případě zraku nebo čichu detekují primární smyslové neurony pouze jeden typ signálu. V tomto ohledu je nocicepce výjimečná, neboť jednotlivé primární sensorické neurony zprostředkovávající bolest mají pozoruhodnou schopnost rozlišovat celou řadu fyzikálních a chemických podnětů. Polymodální nociceptory jsou vybaveny rozmanitým repertoárem transdukčních mechanismů, které umožňují, že jeden nociceptor může současně zaznamenávat a integrovat chemické i fyzikální podněty. Díky tomu může buňka efektivně integrovat informace a odpovídat na komplexní změny ve fyziologickém prostředí (Julius a Basbaum, 2001, s.205 - 209).

Nocicepce na rozdíl od bolesti, nevyžaduje kognitivní a emoční zpracování v mozku. Proto také nelze nocicepci popisovat jako „prožitek“.

Dle etáže zpracování nociceptivního signálu dochází k různé odezvě organismu, kterou lze vidět v systému:

- 1) somatomotorickém
- 2) autonomním / visceromotorickém
- 3) humorálním a imunitním

- 4) afektivně-motivačním
- 5) kognitivně-evaluačním

1.2 PERCEPCE BOLESTI

1.2.1 Receptory bolesti

Primárními a dle Ganonga (2005, s.146) jedinými receptory pro senzorické vnímání bolesti jsou **nociceptory**. S největší pravděpodobností jde o volná, nekorporikulární nervová zakončení aferentních vláken. Nociceptory jsou pro bolest specifické a nereagují na žádnou jinou modalitu. Aktivují se pouze při bolestivě nadprahové stimulaci - v klidu tzv. „silent receptors“ (Millan, 1999, s.13). K převodu signálu bolesti využívají Na^+ , K^+ kanály. Nociceptory jsou přítomny ve všech tkáních těla (Rokyta, 2009, s.22). V porovnání s polymodálními vlákny více odpovídají na chemické podněty, např. histamin či kapsaicin (Basbaum a kol., 2009, s. 282-284).

Dle Rokyty (2009, s.21-22) druhou a třetí skupinu nociceptorů tvoří nespecifické receptory, které jsou primárně určeny pro reakci na jiné modalit, ale za určitých okolností reagují na bolestivé podněty. Dle reakce na bolestivé podněty a podle způsobu vedení bolestivých vzruchů se dělí na **polymodální nociceptory** a **vysokoprahové mechanoreceptory**.

Polymodální nociceptory reagují na více modalit, především však na teplo a chlad. Ruffiniho tělíska reagují zejména na zvýšení teploty a Krauseho tělíska na pokles teploty (Meyer et al., 2006, s.4). Na tepelné změny ale mohou reagovat i další typy receptorů. Když ovšem tepelná změna překročí fyziologickou hranici, jsou intenzivní signály z těchto receptorů vnímány bolestivě (Rokyta, 2009, s.22). Tento systém je tvořen nemyelinizovanými C vlákny o průměru 0,4 – 1,2 μm . Vlákna C jsou uložena v laterální části zadních kořenů míšních. Vedou vzruchy nízkou rychlostí 0,5 – 2 m/s.

Vysokoprahové mechanoreceptory reagují převážně na mechanické podráždění. Při zvýšené intenzitě stimulace signalizují působící podněty jako bolestivé. Práh dráždění mechanoreceptorů je individuálně velmi variabilní, jsou to vysokoprahové mechanosenzory. Patří mezi ně Vater-Paciniho tělíska (tah, tlak, vibrace), Merkelovy disky (dotyk a tlak) a Meissnerova tělíska pro taktilní cití (dotyk,

tlak). Receptory s velmi vysokým mechanickým prahem dráždivosti jsou dle Meyera et al. (2006, s.4) obsaženy až v 30 % A δ (rychlost vedení 12-30m/s) a C-vláken.

Obě skupiny vláken končí v zadních rozích míšních. C-vláčka končí v Rexedově lamině I a II, zatímco vlákna A δ primárně končí na neuronech laminy I a V. Na rychlost vedení v těchto vláknech působí různé látky, například volné mastné kyseliny, oxid dusnatý (NO), ale také NMDA (N-metyl-D-aspartát). Synaptickým přenašečem uvolňovaným primárními aferentními vlákny vedoucími bolest je substance P.

1.2.2 Vedení bolestivých vzruchů z míchy do vyšších struktur CNS

Dráha bolesti je tříneuronová. *Prvním neuronem* dráhy bolesti je pseudounipolární buňka (T-buňka) spinálního ganglia. Vede podnět od nociceptoru. Nocicepční vlákna prvního neuronu vstupují do zadních rohů míšních, kde vystupují, nebo sestupují o několik segmentů výše, nebo níže, a vytvářejí synapse s neurony zadních rohů míšních. Vzruchy odtud mohou být rychle převedeny na α -motoneurony v předních rozích míšních, což zabezpečuje reflexní motorickou odpověď na bolestivý podnět (Rokyta, 2006, s.59).

Druhý neuron dráhy bolesti je uložen v zadních rozích míšních. V Rexedových zónách zadních rohů míšních už existuje distribuce rozložení podle typu bolesti. Povrchní, akutní bolest prochází povrchními Rexedovými zónami v substantia gelatinosa Rolandi (zóny 1 a 2). Spolu s třetí vrstvou vytváří tzv. nucleus proprius. Bolest viscerálního typu se projikuje převážně do hlubších vrstev 5, 8 a 10 (Millan, 1999, s.21).

Z míchy jsou bolestivé vzruchy vedeny do vyšších etáží nervového systému anterolaterálním systémem (tractus spinothalamicus, tr. spinoreticularis, tr. spinotectalis). Tyto dráhy probíhají míchou v postranních a předních míšních provazcích. Albe-Fessard (1998, s.83-85) toto konvenční dělení rozšiřuje na základě animálních výzkumů o poznatky o spinothalamickém traktu, který dělí na tr. neospinothalamicus, tr. paleospinothalamicus a tr. spinomesencephalicus.

Třetí neuron dráhy zajišťuje přepojení vzruchů v thalamu, odkud informace jdou do somatosenzorické kůry asociačních korových oblastí. Bolest aktivuje 3 korové oblasti: SI, SII a gyrus cingularis na kontralaterální straně bolestivého podráždění.

1.2.3 Dráhy bolesti

1.2.3.1 Tr. spinothalamicus

Tractus spinothalamicus vede akutní a rychlou bolest, hrubou kožní citlivost a teplo z kožních receptorů do thalamu. Dráha má méně synapsí a bolest je zde vedena především rychle vedoucími myelinizovanými A δ vlákny, proto se označuje jako rychlá. Axony druhého neuronu spinothalamického traktu se kříží v příslušném míšním segmentu, proto mají opačné somatotopické uspořádání než lemniskální systém. Kmenem prostupuje laterálně od mediálního lemnisku do nucleus ventralis posterolateralis thalami. Odtud vlákna pokračují do kortexu (oblast primárního a sekundárního somatosenzorického kortexu; S1 a S2).

Tr. neospinothalamicus (laterální dráha bolesti)

V S1 oblasti končí na nociceptivně-specifických neuronech, které odpovídají na intenzitu nociceptivní stimulace. Tyto neurony mají patřičně malá periferní receptivní pole, ideální pro kódování lokalizace a intenzity bolesti.

Nociceptivní neurony v S2 jsou méně početné a mnoho z nich dostává též vizuální inputy. Zdá se, že mohou být spojeny s vizuální pozorností na zdroj stimulu (Millan, 1999, s.32).

Tr. paleospinothalamicus a tr. spinomesencephalicus (mediální dráha bolesti)

Mediální dráha je polysynaptická. Vyznačuje se difúznější projekcí.

Tr. paleospinothalamicus jde cestou tr. spinoretikularis a tr. trigeminoretikularis do nespecifického kontralaterálního thalamu (zejména intralaminárních jader) s další projekcí do předního cingulárního kortexu. Anteriorní cingulum zodpovídá za afektivní komponentu bolestivého zážitku. Nemá ale vliv na vnímání intenzity bolesti. Přesně stejný výsledek má injekce morfinu – anteriorní cingulum má nejvyšší počet opioidních receptorů z celé mozkové kůry (Millan, 1999, s.32).

Tr. spinomesencephalicus začíná v I. Rexedově lamině, probíhá v bočních provazcích míšních a končí v substantia grisea centralis mesencephala. Neurony této oblasti poté projikují své axony do fasciculus longitudinalis dorsalis Schützi. Jde o svazek vláken, který začíná v mediálním hypothalamu, prochází skrz PAG mesencephala do mozkového kmene. Některá jeho vlákna pokračují až do míchy k viscerálním motoneuronům v ncl. intermediolateralis. Spinomesencephalický trakt vede

výhradně algické signály (lamina I). Soudí se, že touto cestou jsou nociceptivní podněty přepojovány do autonomního systému centrálního nervstva a přes hypothalamus do emotivních a motivačních center limbického systému (Millan, 1999, s.32).

1.2.3.2 Tr. spinoreticularis

Tr. spinoreticularis vede především tupou, špatně lokalizovatelnou bolest. Jde o fylogeneticky starší dráhu než jsou předchozí a převažují v ní nemyelinizovaná vlákna typu C. Dráha končí v mediálních jádrech retikulární formace a odtud na tuto dráhu navazuje ascendentní aktivační systém retikulární formace. Stimulací tzv. vzestupného retikulárního aktivačního systému bolest ovlivňuje úroveň bdělosti (Rokyta, 2006, s.59). Retikulární formace mozku zajišťuje propojení dráhy s limbickým systémem (emoční složka bolesti) a pravděpodobně i hypothalamem (neuroendokrinní odpověď na bolest) (Dostrovsky a Craig, 2006, s.192).

1.2.3.3 Tr. spinotectalis vede podněty z kůže do tecta, kde se v colliculus superior a inferior integrují se zrakovými a sluchovými informacemi.

K těmto drahám se někdy přidružují informace dráhy zadních provazců míšních (tr. spino-bulbo-thalamo-corticalis), kudy se, jak ukazují výzkumy posledních let, také mohou vést bolestivé informace, zejména z hlubokých struktur, a to především ze tkání poskytujících proprioceptivní informace - svaly, šlachy, klouby (Millan, 1999, s.33).

Předpokládá se, že vlákna A δ , která vedou hlavně rychlou a ostrou bolest, končí v jádrech ventrobazálního thalamu, zatímco vlákna C, která vedou déletrvající a tupou bolest, končí v intralaminárních jádrech thalamu.

1.2.4 Gliové buňky

Gliové buňky tvořící podpůrnou tkáň NS se sice nepodílí na generování ani vedení akčních potenciálů (AP), přesto mají nezastupitelnou roli. Poskytují neuronům zásoby energie, udržují stabilní iontové složení extracelulárního prostředí a zabezpečují imunitní ochranu. Spinální gliové buňky se díky své plasticitě významně podílejí na vzniku a udržování patologické bolesti, charakterizované zvýšenou citlivostí k běžně nebolestivým podnětům. Na aktivaci glií, ve smyslu modulace nocicepce, se podílejí neurotransmitery, jako substance P, glutamát, ATP, opioidy, chemokiny a glukokortikoidy, uvolňované z poškozených neuronů. Mezi látky, které uvolňují aktivované glie, patří především cytokiny a chemokiny, ale i ATP a NO, které zpětně

působí jak na poraněné neurony, tak i na gliové buňky samotné (Watkins, 2007). Mezi gliové buňky CNS patří oligodendrocyty, ependymové buňky, mikroglie a astrocyty. V periférii se nachází Schwanovy buňky a satelitní gliové buňky. Oligodendrocyty v CNS tvoří myelinové pochvy kolem několika axonů. Jejich role v modulaci nocicepce zatím nebyla dostatečně popsána (Millan, 1999, s.26).

Mikroglie jsou „aktivovány“ v podmínkách, které jsou rozpoznány jako ohrožující strukturní, či funkční integritu CNS (poranění, zánět, ischemie či průnik patogenu) (Millan, 1999, s.27). Několik hodin poté, co dojde k poranění periferního nervu, se mikroglie přesouvají do povrchových lamin zadních rohů míšních k centrálnímu konci aferentního nervu a k tělům motoneuronů ve ventrálních rozích, jejichž axony byly také poškozeny. Aktivované mikroglie pak vylučují širokou paletu signálních molekul, včetně prozánětlivých cytokinů – interleukinu IL-1 β (IL-1 β), IL-6 a TNF α (tumor necrosis factor- α), které zesilují centrální senzitivizaci a mohou tak vyvolávat přetrvávající bolest spojenou s poraněním nervu či zánětem v periférii (Basbaum a kol., 2009, s.275-280; Millan, 1999, s.27). Významným aktivátorem mikroglíí je extracelulární ATP uvolňovaný při poškození tkáně. ATP vazbou na purinergní receptory mikroglíí vyvolává výlev TNF α . Podobně jako poranění nervu, také zánět, vyvolaný v periférii vede k aktivaci gliových buněk v míše. Raghavendra a kol. (2004, s. 468-472) ukazují, že po vyvolání zánětu v periférii jsou v zadních rozích míšních nejprve během akutní fáze aktivovány mikroglie, které produkují IL-1 β a IL-6 a TNF α . Až následně tyto cytokiny aktivují astrocyty. Zvýšení aktivity obou typů glií a zvýšená produkce cytokinů vede k rozvoji alodynzie a hyperalgezie.

Astrocyty mohou být aktivovány za stejných podmínek jako mikroglie. Vytváří podpůrnou tkáň pro neurony jak po stránce anatomické, tak po stránce udržování homeostázy. Pomocí napětově řízených iontových kanálů se podílejí na udržování stabilní hladiny extracelulárních iontů, odstraňují některé neurotransmitery ze synaptické štěrbin, mohou regulovat přežívání neuronů, diferenciaci, růst a formování synapsí (Basbaum a kol., 2009, s.267-272). Astrocyty mají za normálních fyziologických podmínek hlavní význam v odstraňování glutamátu ze synaptické štěrbin. To činí prostřednictvím svého vysokoafinního glutamátového transportéru GLT-1 a glutamát-aspartátového transportéru GLAST. Za patologických podmínek však dochází k úbytku a změnám v lokalizaci obou typů glutamátových receptorů na membránách astrocytů, zatímco dochází k jejich expresi na mikroglíích. Nedostatečné vychytávání glutamátu, hlavního excitačního neurotransmiteru CNS astrocyty ze

synaptických štěrbin, vede v zadních rožích míšních ke změnám ve zpracování nociceptivních vstupů a zodpovídá za rozvinutí zvýšené citlivosti / hypersenzitivity k taktilním podnětům (Xin a kol., 2009, s.467-472).

Schwanovy buňky vytváří myelinové pochvy axonů mimo CNS. V okolí poškozených nervů jsou zdrojem mnoha mediátorů (PG, NGF, NO a cytokinů), kterými kontrolují fenotyp neuronů, přispívají k zánětu, ale také k regeneraci poškozených aferentních nervů (Millan, 1999, s.27).

Satelitní gliové buňky (SGC) se vyskytují ve spinálních gangliích, kde ohraničují těla sensorických pseudounipolárních neuronů. Jejich funkce je ekvivalentní astrocytům v CNS a i přes odlišnou morfologii sdílí s astrocyty obdobné vlastnosti. V případě poranění primárních sensorických neuronů prochází SGC změnami, v jejichž důsledku se utváří nervové změny, které vedou k vzniku neuropatické bolesti (Ohara a kol., 2009, s.456-458).

1.2.5 Centrální lokalizace bolesti

Ve ventrobazálním komplexu thalamu je bolest přesně somatotopicky lokalizována. Neurony v mediálním thalamu specifickou organizací nemají (Dostrovski a Craig, 2006, s. 190). Vlákná z obou skupin thalamických jader pak vstupují do mozkové kůry a také do limbického systému, který reguluje emoce a paměť. Vlákná z ventrobazálního komplexu vedou do oblasti mozkové kůry zvané gyrus postcentralis (Rokyta, 2006, s.60).

Vlákná z intralaminárních jader thalamu vedou do gyrus cinguli, prefrontálního kortexu, insuly a předního cingulárního kortexu (Rokyta, 2006, s.59). Zvláštní pozornost vzbuzuje to, že elektrická stimulace ncl. ventroposterolateralis nevyvolává bolestivé fenomény, kdežto stimulace intralaminárních jader thalamu bolest vyvolá (Albe-Fessard, 1998, s.111). Je ale prokázána komunikace těchto dvou skupin jader mezi sebou – je nepřímá a děje se prostřednictvím nucleus reticularis thalami. Jádra obou skupin mají velmi intenzivní spoje. Existují také četné spoje do bazálních ganglií (Bushnell a Apkarian, 2006, s.108).

Přes parabrachiální jádra systému retikulární formace jsou vedeny impulzy do hypothalamu a limbického systému, který ovlivňuje především emotivní složku bolesti. Retikulární systém má spoje i s jádrem locus coeruleus, které se významně účastní na modulaci bolesti a které má přímý vztah k reakcím strachu a úniku (Bushnell a

Apkarian, 2006, s.108). Do signalizace a pro integraci informací v kortexu zahrnují tito autoři i cestu přes striatum či zmiňují roli periakvedukální šedi v mesencephalu.

V mozkové kůře v oblasti gyrus postcentralis je lokalizována ostrá přímá bolest, zatímco bolest tupá a především viscerální je lokalizována spíše v mimofrontálních oblastech, a to konkrétně v gyrus cinguli (Zeilhofer, 2005, s. 86-90).

Bushnell a Apkarian (2006, s.107-110) na základě mnoha již dříve publikovaných studií (fMRI,PET, SPECT) popisují nejčastěji aktivovaná místa mozku při bolestivém vjemu následovně: S1 a S2 kortex (časové a prostorové aspekty bolesti a její intenzita), přední cingulární komplex a insula (afektivní složka bolesti), prefrontální kortex (zejména kognitivní zpracování bolesti), thalamus a cerebellum (jakožto možný modulátor aferentní nociceptivní aktivity). Aktivaci cerebella při bolestivé stimulaci potvrzuje i Rokyta (2006, s.49).

Rokyta (2006, s.48) říká, že neexistuje striktní lokalizace distribuce jednotlivých typů bolesti. „I akutní bolest se percipuje v limbickém systému jak v podkorovém, tak korovém. I chronická bolest může být vedena do gyrus postcentralis (Rokyta, 2006, s.48).“

1.3 MODULACE NOCICEPCE

1.3.1 Modulace nocicepce v zadním rohu míšním

Oblast zadního rohu míšního je místem prvního zpracování informace z periferie. Dochází zde ke komplexní integraci podnětů přinášejících aferentními nervovými vlákny, ale i podnětů endogenního původu, které přicházejí po descendentních drahách ze supraspinálních oblastí. Synaptický přenos mezi aferentními vlákny a projekčními neurony zadních rohů míšních není statickým procesem, nýbrž jde o dynamickou interakci lokálních interneuronů, descendentních pro- a anti-nociceptivních drah a chemických mediátorů, uvolňovaných z neuronů a gliových buněk (Zeilhofer, 2005, s. 90-92).

Výsledná informace, která je ze zadních rohů míšních předávána vyšším centřem nervové soustavy (CNS), je ovlivněna několika mechanismy:

1.) Kontrolou ze supraspinálních center

2.) Aktivitou souběžných A β vláken - Senzitivní aference přinášená vlákny o nejmenším průměru (A δ a C-vlákna) je převedena interneurony zadního míšního rohu zkříženým svazkem do ventrální části míchy na kontralaterální straně (anterolaterální systém). Tato dráha však díky kolaterálám vláken A α , A β a A δ dorsálních provazců může být aktivována i informací z mechanoreceptorů. Dle předpokladů Goldscheidera (Wells, Hoisington, 1931, s. 354) je tímto umožněno, že silné stimulace hmatových receptorů dovolují projít spinální synapsí, která ale nepředává informaci vyvolanou slabými podněty. Tímto mechanismem se zřejmě dá vysvětlit vznik hyperalgie, kdy senzitivizace zadního míšního rohu změní prostupnost synapsí a způsobí, že taktilní podněty působí nociceptivně.

3.) Modulací v rámci jednotlivých míšních segmentů (Steeds, 2013, s.49-53).

1.3.2 Excitační neurotransmitery a neuromodulátory

Mezi hlavní excitační neurotransmitery a neuromodulátory patří excitační aminokyseliny (glutamát, aspartát) a neuropeptidy (substance P, neurokinin A). K dalším, nocicepci modulujícím mediátorům řadíme například adenosintrifosfát (ATP), oxid dusnatý (NO), metabolity fosfolipidů - prostanoidy, cytokiny, růstové faktory (neurotrofiny – např. NGF a GDNF) a peptidy CGRP (Calcitonin gene-related peptid), bradykinin, galanin či cholecystokinin.

Nejrozšířenějším excitačním neurotransmiterem v CNS je *glutamát*, který na postsynaptické membráně aktivuje řadu ligandem otvíraných receptorů, jejichž součástí je i iontový kanál. V modulaci nocicepcie se jako významnější jeví metabotropní glutamátové receptory (mGluR) spřažené s G-proteiny, které jsou po poranění zodpovědné za plastické změny na synapsích mezi centrálními zakončeními aferentních nervů a neurony druhého řádu v zadních rozích míšních. Tyto změny vedou k centrální senzitivizaci a hyperexcitabilitě neuronů (Neugebauer, 2002, s.1-8).

Substance P a *neurokinin A* patří mezi peptidy podílející se na neurogenním zánětu, tedy procesu, kdy jsou prozánětlivé látky vylučovány samotnými sensorickými neurony o malém průměru (Mantyh, 1989, s.628-629). Při zánětu v periférii a poškození míšních či periferních nervů dochází v zadních rozích míšních k zvýšení exprese NK1

receptorů. Substance P vyvolává prostřednictvím NK1 receptorů masivní zesílení aktivity NMDA receptorů. Následný zvýšený influx Ca^{2+} do buňky aktivuje Ca^{2+} dependentní signální dráhy, včetně protein kináz a transkripčních faktorů. V důsledku těchto dějů dochází u zánětlivé a neuropatické bolesti k rozvoji hypersenzitivity (Sandkühler, 2010, s.798-799).

CGRP je v zadních rozích míšních vylučován především z nemyelinizovaných C vláken, v menší míře také z A δ . Společně se substancí P a neurokininem A se *CGRP* podílí na neurogenním zánětu. Experimentální podání samotného *CGRP* vyvolalo zánětlivou odpověď, avšak bolest byla pociťována pouze při podání *CGRP* ve směsi se substancí P nebo NKA (Pedersen-Bjergaard a kol., 1991, s.333-337).

1.3.3 Inhibiční modulační mechanismy v zadních rozích míšních

Mezi inhibiční látky, podílející se na endogenní modulaci nocicepce řadíme inhibiční aminokyseliny (kyselina γ -aminomáselná - GABA, glycin) a opioidy.

Poškození aferentního nervu má významný vliv na funkci inhibičních interneuronů. Po parciální lézi periferního nervu dochází v zadních rozích míšních k poklesu GABAergní transmise. To je způsobeno buď přímo apoptózou inhibičních interneuronů, nebo poklesem syntézy GABA v těchto interneuronech. Pokles presynapticky uvolňované GABA má za následek útlum postsynaptické inhibice zprostředkované GABA receptory na membránách projekčních neuronů v II. Rexedově lamině. Při kompletním přerušení periferního nervu k poklesu GABAergní transmise nedochází, neboť centrální zakončení přerušovaných aferentních vláken na interneurony už nemohou působit. Z toho je patrné, že inhibiční interneurony jsou přímo ovlivňovány neuromodulátory z periferních aferentních vláken (Moore et al., 2002, s.6724-6726).

Snížení aktivity inhibičních, glycinergních a GABAergních interneuronů a receptorů přispívá k rozvoji zánětlivé a neuropatické bolesti mnohem více, než zvýšená citlivost samotných sensorických neuronů (Zeilhofer, 2005, s.81).

Existují tři třídy (μ , κ a δ) a několik podtypů opioidních receptorů. V zadních rozích míšních se nacházejí pre- i postsynapticky, nejvíce v povrchových laminách I a zejména II. Jejich endogenními agonisty jsou endomorfiny, enkefaliny a dynorfiny. Největší potenciál na tlumení excitačního glutamatergního výlevu mají μ -receptory na C

vláknech. Zde byl po podání agonisty zjištěn největší vliv na snížení evokované postsynaptické excitace. V menší míře postsynaptickou excitaci redukuje také μ -receptory na A δ vláknech a δ -receptory na C i A δ vláknech (Ikoma a kol., 2007, s.809).

Poranění periferního nervu má za následek pokles exprese mRNA μ -receptoru v gangliu zadního rohu míšního. K tomuto snížení však dochází pouze v poškozených neuronech, nikoli v celém nervu. Důsledkem je snížení počtu μ -receptorů na centrálních zakončeních poškozených aferentních vláken. Tyto změny vysvětlují, proč podávání agonistů μ -receptorů u neuropatické bolesti dostatečně netlumí bolest (Kohno a kol., 2005, s.85-87).

Opioidy a jejich receptory však nejsou významné jen na míšní úrovni. Při zánětu v periférii jsou významným zdrojem opioidů buňky imunitního systému. Ty se kumulují kolem zánětlivého ložiska a produkují ve zvýšené míře nocicepci tlumící β -endorfin, který se váže na receptory na nemyelinizovaných C vláknech (Stein a kol., 1990, s.5935-5936).

1.3.4 Descendentní dráhy modulující nocicepci

V endogenní analgezi hraje zcela stěžejní roli oblast středního mozku, substantia grisea centralis mesencephali (PAG). PAG integruje vstupy z thalamu, amygdaly a kortexu, ale také z kolaterál spinothalamického traktu (Steeds, 2013, s.52).

Neurony PAG projikují descendentní spoje do retikulární formace horní části prodloužené míchy. Vlákna zde končí na ncl. raphe magnus a ncl. raphe dorsalis. Tato jádra posléze vydávají axony sestupující v dorzolaterálních provazcích míchy a pronikají do substantia gelatinosa Rolandi v II. Rexedově lamině zadních rohů míšních. Končí zde na neuronech, které jsou schopné presynaptickou inhibicí utlumit nebo úplně zablokovat přenos informací na synapsích primárních nociceptivních vláken A δ a C s projekčním neuronem zadních rohů míšních. Existence obdobných spojů je předpokládána i v trigeminovém systému (Králíček, 2011, s.86).

Na synapsích výše popsaných descendentních drah, někdy označovaných jako „analgetický systém mozku“, byly popsány dva typy mediátorů. Neurony PAG převádějí signál prostřednictvím endogenního opiátu enkefalinu. Neurony ncl. raphe magnus produkují serotonin a buňky v substantia gelatinosa Rolandi opět enkefalin. Zmiňovaný mechanismus presynaptické inhibice je pravděpodobně založen na schopnosti enkefalinu blokovat prostřednictvím specifických membránových receptorů

Ca²⁺ kanály, což v důsledku znamená menší mobilizaci synaptických vezikul a pokles množství mediátoru uvolňovaného do synaptické štěrbině mezi axonem buňky spinálního ganglia a projekčním neuronem zadních míšních rohů. Mediátorem tohoto přenosu je substance P (Králíček, 2011, s.87).

1.3.5 Centrální senzitivace a potenciace nocicepce na míšní úrovni

Centrální senzitivaci definuje IASP (2012) jako „zvýšenou citlivost nociceptivních neuronů v centrálním nervovém systému k obvyklým nebo podprahovým aferentním vstupům“.

K centrální senzitivaci dochází na synapsích mezi aferentními nervovými vlákny a neurony v zadních rožích míšních. Centrální senzitivace je proces, kdy nociceptivní informace, vstupující do zadních rohů míšních, může vyvolat dlouhodobé, ale vratné zvýšení dráždivosti postsynaptických membrán a oslabení inhibičních mechanismů, což vede k zvýšení účinnosti synaptického přenosu. K těmto změnám dochází většinou v reakci na vysokou aktivitu aferentních vláken, způsobenou například zánětem nebo poraněním nervu. V důsledku centrální senzitivace dochází v postsynaptických neuronech zadních rohů míšních ke snížení prahu, rozvoji či zesílení spontánní aktivity, zesílení časové sumace a tím ke generování akčních potenciálů s vyšší frekvencí, než za normálních okolností.

Senzitivované míšní nociceptivní neurony následně reagují i na podprahové stimulace (např. zprostředkované A β vlákny), které za normálních okolností nevedly ke vzniku akčního potenciálu a nebyly tak vnímány jako bolestivé. Tyto změny zásadně přispívají ke vzniku zvýšené citlivosti na periferní podněty a k mechanické alodynii a hyperalgezi. Jsou rovněž zodpovědné za změny ve vnímání jak akutní, tak chronické bolesti (Latremoliere a Woolf, 2009, s.920-921; Woolf, 2011, s. 213).

Na fenomén centrální senzitivace lze také nahlížet jako na obranný mechanismus specifický pro nocicepci, který přispívá k zachování integrity organismu tím, že při poškození tkání vyvolává přecitlivělost i v reakci na obvykle nebolestivé podněty, čímž chrání organismus před dalším poškozením (Latremoliere a Woolf, 2010, s.801-802).

Z hlediska délky trvání a transdukčních mechanismů je centrální senzitivace charakterizována dvěma fázemi: 1.) Časná fáze - závisí na fosforylaci glutamátových receptorů a iontových kanálů. Tyto změny nastávají prakticky okamžitě a uplatňují se zejména během prvních 3 hodin. 2.) Pozdní fáze se začíná uplatňovat zhruba po 3 hodinách od indukce změn. Závisí na syntéze nových proteinů, odpovědných za

déletrvající změny, podílející se na udržování stavu centrální senzitivace (Sandkühler, 2010, s. 798; Woolf, 2011, s.213).

Podkladem iniciace a udržování centrální senzitivace jsou mechanismy založené především na aktivaci NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptorů, s čímž souvisí nárůst intracelulární koncentrace Ca^{2+} iontů v neuronech zadních rohů míšních. Podání antagonistů NMDA receptorů brání rozvoji, případně tlumí již rozvinutou taktilní hypersenzitivitu (Ma a Woolf, 1995, s.388-389).

Ukázalo se však, že důležitou roli v rozvoji hypersenzitivity mají vedle NMDA receptorů také metabotropní glutamátové receptory I. skupiny, které prostřednictvím aktivace fosfolipázy C a druhých poslů, přispívají k zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} . Vzrůst intracelulární hladiny Ca^{2+} následně zvyšuje aktivitu Ca^{2+} -dependentních komponent mnoha signálních drah. Jde např. o celou řadu kináz – proteinkinázy A a C, Ca^{2+} /kalmmodulin-dependentní protein kinázu II, rodinu mitogeny aktivovaných protein kináz, dále fosfolipáza C, IP3 (inositol trifosfát) receptor, nebo kalmmodulin-dependentní izoformy syntázy oxidu dusnatého *m*NOS a *e*NOS (Latremoliere a Woolf, 2009, s.920-924; Sandkühler, 2007, s.798-799).

Na indukci centrální senzitivace se významně podílí také substance P, která se společně s glutamátem vylévá z centrálních zakončení C vláken. Jak již bylo řečeno, substance P prostřednictvím NK1 receptorů může způsobit robusní zesílení aktivity NMDA receptorů. Nezanedbatelné účinky má rovněž z C vláken uvolňovaný CGRP (calcitonin gene related peptid). Na postsynaptické membráně totiž aktivuje CGRP1 receptory, které prostřednictvím druhých poslů aktivují proteinkinázu A či proteinkinázu C, jejichž aktivita přispívá k rozvoji senzitivace a mechanické hyperalgie (Sun a kol., 2004, s.2860-2863).

V důsledku těchto změn v postsynaptickém neuronu dochází během časně fáze mj. k fosforylaci AMPA receptorů, což vede ke zvýšení jejich vodivosti. Fosforylace receptorů také reguluje jejich přesun do plazmatické membrány. Fosforylována může být buď GluR1 nebo GluR2 podjednotka. Fosforylace těchto receptorů vede k vzrůstu postsynaptické hyperexcitability (Latremoliere a Woolf, 2009, s.920).

V druhé, pozdní fázi dochází k aktivaci Ca^{2+} -dependentních drah. Činností již výše uvedených kináz dochází k fosforylaci mnohých transkripčních faktorů, zodpovědných za spuštění transkripce genů, důležitých pro dlouhodobé udržení senzitivace. Mezi ně patří např. geny pro protoonkogen c-Fos, NK1 receptor, tirosinkinázový B receptor či cyklooxygenáza COX-2 (Latremoliere a Woolf, 2009, s. 924).

1.4 Klasifikace bolesti

Poznatky klinického výzkumu bolesti druhé poloviny 20. století ukazují, že bolest je nutno nahlížet ve dvou odlišných klinických formách, s odlišnými patofyziologickými mechanizmy. Pouze akutní, po omezenou dobu trvající bolest lze považovat za základním onemocněním podmíněný klinický symptom. Akutní bolest se narozdíl od dlouhodobé bolesti vyznačuje typickým vzorcem jednoduchých vegetativních reakcí v rámci fyziologické stresové odpovědi „fight or flight“. Po uplynutí období 3-6 měsíců dochází k habituaci vegetativních změn, která se vyznačuje slábnutím nebo změnou odpovědi organismu na daný podnět. Lze na ni nahlížet jako na možnou formu adaptace organismu vyznačující se především změnou chování. Komplex těchto změn je nahlížen již jako klinický syndrom sui generis (Neradílek, 2006, s.23).

BOLEST	
Akutní	Chronická
<3-6 měsíců	>3-6 měsíců
+ srdeční frekvence	nespavost
+ tepový objem	nechutenství
+krevní tlak	intolerance bolesti
+dechová frekvence	obstipace
+ šířka zornic	psychomotorická retardace
potivost dlaní	podrážděnost
neklid	bolestivé chování
úniková reakce	sociální izolace
ANXIOZITA	DEPRESE

Tabulka č. 1: Vzorce změn u akutní a chronické bolesti (Neradílek, 2006, s.22).

Z velkého počtu klasifikací bolesti Opavský (2006, s.175) doporučuje patofyziologickou klasifikaci navrženou Lindblomem (2003) publikovanou IASP.

Typ bolesti

❖ **Nociceptivní bolest** - vzniká podrážděním nociceptorů a je dobře léčitelná, protože známe její příčinu (Rokyta, 2009, s.26).

❖ **Periferní neurogenní, zejména neuropatická bolest (PNB)**

IASP definuje neuropatickou nebo také neurogenní bolest jako „bolest, která je iniciována primární lézí nebo dysfunkcí nervového systému“. Jde o patologickou bolest, která nemá žádný protektivní význam (Ambler, 2006, s.227).

Mezi periferními vlákny vzniká efaptický přenos, což znamená, že vzruchy nepřestupují pouze na synapsích na zakončení vláken z jednoho na druhé, ale přechází ze strany jednoho nervu na druhý. Fenomén efapse popisuje boční kontakt axonů A δ a C, kdy se abnormálně převádí akční potenciály z jednoho typu vlákna na typ druhý. Příčinou efapse je sprouting nebo-li pučení výběžků nervových vláken, které se ve skupině paralelních nervových vláken objevuje při dlouhodobém bolestivém dráždění (Rokyta, 2009, s.26). Efaptickému přenosu nedokážeme zabránit, případně musíme bolest tlumit na vyšších etážích CNS.

PNB je dále doprovázena hyperexcitabilitou a ektopickou aktivitou primárních nervových vláken. V patofyziologii PNB nacházíme změněné funkce iontových kanálů, zejména sodíkových. Toto poškození může vést k hyperexcitabilitě některých neuronů, které pak odpovídají i na běžně nebolestivé podněty, nebo odpovídají na bolestivé podněty nepřiměřeným způsobem. To je případ alodynii a hyperalgezie (Woolf, 2011, s. 13).

Při alodynii se snižuje práh pro bolest. Bolest je pak vyvolávána i běžně nebolestivými, tkáň nepoškozujícími stimuly. Hyperalgezie je zvýšená citlivost a snížený práh k bolestivým stimulům nadprahové intenzity. Bolestivý podnět vyvolává vyšší intenzitu bolesti než je přiměřené. Při hyperalgezii nedochází ke změně kvality cití, jako tomu je u alodynii (Millan, 1999, s.73).

❖ **Centrální neurogenní bolest**

Jako možné mechanismy vzniku jsou uváděny (např. Julius a Basbaum, 2001, s.203- 210; Latremoliere a Woolf, 2009, 895-896):

- sensibilizace buněk zadních rohů míšních (NMDA excitace, Ca overload, NO aktivace)
- remodelace struktur zadních rohů míšních se zapojením taktilních vláken do oblastí pro bolest
- selhání bolest modulujících drah

V souvislosti s neurogenní bolestí je vhodné zmínit plasticitu bolesti. Za určitých okolností, např. při patologickém dlouhodobém působení látek, které podporují vznik a vedení nociceptivní informace, může u drah vedoucích bolest docházet k změnám jejich vlastností. Tyto změny jsou následně jedním z mechanismů, zodpovědných za vznik neuropatické bolesti. Nociceptivní informace může být různými mechanismy zpracovávána a modulována v podstatě kdekoliv během svého přenosu, od místa svého vzniku na periférii, až do okamžiku zpracování v CNS. Nejvýznamnějším místem, kde

k modulaci dochází, je oblast zadního rohu míšního. Na modulaci vzniku akčního potenciálu v periférii, nebo modulaci synaptického přenosu v CNS se vedle samotných neuronů mohou podílet i gliové buňky a buňky imunitního systému, které produkcí rozličných neuromodulátorů a stresových hormonů modulují nocicepci zejména při zánětu a poškození celistvosti organismu (Woolf, 2011, s.11-13).

❖ **Dysautonomní bolest** s dysfunkcí sympatiku.

❖ **Psychogenní bolest** nezačíná na periférii, na nocisenzorech, ani na nervových vláknech, ale je generována v centrální nervové soustavě v oblasti limbického systému (Rokyta, 2009, s.24).

❖ **Fantomová bolest**

Na jejím vzniku se podílejí periferní, centrální a psychogenní vlivy (Lejčko, 2001, s.18).

1. Periferní mechanismy:

- Nervová hyperexcitabilita a spontánní chaotický firing aferentních vláken.
- Mechanické iritační faktory a neuromy v oblasti amputačního pahýlu.
- Ischemie a svalové spasmy amputačního pahýlu.
- Dysfunkce sympatiku.

2. Centrální mechanismy:

- Neuroplastické změny zejména v zadních rozích míšních s následnou dysfunkcí a ztrátou schopnosti regulace aferentace inhibicí.
- Supraspinální struktury integrující konečný obraz fantomové bolesti. Velký význam je přikládán reorganizaci somatosenzorického kortexu. Uplatňuje se tzv. paměť bolesti (bolest v předamputačním období zvyšuje incidenci fantomové bolesti), která s alterací senzorického homunkula může podmiňovat průběh a obraz FB.
- Zvýšená incidence FB při výskytu bolestí v předamputačním období.

3. Psychogenní mechanismy

- Určitou roli hrají osobnostní faktory. Pravděpodobnost výskytu FB je vyšší u povahově rigidních jedinců a u osob s nátlakovým způsobem jednání.
- FBK může být i následkem bolestivé interpretace nebolestivých fantomových pocitů.

1.5 Komplexní regionální bolestivý syndrom

Komplexní regionální bolestivý syndrom (KRBS) zahrnuje chronicky probíhající bolestivé stavy, které vznikají nejčastěji jako následek úrazu, ovšem může se rozvinout i po zdánlivě vzdáleném traumatu v oblasti viscerální či jako jeden z důsledků centrální léze (Jänig, Baron, 2002, s.150). V některých případech však úplně postrádáme vyvolávající příčinu (Veldman, Reynen et al., 1993, s.1012).

Vyznačuje se regionálně lokalizovanými klinickými změnami (bolest [spontánní, hyperalgezie, alodyníe], poruchy aktivní i pasivní hybnosti zahrnující zvýšený fyziologický tremor, abnormální regulace průtoku krve, pocení a otoky v oblasti kůže a podkoží, trofické změny kůže, podkoží a kožní adnexy) s maximem distálně od místa prvotní léze. Kombinace vyjádřených symptomů je u pacientů různá (Kozák, Černý, Neradílek, 2006, s.291-292). Spontánní bolest a hyperalgezie proporčně nekoreluje se závažností předchozího traumatu a není lokálně vymezena jí příslušnou oblastí (Stanton-Hicks et al., 1995, s.128).

Vyjádřené klinické změny svojí intenzitou i trváním přesahují očekávaný průběh základního onemocnění, vykazují různou progresi v čase a mohou vyústit do zásadní poruchy funkce pohybového aparátu (Kozák, Černý, Neradílek, 2006, s. 293).

Mezinárodní společnost pro léčbu bolesti (IASP) rozlišuje dva typy KRBS – s lézí periferního nervu (typ I, kauzalgie) a bez poškození periferního nervu (typ II). Přestože u KRBS I. typu není zřejmé nervové poškození, oba dva typy jsou klasifikovány jako neuropatická bolest.

KRBS I. typu (dříve známý jako reflexní sympatická dystrofie, Sudeckův syndrom či algoneurodystrofie) se obvykle rozvíjí po menším traumatu bez zřejmého poškození periferního nervu (zlomenina, podvrtnutí kotníku, modřiny, kožní léze). Pro KRBS I. typu je typická diskrepance mezi závažností příznaků a předchozím traumatem. Symptomy se šíří distálně od místa léze, nerespektují inervační arey jednotlivých nervů a neexistuje korelace mezi typem traumatu a následnými obtížemi. Kromě toho, místo léze nevymezuje umístění příznaků (Stanton-Hicks et al., 1995, s.128; Jänig a Baron, 2002, s.151).

Toto vše svědčí pro tvrzení (Jänig, Baron, 2002, s.152), že KRBS I. typu nemůže být označován pouze jako porucha v oblasti sympatického systému, ani zredukován na změny v oblasti senzomotorického systému či periferie (cévní zánětlivé faktory). Kombinace klinických jevů vyjádřených u pacienta je nejspíš možným důsledkem

centrální dysregulace v oblasti somatosenzorického, motorického a vegetativního systému.

KRBS II. typu (kauzalgie) se rozvíjí jako následek periferní nervové léze nebo tumoru (Stanton-Hicks et al., 1995, s.128; Jänig a Baron, 2002, s.152). Změny v CNS u pacientů s KRBS II. typu jsou přičítány nervové lézi, která způsobuje biochemické, morfologické a patofyziologické změny primárních aferentních neuronů. Fixace a progresse změn souvisí i s poškozením dorzálních ganglií a sekundární centrální projekcí. Oba druhy změn, periferní i centrální, mohou vyústit až ve změny ireverzibilní, které reprezentují atrofickou fázi onemocnění (Jänig, Baron, 2002, s.154).

Dle Kozáka, Neradílka a Černého (2000, s.292): „KRBS je považován za projev systémové dysregulace, charakterizované neschopností autonomních mechanismů řídit a postupně omezovat protiregulační opatření, jejichž středem je oblast mikrocirkulace. V kapilárním řečišti tak vznikne stáza s edémem a hypoxií, způsobující dystrofii vazivovou, svalovou i kostní, s těžkou poruchou kloubní funkce, která se může stát i nevratnou. Na kostech se objevuje poróza různého stupně, od prostého prořidnutí trámčiny po Sudeckovu skvrnitou osteoporózu.“

Zásadní vliv při vzniku KRBS je připisován sympatiku. Za určitých podmínek je podíl na symptomatologii způsoben patologickou aktivitou sympatického nervového systému a u těchto případů je stav označován přímo jako „sympatikem udržovaná bolest“ (Sympathetically Maintained Pain – SMP, Stanton, Hicks, 1995, s.129). Souhrnně lze tedy konstatovat, že nelze souhlasit s často prezentovaným názorem, že se jedná o lokalizované změny spojené s místní reakcí nervového systému či ohraničenou reakcí tkání na noxu.

U lidí s KRBS, majících tendenci k dystonii, byly prokázány změny propioceptivních reflexů na úrovni míšního segmentu. Spinální nebo extrapyramidový původ tremoru na základě rozboru EMG a příznivého vlivu L-DOPA dokládají některá kazuistická sdělení (Navani et al., 2003, s.386-390). Jiní prokazují genetickou dispozici ke KRBS na základě asociace s HLA, zvláště u případů s dystonií (Van Rooijen, 2012, s.784-785).

1.5.1 Klinické fáze KRBS

- Akutní fáze (snížená činnost sympatiku)
- Dystrofická fáze (zvýšená činnost sympatiku)
- Atrofická fáze (ireverzibilní)

„Pokud není KRBS adekvátně léčen, není výjimkou, že symptomatologie přetrvává mnoho měsíců až let pod obrazem jednoho ze tří klinických stadií, do kterých se v praxi běžně rozděluje. Dělení KRBS do stadií podle arbitrárních časových kritérií je problematické, běžně udávané časové hranice je nutno chápat jen jako schematickou orientační pomůcku. Uvádí se například, že II. stadium se vyvíjí za 3–6 měsíců od působení vyvolávající noxy. Z klinického hlediska je naopak zcela zásadní mít na paměti, že ještě II. stadium je při správné léčbě plně reverzibilní, a to bez ohledu na to, jak dlouho celé onemocnění trvá. Poslední atrofické stadium je již ireverzibilní a na léčbu rezistentní. O tom, jak rychle proces proběhne, rozhoduje jeho aktivita a nikoliv jen délka trvání choroby (Kozák, Neradilek, Černý, 2000, s.293).“

1.6 Somatosenzorické abnormality a bolest u KRBS

Až do nedávné doby byly experimentální výzkumy KRBS zaměřovány pouze na bolest, sympatickým systémem udržovanou bolest a kožní změny. To vedlo k poměrně omezenému pohledu na onemocnění s tendencí dávat nociceptivní systém a jeho periferní (a možná i centrální) vazbu na sympatický nervový systém do popředí. Avšak klinická pozorování pacientů KRBS ukazují, že bolest se obvykle promítá do hlubokých vrstev měkkých tkání, že mnoho pacientů nemá sympatikem udržovanou bolest (dle klinických kritérií, např. významné snížení bolesti po sympatické bloádě) a že u 5% pacientů není přítomna dokonce ani spontánní bolest, ale mají evokované patologické bolesti (Jänig, Baron, 2003, s.687-690).

1.6.1 Senzorický systém

Většina pacientů s KRBS I. typu popisuje pálivé spontánní bolesti lokalizované hluboko v distální části postižené končetiny. Intenzita bolesti je naprosto nepřiměřená charakteru počátečního postižení. Bolest se objevuje v závislosti na poloze. Stimuly evokovaná bolest zahrnuje mechanickou a termickou alodynii nebo hyperalgezii. Tyto senzorické abnormality se objevují zprvu u mnoha pacientů; jsou více vyjádřeny distálně, nesledují inervační okrsky, v některých případech dokonce ani stranu traumatu (Maleki et al., 2000, s.259-263). Bolest je typicky vyvolávána při pohybu či tlaku do kloubu, dokonce i když daný kloub není na straně léze, kde bychom to očekávali. Na základě experimentálních nálezů u zvířat, spontánní bolest a různé formy alodynii / hyperalgezie v distální části končetiny jsou považovány za důsledek periferní a centrální senzitivace (Fleming, Westfall, 1988, s.548; Jänig, Koltzenburg, 1991, s.314).

U 50% pacientů s chronickým KRBS I. typu se rozvíjí alodynie /hyperalgezie na celé polovině těla nebo v asociovaném kvadrantu na straně postižené končetiny. U těchto pacientů kvantitativní senzorké testování ukázalo, že práh k mechanickým, tepelným a chladovým stimulům je vyšší na postižené straně těla než na zdravé (Rommel et al., 2001, s.291). Pacienti s takto rozšířeným senzorkým deficitem mají delší dobu onemocnění, vyšší intenzitu bolesti, častější frekvenci mechanické alodynie a vyšší tendenci k rozvoji změn v somatosenzorkém systému než pacienti s prostorově omezenými smyslovými deficity (Rommel et al., 1999, s.99-100). Anatomická distribuce potvrzuje, že tyto změny jsou důsledkem změn v CNS, které mohou způsobit rozsáhlé změny ve vnímání bolestivých a nebolestivých pocitů.

Centrální reprezentace somatosenzorkých vjemů je změněna, pravděpodobně v thalamu a kortexu (Maleki et al., 2000, s.259-260). Tuto teorii potvrzují studie KRBS1 pacientů pomocí PET a magnetoencefalografie (Fukumoto et al, 1999, s.1790-1791). Zůstává otázkou, zda senzorké změny u KRBS1 korelují s fenoménem neglect syndromu (Butler, 2001, s.148) a jestli tak společným jmenovatelem KRBS a neglect syndromu je opravdu chybějící input z hlubokých somatických tkání (kosterní svaly, klouby, fascie) do centrální reprezentace (Jänig, Baron, 2003, s.690).

Většina KRBS pacientů pociťuje klidovou bolest a mechanickou hyperalgezií či alodynii. Otázkou zůstává, zda nebolestivé vjemy pociťované z kloubu jako bolest jsou také změněny. Existuje předpoklad, že kontinuální nociceptivní aferentní vstup by mohl snižovat práh pro vědomé vnímání bolesti a zároveň být dostatečně vysoký pro udržování centrálních změn (Zeilhofer, 2005, s.81).

1.6.2 Sympatikem udržovaná bolest

Jänig a Baron (2003, s.691) na základě klinických zkušeností zpochybňují pro KRBS1 užívané označení jako „sympatikem udržovaná bolest“ (SMP). Pacienti vykazující symptomy tvořící tento syndrom jsou totiž jasně rozdělitelní do dvou skupin dle efektu selektivní blokády sympatiku nebo blokády adrenoreceptorů (Arnér, 1991, s. 17-22). SMP tak je pouze jedním z možných symptomů KRBS, ne však vždy přítomnou a pro diagnózu nutnou podmínkou (Stanton-Hicks et al., 1995, s.129).

Blokády sympatiku jsou využívány při diferenciální diagnostice sympatických bolestivých syndromů. Pokud po nastoupení maximálního účinku blokády (v případě horní končetiny ganglion stellatum) bolest přetrvává, je nutno pomýšlet na patogenetickou účast centrálních mechanismů (Krumova et al., 2011, s.564). Thimineur

et al (1998, s.256) prokázal v rozsáhlé studii zahrnující 243 pacientů s diagnózou KRBS subklinické známky postižení spinothalamické a pyramidové dráhy s latentními lézemi v oblasti prodloužené míchy, foramen occipitale magnum nebo horní cervikální míchy.

1.6.3 Vliv sympatické aktivity a katecholaminů na primární aferentaci u KRBS

Dle klinické studie (Ali et al., 2000, s. 161-168), kdy intrakutánní aplikace noradrenalinu do symptomatické kožní oblasti podněcovala spontánní bolest i dynamickou alodynii/hyperalgezi, která byla utlumena sympatickými blokádami, potvrzují hypotézu, že po parciální nervové lézi (KRBS II. typu) dochází u kožních nociceptorů k rozvoji senzitivity na katecholaminy.

Zůstává otázkou, zda mechanismy SMP jsou u KRBS I. typu podobné i když zde chybí podmínka nervové léze. Baron et al. (2002, s.1655-1660) u pacientů KRBS I. typu pomocí fyziologických podnětů experimentálně navodili stav excitace sympatických neuronů. Kožní, sympatikem podmíněná vazokonstrikce a následný odtok do bolestivé oblasti byl aktivován nejvyšším možným fyziologickým stupněm celotělového ochlazení. Tato experimentální intervence selektivně změnila sympatickou kožní vazokonstrikční aktivitu bez ovlivnění dalších sympatikem inervovaných hlubších vrstev (vazokonstrikční neurony ve svalu). Během experimentu byl postižený region udržován na teplotě 35°C, aby se zabránilo tepelnému efektu dosahujícímu nocicepčního prahu. Intenzita spontánní bolesti a mechanické hyperalgezie nebo alodynies výrazně stoupla u pacientů, kteří jsou klasifikováni dle pozitivní odpovědi na sympatické blokády jako SMP pozitivní, ale ne u pacientů s bolestí na sympatiku nezávislou. U SMP pozitivních pacientů úleva od spontánní a evokované bolesti po sympatické blokáde byla výraznější než změny bolesti, které byly vyvolány experimentálně sympatickou aktivací. Vysvětlením tohoto rozdílu může být skutečnost, že kompletní sympatický blok ovlivní všechna sympatická spojení do postiženého regionu. Je velmi pravděpodobné, že vedle spojek v kůži, k sympatické aferentní interakci může dojít také v jiných tkáních, zejména v kostech, svalech a kloubech zvláště bolestivých u některých KRBS1 pacientů.

1.6.4 Mechanismy sympatikem udržované bolesti

Kvantitativní měření u pacientů s KRBS I. typu s SMP jasně ukazují, že základním mechanismem SMP musí být spojka sympatických noradrenergických neuronů

s primárními aferentními neurony na periférii těla a že mechanismus SMP se u KRBS I. a II. typu odlišuje (Jänig, Baron, 2003, s.690-694).

Teorii periferních mechanismů zapojených do SMP u KRBS II. typu podporují experimentální studie na zvířatech (Jänig, Koltzenburg, 1991, s.309-314), (Jänig, Levine, Michaelis, 1996, s.161).

Je třeba mít na paměti, že spojka sympatických neuronů není pouze k nociceptivním aferentním neuronům, ale také k ostatním receptorům (mechanoreceptory, termoreceptory), což se ukazuje jako důležité. Sympatická aktivace těchto neuronů může excitovat senzitivní či hyperexcitabilní centrální neurony somatosenzorického systému, například v zadních rozích míšních, které pak přispívají k mechanické či termické alodynii u pacientů s KRBS II. typu (Jänig, Levine, Michaelis, s.161). Mechanizmy SMP u KRBS II. typu se však pravděpodobně odlišují od KRBS I. typu, kde se jenom malá část spojek se objeví v kůži. Dle Jäniga a Barona (2003, s.690) se důležité sympatické aferentní spoje u KRBS I. typu vyskytují v hlubokých somatických tkáních a mechanismus této vazby je nepřímý, zahrnuje cévní řečiště a případně další non-neuronové komponenty. Tento způsob propojení byl opakovaně navrhován (Jänig, Levine, Michaelis, 1996, s.161; Jänig, Koltzenburg, 1991, s.309; Jänig, Häbler, 2000, s.451), ale dosud není podložený žádným experimentálním výzkumem.

Dalším potenciálním způsobem spojení mezi sympatickými neurony a aferentními nociceptivními neurony je funkce sympatických vláken jako zprostředkovatele zánětlivých (bradykinin) a dalších účinků (např. nervový růstový faktor) na nociceptivní vlákna v periferní tkáni. Tato sympatická aferentní spojka se ukazuje jako důležitý faktor v zánětlivé bolesti u KRBS I. typu. Tento způsob byl objeven při experimentech na zvířatech, ale dosud nebyl prozkoumán na pacientech (Jänig, Levine, Michaelis, 1996, s.161).

Konečně, existuje teorie, že sympatický nervový systém je propojen s nociceptivními neurony přes dřeň nadledvin. Tento mechanismus je odvozen na základě behaviorálních experimentů na potkanech, které naznačují, že adrenalin uvolněný z dřeně nadledvin působí senzitivizaci nociceptorů na mechanickou stimulaci. Proces senzitivizace má pomalý průběh v rozmezí několika dnů až 2 týdnů (Jänig, Levine, Michaelis, 1996, s.161; Khasar et al., 1998, s.3043-3049).

1.6.5 Úleva od bolesti z blokády sympatiku

Centrální úloze při rozvoji KRBS I. typu taktéž nasvědčuje úleva od bolesti díky blokáde sympatiku. Dlouhotrvající efekt úlevy od bolesti díky sympatické blokáde naznačuje, že aktivita sympatických neuronů centrálního původu udržuje pozitivní zpětné vazby přes primární aferentní neurony. Experimentální modely na zvířatech pro tyto pozitivní zpětné vazby bohužel chybí. Nejpravděpodobnější se zdá, že činnost sympatických neuronů v rozích míšních udržuje centrální stav hyperexcitability přes excitaci aferentních neuronů iniciovanou intenzivní noxou v počátku onemocnění. Přetrvávající aferentní aktivita potřebná k udržení centrálního stavu hyperexcitability je pravděpodobně velmi nízká. Tento centrální stav hyperexcitability je vypnut během dočasné sympatické blokády trvající jen několik hodin a nemůže být opět zapnut, když blokáda odezní a sympatická aktivita se vrací (Jänig, Baron, 2003, s.691).

Jednoznačně se zastánci této hypotézy (Baron et al., 2002, s.1655; Wasner et al., 1999, s.613, 2001, s.590) shodují na předpokladu zapojení aferentních drah a sympatiku z oblasti kůže. Co se však jeví jako důležitější pro hypotézu pozitivního zpětnovazebného okruhu je otázka inervace a aference z hlubších somatických vrstev, což je otázkou dalších experimentálních výzkumů.

1.6.6 Sympatický systém a regulace v oblasti kůže a hlubokých somatických vrstvách

U KRBS I. typu nemohou být vazomotorické a sudomotorické abnormality přičítány mechanismům denervace, neboť k žádné neurologické lézi nedošlo. Zvýšená sudomotorika nemůže být způsobena periferními mechanismy, protože na rozdíl od cévního systému se u potních žláz nerozvíjí denervační supersenzitivita (Fleming, Westfall, 1988, s. 543). Při analýze centrálních sympatických kožních reflexů (Wasner et al., 2001, s. 589-592) vyvolaných termoregulačními [celotělovým oteplováním a chlazením] a respiračními stimuly, výsledky v podobě měření kožní teploty a průtoku krve končetinou prokázaly směrodatný rozdíl mezi končetinami u pacientů s KRBS1, přičemž výsledek odpovídal jednotlivým stadiím onemocnění (akutní stadium, kdy je popisována zvýšená aktivita sympatiku – zvýšení reflexu; atrofické a dystrofické – snížení reflexu).

1.6.7 Nálezky svědčící pro autonomní dysregulaci u KRBS I. typu

Unilaterální změny v oblasti autonomní regulace jsou připisovány jednoznačně centrálním změnám v řízení kožního vazokonstrikčního systému. Za předpokladu včasné adekvátní léčby jsou tyto změny plně reverzibilní. Avšak sekundární změny neurovaskulární transmise, které vedou k rozvoji supersenzitivity hladké svaloviny cév, jakožto konsekvence chronicky snížené aktivity vazokonstrikčních neuronů, mohou odpovídat za vážnou vazokonstrikci u chronických pacientů KRBS I. typu (Goldstein et al., 2000, s.53). U pacientů s KRBS I. typu byla z kožní biopsie prokázána zvýšená hustota α -adrenoreceptorů oproti kontrolní skupině zdravé populace (Arnold et al., 1993, s.619-621).

Není jasné, kde je prvopočátek v patofyziologii těchto změn. Nicméně, protože změny jsou omezeny pouze na postiženou stranu, je předpoklad, že tyto změny jsou na spinální úrovni sympatického systému. V důsledku toho sestupné systémy, které zprostředkovávají signály ze supraspinálních center zapojených do termoregulace (hypothalamus, mozkový kmen), pro spinální okruhy již nemají přístup k těmto spinálním autonomním okruhům, které jsou spojeny s periferními vazokonstrikčními cestami. Toto přerušení v oblasti regulace může být vysvětlením dysregulace potních žláz (Fleming, Westfal, 1988, s.544).

Pokusy na zvířatech ukazují, že experimentální nervové léze vedou k chronickým změnám na chemo-, baro- a nociceptorových reflexech kožních vazokonstrikčních neuronů, ale nemění aktivitu vazokonstrikčních neuronů ve svalových vrstvách. Následně dochází ke ztrátě diferenciací reflexních vzorů svalových a kožních vazokonstrikčních neuronů a kožní vazokonstrikční neurony se reflexně začínají chovat identicky se svalovými (Jänig, Koltzenburg, 1991, s.313-314).

1.7 Kortikální reorganizace

Valná část starších studií věnovaných KRBS se zaměřuje při hledání původu onemocnění na periferní a spinální mechanismy zodpovědné za rozvoj onemocnění. V posledních letech se však začíná prosazovat hypotéza, která na KRBS nahlíží jakožto na periferní (autonomní a somatosenzorické) projevy, které jsou manifestací centrálních změn (Jänig, Baron, 2002, s.150). Možná překvapivé, ale zásadní je zjištění, že KRBS má mnoho podobností s fantomovými pocity a bolestmi (Giummarra et al., 2007, s. 219; Maihöfner et al., 2004, s.693-701; Ramachandran, 2009, s.1694).

Společně platným rysem mnoha chronických bolestivých stavů je zkreslení kortikální topografické reprezentace těla – Penfieldova homuncula (např. Harris, 1999, s. 1464-1466; Jänig, Baron 2002, s.151). Jasnou známkou zkresleného zastoupení oblastí tělesného schématu je fenomén „referred sensations“, tedy přenesené citlivosti, která je prožitkem somatosenzorických pocitů, které pocházejí z jiné části těla než té, která byla stimulována (Giummarra et al., 2007, s. 220-221; Ramachandran a Rogers-Ramachandran, 2000, s.489-490). Přenesená citlivost je často evidována u pacientů po amputaci končetiny a pacientů s deafferentací, kteří zažívají pocity doteku ve své již neexistující končetině v reakci na dotek na obličeji (Ramachandran a Hirstein, 1998, s.1603). Zobrazovací studie mozku odhalily, že po ztrátě končetiny dochází v somatosenzorické kůře k plastickým změnám. Kortikální oblasti, kterým chybí přísun aferentních informací - například amputovaná ruka, jsou přiřazeny pro, v oblasti tělesného schématu, v těsné blízkosti ležící část těla - dolní polovina obličeje (Flor et al., 1995, s.482-484; Ramachandran, 1993, s.10413; Yang et al., 1994, s.701). Jedním z důsledků fenoménu centrálního přemapování je možný prožitek přenesené senzitivity.

1.8 Studie prokazující kortikální změny u KRBS

1.8.1 Referred sensations/Přenesená citlivost

Ramachandran (2012, s.24-26) jako první popsal tzv. referred sensations u pacienta s amputací paže od lokte dolů. Zavázal mu oči a začal se ho na různých částech těla dotýkat vatovou tyčinkou a žádal ho, aby mu hlásil, co a kde cítí. Všechny jeho odpovědi byly správné, dokud se nedotkl levé strany obličeje, kdy pacient hlásil pocity doteku z amputované/fantomové končetiny. Poté zkusil pacientovi přejet neurologickým kladívkem po čelisti, kdy pacient cítil jak mu ostrý předmět přejíždí od malíčku k dlani. Při opakování zjistil, že má na obličeji kompletní mapu oné chybějící ruky, a to mapu překvapivě přesnou a souvislou, včetně přesného vymezení každého jednotlivého prstu (Příloha č.5- Referred sensations).

Vysvětlení je celkem jednoduché. V korové reprezentaci/homunculu tělesné schéma obličeje těsně přiléhá ke schématu ruky (Penfield a Boldrey, 1937, s.389-394) viz Příloha č. 7 – Penfieldův homunculus. Po amputaci paže je paže pryč, ale její schéma z mozku okamžitě nezmizí. Úkolem a důvodem existence tohoto schématu je vytváření její reprezentace. Paže samotná sice již reálně neexistuje, ale její schéma v

kortexu přetrvává, což vysvětluje podstatu jevu fantomové končetiny, tedy proč pacient dále pociťuje končetinu, kterou již reálně nemá.

Takto "osiřelé" schéma produkuje reprezentaci chybějící paže, ale nedostává žádné reálné sensorické informace. Pro to, k čemu dále dochází existují dvě vysvětlení:

1. Sensorické informace přicházející z pokožky obličeje do schématu tváře uloženého v homunculu se začne aktivně rozšiřovat do nevyužité oblasti odpovídající chybějící ruce, dojde k vytvoření nových silných synapsí a v důsledku tohoto přeinštalování pak hmatové informace z obličeje aktivují nejen schéma obličeje, ale i schéma původně patřící ruce. Výsledkem je přenesení citlivosti z obličeje zároveň i na chybějící paži.

2. Druhá možnost vychází z předpokladu, že i u člověka platí, že sensorický vstup přicházející z obličeje nevstupuje pouze do obličejového schématu v kortexu, ale částečně zasahuje i oblast odpovídající ruce, kde vytváří jakési "spící jednotky", které jsou blokovány normální funkcí ruky. Vyřazení z funkce či amputace ruky pak tyto až dosud se neprojevující synapse vybudí k aktivitě, takže dotyk na obličej aktivuje buňky ve schématu ruky uloženém v mozku. A to opět vede k tomu, že se pacientovi zdá, jako by tyto vjemy přicházely z chybějící ruky. Schéma korové reprezentace tělesného schématu člověka s amputovanou paží získané pomocí magnetoencefalografu viz Příloha č.6 – MEG snímek.

Berlucchi a Aglioti (1997, s.560-564) publikovali další zdokumentované případy přesunu kortikální mapy tělesného schématu přesně podle očekávání.

Vzhledem k společným rysům fantomových bolestí a pocitů s bolestmi u KRBS řada studií (Maihofner et al., 2004, s. 693-701; McCabe et al., 2003, s.97-101, Ramachandran, 1998, s.1603-1608) pátrala po důkazech těchto přenesených pocitů u pacientů s KRBS.

McCabe et al. (2003, s.97-101) jako první prokázal existenci přenesené citlivosti u pacientů s KRBS. Účastníci studie měli slovně lokalizovat pocity, které zažili během vyšetření taktilního a vibračního cití se zavřenýma očima. Z 16ti vyšetřovaných osob s KRBS I. typu, 5 probandů hlásilo dotek na nemocné horní končetině, ačkoliv byla stimulována oblast obličeje. Přenesená citlivost byla modalitně specifická, naprosto v souladu s Penfieldovým homunculem. To znamená, že uvedené přenesené pocity byly zaznamenány v té části těla, která je těsně přilehlá k stimulované oblasti na kortikální mapě. Během kontrolního vyšetření, kdy probandi měli oči otevřené, k tomuto fenoménu nedošlo.

1.8.2 Dysynchirie a mirror neurony

Acerra a Moseley (2005, s.751-753) popisují u pacientů KRBS jev, který nazvali „dysynchirie“. Tedy stav, kdy nebolestivý dotek na zdravé končetině současně vyvolá bolest či nepříjemný pocit v postižené končetině, když stimulovaná oblast odpovídá oblasti alodynie či hyperalgezie. (Stimulovali zdravou horní končetinu v modalitách taktilního, vibračního a termického cití, zatímco zrcadlo bylo umístěno sagitálně mezi horními končetinami probanda. Pacienti sledovali pouze zdravou končetinu v zrcadle a postižená končetina ležela skrytá za zrcadlem. Kontrolní částí studie byla stimulace zdravé končetiny s vyloučením zrakové kontroly pacienta). Na tomto základě předpokládají, že centrální somatosenzorická reprezentace končetiny může být aktivována pomocí vizuálních informací, případně zprostředkována pomocí tzv. "mirror neuronů". Tento výsledek je velmi podobný fenoménu "cross refferencing/křížového odkazování" u amputářů, tedy sporadických pocitů bolesti, svědění, doteku nejen v oblasti fantomu, ale zrcadlově i na zdravé, reálné končetině. Tyto pocity jsou pravděpodobně zprostředkovány změnami transkalózních synaptických vah, o čemž svědčí nálezy kortikální reorganizace ipsilaterálně k postižené končetině (Giummarra et al.,2007, s. 219-625; Acerra a Moseley, 2005, s.751-753; Ramachandran a Hirstein, 1998, s.1620-1622). Rogers-Ramachandran a Cobb (1995, s.489-490) dodávají, že tyto spoje jsou nejspíš u zdravých jedinců příliš slabé na to, aby došlo k jejich vyjádření v motorice, ale pokud je tělesné schéma narušeno patologickými změnami či chyběním končetiny po amputaci, může dojít k jejich vyjádření při stimulaci zdravé končetiny na té nemocné či chybějící.

„Mirror“ neurony byly původně objeveny v premotorickém kortexu opic (Fadiga et al., 1995, s.2608-2611), ale výzkum prokázal stejný systém „mirror“ neuronů u člověka (Buccino et al., 2004, s.370-376; Rizzolatti a Sinigaglia, 2010, s.264-270). Mirror neurony jsou skupina neuronů, které jsou aktivovány při pozorování účinku , vizualizaci akce a provedení stejné akce. Zaměřením na zrcadlový odraz pohybů zdravé končetiny je aktivována ipsilaterální hemisféra zdravé končetiny díky aktivaci mirror neuronů. Vzhledem k tomu, že hemisféry řídí motorický výstup pro kontralaterální polovinu těla , tato aktivace usnadňuje učení pozorované akce a zvyšuje motorické evokované potenciály k provedení pohybu s postiženou končetinu (Cattaneo a Rizzolatti, 2009, s.557-560). Když se pohybují obě končetiny při MT, systém mirror

neuronů pravděpodobně doladuje motorické příkazy, což urychluje obnovu normální funkce (Chan et al., 2007, s.2206-2207; Moseley et al., 2008, s.1047).

1.8.3 Magnetoencefalografická detekce kortikálních změn

Maihöfner et al. (2003, s.1707-1715) použili magnetoencefalografii (MEG) pro vyšetření kortikální reprezentace S1 u skupiny 12ti pacientů s KRBS I. typu na horní končetině. Během vyšetření byl opakovaně stimulován bilaterálně malíček, palec a spodní ret. Výsledky ukázaly, že oblast kortexu pro ruku na postižené straně byla redukována ve prospěch zvětšení oblasti zastupující ret. Podobná změna v kortikální topografii byla opakovaně pozorována u pacientů po amputaci, kteří trpěli fantomovými pocity (např. Ramachandran a Hirstein, 1998, s.1620). Kromě toho, množství změn v kortikální reorganizaci ve studii Maihöfner et al. (2003, s.1707-1715), korelovalo s intenzitou bolesti a rozsahem hyperalgie. V návaznosti na tuto studii z roku 2003, Maihöfner o rok později testoval probandy z předchozí studie, během roku podstupujících fyzikální terapii se současnou farmakologickou léčbou, přičemž výsledky zlepšení stavu onemocnění detekované v oblasti S1 pomocí MEG byly v korelaci s klinickým vyšetřením (Maihöfner et al., 2004, s.693-701).

Vzhledem k tomu, že KRBS se vyznačuje poruchami nejen v somatosenzorickém systému, ale také poruchami motoriky, Maihöfner et al. (2007, s.2671) se snažili zjistit, zda k adaptivním změnám dochází i v oblasti motorického kortexu. Studie se zúčastnilo deset pacientů s diagnózou KRBS I. typu a skupina dvanácti zdravých dobrovolníků. Probandi měli za úkol provádět jednou rukou rytmické pohyby během fMRI skenování. Funkční MRI prokázala, že oblast motorického kortexu stranově příslušná (kontralaterální) k postižené straně je výrazně zvětšená ve srovnání s ipsilaterální (zdravou) stranou. Tento překvapivý výsledek autoři studie vysvětlují hypotézou, že zvýšení zastoupení v oblasti motorického kortexu by mohlo být reálné vzhledem ke zvýšené ipsilaterální aktivaci v homologních motorických oblastech prostřednictvím transkalózních vláken. Tato další aktivace je pravděpodobně důsledkem zvýšené nutnosti kognitivního zpracování potřebného k provedení požadovaného motorického vzoru.

1.8.4 Narušení tělesného schématu

Význam zapojení centrálního nervového systému ve vzniku a udržování KRBS je umocněn opakovaným pozorováním „neglect like“ symptomů, což naznačuje, že

chybějící pozornost, nebo její nedostatek, z postižené končetiny spoluurčuje komplex symptomatologie KRBS. Podle studie Galera a Jensena (1999, s.213-217) pacienti s KRBS I. typu často popisují svoji postiženou končetinu jako cizí (autory nazýváno kognitivní neglect syndrom, u 60%) a pro možnost volního pohybu na ni potřebují vědomě zaměřit veškerou pozornost (tzv. motorický neglect syndrom, 56%).

Lewis (2007, s.111-119) dále dokládá častou nemožnost určení polohy končetiny bez vizuální kontroly, což přičítá alteraci kortikální reprezentace tělesného schématu. Förderreuther et al. (2004, s. 756-760) ve studii se skupinou 114 KRBS pacientů poukazuje na fakt, že u KRBS pacientů s projevem neglect-like syndromu neexistuje žádné stranové vymezení respektující přítomnost neglectu obecně typicky pozorovaného v souvislosti s lézí nedominantní hemisféry.

Maihöfner et al. (2007, s.2671-2676) zkoumali diskriminační čítí a schopnost taktilní senzitivace na podnět jako nepřímé markery kortikálních změn u pacientů s KRBS. Na postižené končetině byly pozorovány signifikantně vyšší hodnoty prostorové diskriminace a snížená percepční schopnost senzitivace na opakovaný podnět. Tyto závěry se zdají být v korelaci s hyperalgií a celkovým stavem hypervigilance značným paradoxem KRBS, poskytují však další důkaz o změněné kortikální reprezentaci s výsledkem narušení tělesného schématu (Lewis et al., 2007, s.111-119).

Dle Giumarry (2007, s.219-220) je tělesné schéma vnitřní, dynamickou reprezentací prostorových a biomechanických vlastností vlastního těla, která je generována v parietálním kortexu. Na jeho vytváření se účastní veškeré senzické a motorické systémy. Pokud jeden z těchto systémů je poškozen, nebo když dojde k neshodě mezi konvergujícími informacemi, může to vést k rozličným poruchám vnímání, jako jsou například fantomové pocity a bolesti, a pravděpodobně i bolesti u KRBS.

Základní mechanismy odpovědné za narušení kortikální reprezentace u KRBS jsou nejasné, ale je pravděpodobné, že tato alterace tělesného schématu je výsledkem inaktivity končetiny z důvodu ať už vědomé či neuvědomělé snahy o potlačení bolesti (Frettlöh et al., 2006, s.184-189). Dlouhodobé nepoužívání postižené končetiny může vést k začarovanému kruhu, kdy se nehybnost, ztráta kortikální reprezentace a atrofické změny navzájem posilují, čímž se zhoršují příznaky (Harris, 1999, s.1464-1466; Lewis 2007, s.111-119).

1.9 Léčebné strategie u KRBS

Často se setkáváme s tím, že není správně a zejména včas stanovena diagnóza onemocnění a stav je zařazován pod jiné klinické jednotky, či příznaky. Stejně tak v terapeutických postupech nebývá používán jednotný postup, zčásti i proto, že rozsáhlá symptomatologie onemocnění vyžaduje multidisciplinární přístup, respektive pohled při postižení celé skupiny struktur (měkké tkáně, kosti, klouby, postižení periferního i centrálního nervového systému). Pacient je často nesprávně léčen, protože je posuzován pouze z hlediska určité jedné lékařské specializace (Kozák, Černý, Neradílek, 2006, s.296).

Základem léčebných postupů u KRBS je účinná kontrola bolesti, odstranění vegetativních změn a obnova porušené funkce. Prvotním léčebným cílem je upravit co nejrychleji poruchu mikrocirkulace. „Léčbu je třeba přizpůsobit aktuálnímu nálezu, který je užitečné diferencovat dle jednotlivých klinických fází doporučených Sudeckem. Z praktického hlediska jim předřazujeme fázi prodromální, v níž nastává zvrát fyziologického procesu hojení. Toto období, v němž je téměř suverénním prostředkem kombinovaná protidystrófičká medikace podle Mikeše, bývá bohužel velmi často přehlédnuto, a trvá-li déle než 7 dnů, rozvine se zpravidla obraz akutní fáze KRBS (Kozák, Černý, Neradílek, 2006, s.296-297).“

<i>Léčivo</i>	<i>Účinek</i>
chlorpromazin 25mg (Plegomazin)	Trankvilizační
dosulepin 25mg (Prothiaden)	thymoleptický, antidepressivní
xanidol 500mg (Xanidil)	Vazodilatační
dihydroergotoxin gtt 2,5mg/ml (Secatoxin)	ganglioplegický, sympatolytický

Tabulka č.2: Mikešova směs

Základem léčby je dle Kozáka, Černého a Neradílka (2006, s.297) farmakoterapie doplňovaná fyzikální terapií a léčebnou rehabilitací dle intenzity bolesti a vývoje klinického obrazu. Dále, je-li třeba, jsou indikovány invazivní metody pro potlačení bolesti a podporu léčebné rehabilitace

1.9.1 Fyzioterapeutické přístupy

Základním pravidlem v terapii KRBS je naprostá bezbolestnost všech využívaných postupů. Dále se jako podstatný faktor v úspěšnosti léčby jeví včasnost

zahájení terapie. S rozvojem dystrofických či atrofických změn se šance na úplnou obnovu funkce značně snižuje. Čím dříve se terapií zasáhne, tím se prognosticky zvyšuje šance na omezení rozvoje syndromu a následných pozdních ireverzibilních změn. Včasná funkční terapie může zabránit vzniku pozdějších fází s rostoucím funkčním deficitem a vyloučit dystrofii s funkčními defekty (Mucha, 2004, s.240). Fyzioterapeutický program by měl být aktivní či aktivně-asistovaný a měl by zahrnovat i relaxační techniky (Harden et al., 2006, s.423).

Za jeden ze základních předpokladů úspěšné terapie se považuje edukace pacienta o povaze jeho obtíží, možnostech terapie, a o jeho úloze v léčebném procesu. Musí být definovány terapeutické cíle, které budou pacientem akceptovány.

1.9.1.1 Konvenční postupy fyzioterapie u KRBS

Ačkoliv v téměř každé publikaci o KRBS najdeme zdůraznění nutnosti fyzioterapeutické intervence v péči o tyto pacienty, jen málokde je podrobněji publikována její konkrétní forma.

Konvenční léčba má, jak vypovídá mimo jiné i klinická praxe a počty chronických pacientů evidovaných Centry léčby bolesti velmi malou úspěšnost, zejména u již déle trvajících stavu onemocnění (Stanton-Hicks, 2006, s.20-24; Lewis, Schweinhardt, 2012, s.1325-1328). Bohužel neexistují evidované studie, potvrzující či vyvracející její úspěšnost. Pro úplnost možností terapie uvádíme rámcově její konkrétní postupy.

Doporučují se drenážní masáže otoků, měkké techniky, míčkové masáže, ale i mobilizační pasivní metody, které by co nejdříve měly přejít v aktivní postupy (Mucha, 2004, s.239-240; Perknovská, 2004, s. 242-246; Harden, 2006, s.420-424 ; Kozák, Černý, Neradílek, 2006, s.297).

Pro normalizaci patologicky změněného sensorického zpracování Stanton-Hicks et al. (1998, s.159-164) navrhuje metody jemné bezbolestné stimulace užitím tepla, masáže, tlaku, chladu, vibrací a pohybu. Harden et al. (2006, s.422-424) přináší koncept „funkční obnovy“ -tvrdí, že postupná desenzitizace pro stupňující se sensorické stimuly přichází spolu se zlepšující se funkcí. Pro desenzitizaci navrhuje stimulaci různými materiály, od jemného hedvábí až po hrubší materiály jako je například ručník, dále pak střídání koupelí s rozdílnou teplotou.

Vzhledem k dlouhodobější bolesti a charakteru obtíží u KRBS často u pacientů nalézáme protektivní držení a podvědomé „šetření“ končetiny během běžných denních

aktivit. K překonání bariér v pohybu a iniciování svalové aktivity Stanton-Hicks et al. (1998, s.159-164) navrhuje izometrické cvičení či stimulaci pomocí elektrod.

V rámci aktivace a zlepšení funkce postižené oblasti Harden et al. (2006, s. 420-424) popisují program postupného zatěžování - „stress loading program“. Stress loading program se skládá z kartáčování – „scrubbing“ a nošení – „carrying“. Kartáčování Harden et al. (2006, s.423) na rozdíl od běžné představy kartáčování popisují jako pohyb končetiny proti kartáči. Nošení představuje postupné zatěžování končetiny malými předměty v dlani až po pohodlný úchop a nesení větší tašky. I přes počáteční zhoršení příznaku by dle autora mělo v rámci programu během několika dní dojít ke snížení bolesti a edému.

Jako další dobře tolerovanou možnost terapie vhodnou k obnovení funkce Harden et al. (2006, s.424) uvádí propioceptivní neuromuskulární facilitaci. Rotační a diagonální složka pohybu v pohybových vzorech je podobná běžným funkčně užívaným pohybovým vzorům. Pohyby v těchto vzorech působí facilitačně na sílu a proporcionalitu pohybu, čímž zvyšují schopnost provádět běžné denní činnosti (Harden, et al., 2006, s. 424).

K posílení posturálního svalstva a aktivaci pohybu může být zahrnuta i pohybová terapie dle Feldenkraise (Harden et al., 2006, s.424).

1.9.1.2 Fyzikální terapie

Z fyzikálních metod je nejčastější aplikace tepla, avšak až po odeznění příznaků akutního zánětu. Další možné fyzikální metody jsou: transkutánní elektrická neuromuskulární stimulace (užívaná u KRBS II. typu), často je používán ultrazvuk a magnetoterapie (Kozák, Černý, Neradílek, 2006, s.297).

S cílem zlepšení akrálního prokrvení bez zvýšené aferentace z postižené oblasti. Poděbradský a Vařeka (1998, s.230-231) doporučují aplikovat:

Diadynamické proudy (DD): 5min DF x 5min DF, intenzita nadprahové senzitivní po celou dobu aplikace (udržovat!), paravertebrální aplikace deskovými elektrodami 8 x 10 cm, pro HK v oblasti C5-TH1. Prvních 5 procedur denně, dále 3x týdně, dlouhodobě (3–5 týdnů dle stavu).

Sf (b) proudy: Deskové elektrody 8x10cm paravertebrálně, pro afekce na HK v oblasti C5-Th1, AMP 100Hz, spectrum 0, Intenzita nadprahově senzitivní

po celou dobu aplikace, prvních 5 procedur denně dále 3x týdně, dlouhodobě 3-5 týdnů dle stavu.

Pulzní ultrazvuk. $F= 3$ MHz, ERA 4 cm^2 , int. $1\text{W}/\text{cm}^2$. PIP 1:2, 3-10 minut, step 1 min. Aplikace semistaticky paravertebrálně na výstupy kořenů C5-Th1 pro HK, obden, celkem 9x.

Vakuum-kompresivní terapii: Přetlak +2 až +6 kPa, podtlak -2 až -6 kPa, 60s, doba aplikace 10-30 minut, step 2 minuty, denně, celkem 20x. Nejprve je nutné zjistit nejmenší hodnoty přetlaku a podtlaku vyvolávající typické barevné změny kůže, tyto hodnoty nezvyšujeme, při dobré toleranci prodlužujeme dobu aplikace. Procedura musí vždy končit na konci fáze při nulové hodnotě tlaku v pracovním válci.

Pro zlepšení trofiky tkání, analgezií, relaxace a uvolnění kontraktur ve stadiu atrofických a dystrofických změn doporučují použít:

Distanční elektroterapii - Bassetovy proudy (72 Hz), doba aplikace 10-30 minut, step 2 min, 3x týdně, celkem 12x.

Vakuum-kompresivní terapii: Přetlak +4 až +8 kPa, 60 s, podtlak -4 až -8 kPa, 60s, doba aplikace 24 min, step 2min, 3x týdně, denně, celkem 15x

Pulzní nízkofrekvenční magnetoterapii: $f= 25$ Hz, int. 8-20mT, step 1 mT, doba aplikace 20 minut, 3x týdně, celkem 20x.

Dále je doporučován ultrazvuk drobných kloubů končetin, parafínové zábaly, interferenční proudy nižších frekvencí, iontoforéza s využitím účinku nesteroidních antirevmatik. U pacientu s KRBS I. typu se doporučuje hypotermická vířivá končetinová koupel a cvičení ve vodě, je zde však riziko mechanické nocicepce proudem vody u pacientu s alodynii či hyperalgezií (Neradílek, 2006, s.623).

1.9.2 Terapeutické přístupy zaměřené na normalizaci mozkových funkcí

Pozorované účinky přenesené senzitivity, kortikální reorganizace a následné normalizace kortikální reprezentace v případě úspěšné terapie KRBS, jasně poukazují na značnou účast CNS v KRBS etiopatogenezi (McCabe, 2005; Moseley, 2004; Maihöfner, 2003; Ramachandran a Altschuler, 2009). Na základě předpokladu významné účasti centrální složky na vzniku a udržování onemocnění byly vypracovány následující možnosti terapie zaměřené na normalizaci mozkových funkcí.

1.9.2.1 Mirror therapy

Mirror therapy (MT) je terapie, jejíž principy popsal kalifornský neurofyziolog indického původu Vilayanur S. Ramachandran. Zrcadlem navozená, tedy falešná vizuální zpětná vazba pro nemocnou končetinu umožňuje reorganizaci a integrování nesouladu mezi propriocepcí a sensorickou zpětnou vazbou. V podstatě jde o oklamání mozku pacienta. Zrcadlením zdravé končetiny nabízíme mozku vjem, že obě končetiny vykonávají stejné pohyby, i když poraněná končetina normálně není této práce schopná. Postupně se tak obnovuje či formuje vnímání tělesného schématu, orientace v prostoru, stereognozie a poloho i pohybovitu vlastního těla a končetiny v prostoru.

S tímto předpokladem experimentálně pracoval Ramachandran (Ramachandran a Rogers-Ramachandran, 1995, s.489-490; Ramachandran, 2009, s.1693) s amputační pomocí „Mirror therapy“. Pacienti umísťovali zdravou končetinu k zrcadlovému boxu a při pohledu na odraz nepostižené končetiny tak získali falešnou vizuální zpětnou vazbu o amputované končetině. Když zdravá ruka vykonává pohyb, vizuální zpětná vazba ze zrcadla vytváří reálný dojem, že pohyby pocházejí taktéž z amputované ruky. Amputační na tuto terapii reagovali pozitivně, konkrétně snížením fantomových obtíží a u části z nich došlo k trvalému snížení či vymizení bolesti (Ramachandran, 2009, s. 1693; Ramachandran a Rogers-Ramachandran, 1995, s.489-490).

Vedle Ramachandrana úspěšné výsledky MT u pacientů s amputacemi publikovala taktéž Herta Flor et al. (1995, s.48-484), Chan et al. (2007, s.2206-2207). Chan ve studii záměrně u dvou třetin pacientů nejprve aplikovala neúčinný postup (místo zrcadla využívali plexisklo), aby vyloučila případný placebo efekt. Po terapii s plexisklem skutečně nedošlo k žádným změnám, ty nastaly až po převedení pacientů na MT.

K terapii je potřeba zrcadlo, nejlépe ve formě tzv. „mirror boxu“, kde z jedné strany je umístěno zrcadlo (viz Příloha č. 7, str. 104). Pacient umístí postiženou končetinu za zrcadlo, nebo dovnitř boxu. Poté vykonává rozmanité pohyby se zdravou končetinou a sleduje její odraz, který se promítá do oblasti postižené končetiny, která se ve skutečnosti nehýbe. Pro terapii je nutná aktivní spolupráce pacienta, ochota soustředěně a pravidelně (alespoň krátkodobě) cvičit a důvěra k terapii. Kontraindikací terapie je provokace bolesti.

Rizzolatti (2004, s.169-192; 2009, s.24-30) předkládá pro vysvětlení efektu mirror terapie teorii postavenou na aktivitě zrcadlových neuronů nacházejících se u člověka v oblasti premotorického kortexu, suplementární motorické arey, S1 a

inferiorního parietálního kortexu. Mirror neurony se mohutně aktivují v případě, že jedinec sám akci nevykonává, ale pouze pozoruje, když ji provádí někdo jiný. Díky tomu může člověk prožít pocity a emoce, které má člověk při dané činnosti, ačkoliv se jí sám neúčastní. V případě mirror therapy, tak člověk může získat zpětnou vazbu z nemocné či amputované končetiny, díky sledování zrcadlového obrazu zdravé končetiny. Následně tedy očekáváme postupné řešení konfliktu mezi motorickým záměrem a sensorickou zpětnou vazbou.

První studii KRBS, s cílem obnovy integrity zpracování v senzomotorickém kortexu pomocí mirror terapie publikoval McCabe et al. (2003, s.97-101). Během 6ti týdenní terapie probandi (8 pacientů KRBS I. typu) mohli používat zrcadlo tak často, jak chtěli, s limitem 10ti minut na jednu cvičební jednotku. Pacienti měli zapsat frekvenci cvičení a evokované bolesti pomocí vizuální analogové škály (VAS). Na začátku studie a po 6 týdnech terapie byla zaznamenána VAS škála zvláště pro bolest v klidu a při pohybu ruky. Kromě záznamů VAS škály byly u pacientů měřeny vazomotorické změny, které jsou ovlivněny teplotou kůže, pomocí infračervené termografie. Bylo zjištěno, že po cyklu 6ti týdenní mirror terapie u pacientů s časným KRBS I. typu (< 8 týdnů, $N = 3$) došlo k významnému snížení intenzity bolesti. Pacienti popisovali okamžitý efekt terapie během cvičení s návratem bolesti mezi jednotlivými terapiemi. Vyšší frekvence cvičení měla jednoznačně pozitivní dopad na snížení intenzity bolesti a udržení tohoto efektu. U pacientů s délkou onemocnění v rozmezí 2 měsíců až dvou let onemocnění ($N = 2$) použití zrcadla vedlo k okamžitému snížení tuhosti, které usnadnilo pohyb. Naproti tomu u chronických pacientů (> 2 roky, $N = 3$) mirror terapie neměla žádný účinek. Vazomotorické změny byly pozorovány u všech pacientů s délkou onemocnění do dvou let.

Maihöfner (2006, s.777) poukazuje na možnost, že některé z účinků mirror terapie by mohly být ve skutečnosti důsledkem snížení úzkosti místo předpokládaného snížení senzomotorické inkongruence a doporučuje provedení více neurozobrazovacích studií.

McCabe et al. (2005, s.482-486) poskytuje empirickou podporu pro hypotézu bolesti vznikající na podkladě inkongruence motorického záměru a sensorické zpětné vazby. Zkoumal na zdravých dobrovolnících, zda konflikt mezi sensorickou zpětnou vazbou a motorickým výstupem by vedl ke spontánním pocitům bolesti a nepříjemným pocitům. Sensorický nesoulad byl navozen následovně. Vyšetřovaní byli požádáni, aby prováděli rytmické bilaterální pohyby horními nebo dolními končetinami, zatímco měli

sledovat pohyb jedné končetiny v zrcadle umístěném sagitálně, s druhou končetinou skrytou. Bilaterální pohyby byly buď shodné (symetrická flexe a extenze) nebo odlišné, kdy každá končetina měla vykonávat jiný pohyb. U většiny pacientů se vyskytly pocity brnění, znecitlivění, ztuhlosti nebo akutní bolesti. Kromě toho, tyto pocity byly nejčastěji hlášeny u části pokusu, kdy každá končetina měla vykonávat jiný pohyb (66%). Výsledky této studie dále poskytují nepřímé důkazy pro teoretické zdůvodnění mirror terapie - díky zrcadlem falešně navozené vizuální zpětné vazbě pro nemocnou končetinu může dojít k navození senzomotorické zkušenosti, na jejímž základě můžou začít pracovat běžné neuroplastické mechanismy.

Terapeutický přístup MT je přímo zaměřen na redukci senzomotorického rozporu a tím k obnovení původní podoby tělesného schématu (Harris, 1999, s.1464-1466). Existují důkazy o tom, že nejen případy chronické bolesti (fantomové bolesti končetiny a KRBS), ale také stavy hemiparetického postižení po CMP mohou mít prospěch z terapie zaměřené na obnovení nebo renormalizaci kortikální aktivity (Cacchio et al., 2009, s.792-799; Giummarra et al, 2007, s.219; Ramachandran, Altschuler, 2009, s.1705). McCabe (2011, s.177) došel k závěru, že forma MT, případně v kombinaci s pohybem v představě je slibnou terapií, ale stále ještě ve fázi vývoje. Moseley et al. (2008, s.7-10) dospěli k závěru, že příznivý účinek MT pro KRBS stále není zcela potvrzen a měl by být ověřen pomocí metodicky přísnějších studií. Důležité je, že přesné neurální mechanismy mirror terapie nejsou známy a musí být studovány pomocí kombinace klinických a zobrazovacích přístupů. Literatura se shoduje v tvrzení, že některé z příznaků KRBS, jako je bolest a opomíjení vytváří disorganizace parietálního kortexu, ale existují také důkazy, že zde hrají roli i prefrontální a ipsilaterální motorický kortex (McCabe et al., 2005, s.514; Maihöfner et al., 2007, s.2684).

1.9.2.2 Graded motor imagery program

Graded Motor Imagery Program (GMIP) se skládá ze tří fází:

- ❖ „recognition of hand laterality“ - rozpoznání laterality končetiny na obrazových předlohách
- ❖ „motor imagery exercises“ - pohyb končetiny v představě
- ❖ „mirror therapy“

Každá fáze terapeutického programu trvá dva týdny. Předpokládá se, že stranovou identifikaci končetiny by mělo dojít k aktivaci premotorického (PM) kortexu;

při fázi pohybu v představě a mirror terapii k aktivaci jak PM, tak M1 oblasti kortexu (Johnson et al., 2012, s.554; Moseley, 2004, s.194; Kaneko et al., 2003, s.2397-2403; Parsons, 2001, s.156-157).

Fáze rozpoznání laterality ruky aktivuje oblast PM kortexu, ne však M1 kortex jako další dvě fáze. V programu je první fází právě z tohoto důvodu, jelikož moderní teorie bolesti popisují u patologicky změněných stavů bolesti úzkou vazbu na bolest již při pouhé představě pohybu, tedy při aktivaci M1 kortexu (Melzack, 1990, s.88-92). Rozsáhlé pilotní studie však neodhalily žádnou odpověď nebo zvýšené příznaky v reakci na samotnou představu pohybu (Moseley, 2004, s.192-198).

Moseley (2004, s.192-198) dokládá silný pozitivní vliv GMIP na bolesti a otok postižené končetiny s přetrvávajícím efektem. Dále uvádí, že pomocí GMIP dojde k vědomému zaměření pozornosti na postiženou končetinu, čímž dojde k zmírnění neglect-like symptomů a ústupu naučenému neuzívání končetiny.

2 Cíle a hypotézy

Cílem této diplomové práce je shrnutí současných poznatků o neurofyziologické podstatě rozvoje komplexního regionálního bolestivého syndromu I. typu, přednesení hypotéz o centrální složce onemocnění na základě publikovaných zahraničních studií a vlastním výzkumem ověření efektivity MT. Účelem je přispět tak ke komplexnějšímu pohledu na onemocnění a terapii těchto pacientů založenou na modulaci funkcí CNS, případně také popis charakteristik pacientů, kteří z této terapie mohou nejvíce profitovat.

Ve speciální části je na základě denního hodnocení VAS škály, několika dalších objektivizačních parametrů (goniometrie, teplotní difference, objemové parametry, PegBoard, chybějící vzdálenost do vytvoření pěsti, detekce prahu citlivosti pro mechanické vjemy, Wind Up Ratio) a standardizovaného dotazníku EQ-5D-3L zdravotního stavu hodnocen efekt MT u skupiny pacientů KRBS I. typu v porovnání s kontrolní skupinou pacientů KRBS I. typu, kteří během sledovaného období šesti týdnů pokračovali ve své již dříve nastavené léčbě. Cílem výzkumu je ověření předpokladu ovlivnění bolesti, jdoucí ruku v ruce s narušením senzomotorické funkce, pomocí falešné vizuální zpětné vazby poskytované skrze MT.

HYPOTÉZY:

- **H1:**

H₀ 1: MT nemá při denním cvičení trvajícím 6 týdnů vliv na snížení klidové bolesti.

H₁ 1: V návaznosti na denní cvičení MT po 6 týdnů dochází u pacientů KRBS I. typu k snížení klidové bolesti.

- **H2:**

H₀ 2: MT nemá vliv na pokles bolesti indukované pohybem.

H₁ 2: V návaznosti na denní cvičení MT dochází u pacientů KRBS I. typu k snížení bolesti indukované pohybem.

- **H3:**

H₀ 3: Pokles bolesti během MT se na funkci nemocné ruky neprojeví.

H₁ 3: Spolu s poklesem bolesti během MT dochází k zlepšení funkce nemocné ruky.

- **H4:**

H₀ 4: Teplotní diference se s poklesem bolesti během MT nemění.

H₁ 4: S poklesem bolesti během MT dochází u pacientů KRBS I. typu k normalizaci teplotní diference

- **H5:**

H₀ 5: Léčba KRBS pomocí MT je účinná u pacientů ve všech stádiích onemocnění.

H₁ 5: Léčba KRBS pomocí MT je účinná pouze u pacientů v nechronickém stadiu.

3 Metodika

Vyšetření probíhala v období září 2013 až dubna 2014 ve Fakultní nemocnici Motol a na oddělení rehabilitace v Nemocnici Ústí nad Orlicí.

3.1 Charakteristika souboru probandů

V rámci této diplomové práce bylo vyšetřeno celkem 25 pacientů, z toho 20 žen a 5 mužů ve věku 31 - 70 let. Z celkového počtu pacientů, kteří dokončili šestitýdenní cyklus jich je 5 ve studii je zahrnuto formou cross-over, tedy podstoupili nejdříve šestitýdenní sledování a následně experimentální cyklus MT. Studii nedokončilo 5 pacientů.

Z etických důvodů všichni pacienti během trvání studie pokračovali v užívání již dříve nastavené farmakoterapie. Během sledovaného období nikdo z nich tuto léčbu nepřerušil ani neměnil.

Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. Intervenční skupina byla tvořena 16 pacienty, z toho 14 žen a 2 muži. Průměrný věk probandů intervenční skupiny byl 55,31 let $\pm 10,5$.

Kontrolní skupina zahrnuje pacienty s diagnostikovaným KRBS I. typu v době studie pouze sledované, beze změny nastavené terapie. Tato skupina byla tvořena 14 pacienty, konečný počet zahrnutý do studie je však zredukován na 10 pacientů, z důvodu nedokončení studie u 3 pacientů a zavedení permanentního katétru k dlouhodobému podkožnímu dávkování analgetik u 1 pacientky. Skupinu 10 kontrolních pacientů tvoří 7 žen a 3 muži, jejich průměrný věk je 54,9 let $\pm 7,6$. Všichni pacienti během výzkumu pokračovali ve své již dříve započaté farmakoterapii adekvátní stadiu onemocnění.

Terapeutickou intervenci absolvovanou jednotlivými probandy před zahájením sledovaného období či cyklu MT v případě intervenční skupiny uvádíme v příloze č.1, str.97 - Terapeutické intervence před a během MT.

Iniciační událost a dobu trvání KRBS prezentuje Tabulka č.3:

	INICIAČNÍ UDÁLOST	DOBA TRVÁNÍ
INTERVENČNÍ SKUPINA		<i>Měsíce</i>
Žena (57)	OP digitus saltans pollicis	24
Žena (55)	fraktura lokte	144
Žena (56)	fraktura zápěstí	3
Žena (42)	fraktura - distální radius	2,5
Muž (31)	fraktura 2.metakarp	3
Žena (61)	fraktura zápěstí	1
Žena (62)	fraktura - distální radius	2,5
Žena (65)	fraktura - distální radius	6
Žena (66)	fraktura - distální radius	1,5
Žena (65)	fraktura - proximální humerus	12
Žena (57)	fraktura - distální radius	2
Muž (40)	kontuze zápěstí	120
Žena (65)	fraktura - distální radius	4,5
Žena (58)	fraktura - distální radius	5
Žena (45)	fraktura - distální radius	3
Žena (60)	OP digitus saltans pollicis	3
KONTROLNÍ SKUPINA		
Muž (40)	kontuze zápěstí	120
Žena (65)	fraktura - distální radius	3
Žena (58)	fraktura - distální radius	3,5
Žena (45)	fraktura - distální radius	1,5
Žena (60)	OP digitus saltans pollicis	1,5
Žena (53)	OP Cp diskopatie	36
Žena (55)	fraktura - distální radius	96
Muž (50)	st.p. kontuzi hrudníku	120
Muž (60)	fraktura - distální radius	3
Žena (63)	fraktura - distální radius	1

Tabulka č.3: Iniciační událost a doba trvání KRBS

Všichni vyšetřovaní se účastnili studie dobrovolně a před zahájením experimentu podepsali informovaný souhlas, ve kterém byli seznámeni s průběhem a účely studie (Informovaný souhlas – Příloha č.2).

3.2 Vyšetření probandů

3.2.1 Dotazníky a anamnéza

Před zahájením vlastního vyšetřování byl se všemi probandy vyplněn anamnestický dotazník (Příloha č.3 – KRBS anamnestická data) a standardizovaná

česká verze dotazníku kvality života EQ-5D-3L (Příloha č. 4 – Dotazník kvality života EQ-5D-3L).

V rámci anamnézy bylo zaznamenáno následující:

- Rok narození
- Výška, váha, BMI
- Iniciální událost KRBS, strana léze, dominance končetiny
- Počátek projevů KRBS (doba trvání onemocnění)
- Lékaři stanovené stadium onemocnění
- RTG průkaz Sudeckovy skvrnitě osteoporózy(ano/ne)
- Jiná onemocnění:
- Užívaná farmaka:
- Probíhající RHB:
- Typologie pacienta
- Kineziologické poznatky: posturální odchylky...
- Projevy vazomotorických změn (mramorování, zarudnutí, cyanóza)
- Přítomnost trofických změn(tenčí, lesklá kůže; vyšší lomivost nehtů, zvýšení/snížení ochlupení končetiny)
- Funkční pohyby:

Pacienti byli dotazováni na omezení v běžných denních činnostech, schopnost jemné motoriky: zapnout si knoflíky, psát či sebrat list papíru.

Dále nás zajímala schopnost vytvořit rukou špetku a zavřít ruku v pěst. V případě špetky jsme zaznamenávali pouze variantu, zda pacient špetku udělá či neudělá. U pěsti nás zajímalo, kolik centimetrů chybí od daktylionu do dlaně. Chybějící vzdálenost jsme měřili krejčovským metrem.

3.2.2 Průběh vyšetření

Každý pacient byl vyšetřován samostatně, v klidné místnosti. Všechny testy byly provedeny během jednoho vyšetření. Před zahájením jednotlivých testů vyžadujících spolupráci, byl účastníkovi daný úkol vysvětlen.

Pacienti byli vyšetřováni autorkou diplomové práce ve spolupráci s neurologem MUDr. Rudolfem Černým. Celý vyšetřovací protokol trval cca 60 minut.

3.3 Popis vyšetřovaných parametrů

3.3.1 Rozsah pohybu (ROM)

U pacientů s KRBS je velmi rychle dosaženo prahu bolesti. Pro hodnocení rozsahu pohybu (ROM) jsme nepoužívali měření pasivního ROM, protože jak uvádí Oerlemans (1998, s.981), každá aplikace vnější síly a kontakt s postiženou rukou zvyšuje bolest, čímž zkresluje měřený výsledek. Při měření aktivního ROM byl pacientovi předveden požadovaný pohyb, který zopakoval bez další zevní korekce.

Zaznamenávali jsme goniometrem změřený rozsah aktivní dorzální a palmární flexe v zápěstí. Pro srovnání ROM jsme měření prováděli bilaterálně.

3.3.2 PegBoard

Pro hodnocení deficitu v jemné motorice jsme využili standardizovaný test pro hodnocení jemné motoriky - PegBoard test (Rolke et al., 2006, s.236; Strauss et al., 2006, s.1048). PegBoard pro účel testování byl zapůjčen z Neurologické kliniky IILF UK a FN Motol.

Pacient byl požádán o co nejrychlejší umístění devíti kolíčků do otvorů v čtvercovém hranolu. Pacient dostal instrukci k práci pouze jednou vyšetřovanou rukou a jednotlivému sbírání a umístění kolíčků. Časomíra byla spuštěna při uchopení prvního kolíčku, ukončena při zasunutí a upuštění posledního kolíčku.

Obrázek námi využitého PegBoardu viz Příloha č.9.

3.3.3 Balónková ruční dynamometrie

Balónkový, tedy pneumatický typ dynamometru bývá využíván pro měření síly stisku u osob s bolestmi rukou, jelikož jsou měkčí a snadněji uchopitelné. V případě KRBS tak jsou prakticky jedinou volbou jak objektivizovat sílu stisku. Nevýhodou této varianty je fakt, že se neměří síla stisku, ale tlak stisku. Měření tlaku je závislé na velikosti plochy, přes kterou je síla aplikována. Je-li plocha povrchu malá, pak aplikovaná síla zapíše větší tlak, než stejná síla, ale s větším obsahem stisknutého povrchu. Velikost ruky a schopnost úchopu, tak může značně ovlivnit zaznamenaný tlak úchopu (Ptáčková, 2011, s.31-32).

Pacienti byli požádáni o maximální možný stisk balónku. Námi využitý dynamometr má kruhovou analogovou stupnici a ručička naměřené maximální hodnoty

setrvává v naměřené poloze, dokud se povolením ventilu nerestartuje. Stupnice dynamometru je udávána v barech (obrázek viz Příloha č. 9).

3.3.4 Teplotní difference

Změny kožní teploty jsou výsledkem vazomotorických a sudomotorických lokálních změn. Změny teploty pozorujeme u KRBS ve smyslu zvýšení i snížení, které koreluje se stadiem nemoci (Oerlemans, 1998, s.982; 1999, s.286). Fialka et al. (1992, s.58-62) říká, že teplota horní končetiny u pacientů s KRBS ve stadiu zvýšeného tonu sympatiku je vyšší v průměru o 0,7-1,6°C než u zdravé druhostranné končetiny.

Pro ohodnocení autonomních změn jsme měřili rozdíl kožní teploty na volární straně ruky, na břišku thenaru. Z důvodu aklimatizace jsme teplotu měřili jako jeden z posledních parametrů vyšetření, tedy minimálně po půlhodině ve vyšetřovací místnosti. Využili jsme bezkontaktní infračervený teploměr (Thermofocus 01500/A3 TECNIMED Srl).

3.3.5 Test alodynzie

Pro tento test jsme využili štětec SENSElab – Brush-0,5. Nejdříve jsme vyšetřovali kontralaterální stranu. Pacient byl požádán o zavření očí. Štětcem jsme prováděli dynamické tahy po paži, předloktí a ruce. Pacient vždy hlásil svůj subjektivní vjem. V oblasti největší změny cití jsme následně testovali práh senzitivity.

3.3.6 Detekce prahu citlivosti pro mechanické vjemy

Detekci prahu citlivosti pro mechanické vjemy jsme testovali pomocí standardizovaného souboru Rolyan Monofilaments („Semmes - Weinstein Aesthesiometer“), což je novější varianta testování k známé von Freyově technice. Set obsahuje 20 monofilament o délce 38mm s odlišnými průměry. Vlákná jsou upevněna v násadkách, které umožňují jednoduchou manipulaci. Každé filamentum má svoji specifickou sílu danou svoji délkou a průměrem. Tato síla je konstantní bez ohledu na míru ohnutí filamenta při kontaktu s testovanou plochou.

Set poskytuje škálu v rozmezí 0,086mg – 448mg. Kalibrace vláken dává k dispozici velmi mírnou gradaci a jelikož vlákna mohou být využita ve vzestupném i sestupném pořadí, je prakticky nemožné, aby pacient vědomě ovlivňoval výsledek (Bell-Krotoski et al.,1995, s.155-162).

Pacienti byli informováni, co vyšetření obsahuje a požádáni, aby zavřeli oči. Dostali instrukci, aby ve chvíli kdy pocítí dotek, tuto skutečnost ohlásili. Pro srovnání jsme testovali úroveň cití i kontralaterálně. Na nemocné končetině jsme testovali pacientem popisovaný okresek největších změn cití.

Filamenta by při testování měla být aplikována velmi systematicky. Při kontaktu vlákna s testovanou plochou by mělo být vlákno kladeno vertikálně, do ohnutí vlákna. Je nutné vyhnout se doteku podélnou částí filamenta. Dotek filamentem by měl trvat přibližně 1 sekundu. Filamentum označené jako D – 2,83 reprezentuje „normální“ senzitivitu na většině částí těla a mělo by být prezentováno jako první. (Výjimku tvoří oblast planty, kde citlivost ovlivňuje relativně tlustá keratinová vrstva.) Jestli pacient zareaguje na toto filamentum, další testování není pro danou plochu třeba.

Interpretaci výsledků testování Rolyan Monofilaments popisuje tabulka č.4

Filamentum	Interpretace výsledku
A 1,65- D 2,83	<i>Normální senzitivita</i> - je popsána při schopnosti pacienta reagovat na D filamentum. Tomu je odpovídá intaktní povrchové i hluboké cití. Filamenta A-C vypovídají o snížení prahu citlivosti.
E 3,22 – F 3,61	<i>Snížené taktilní cití</i>
G 3,84 – J 4,31	<i>Snížená protektivní citlivost</i> – odpovídá ztrátě diskriminačního cití, zhoršené stereognozii a termického cití.
K 4,56 – T 6,65	<i>Absence protektivní citlivosti</i>
T 6,65 a výše	<i>Ztráta cití</i>

Tabulka č. 4: Interpretation Scale (Bell - Krotoski, 1990, s.158)

3.3.7 Wind-up

U neurogenních bolestí je popisován tzv. wind-up fenomén, tj. vyšší úroveň vstupu vzruchů do CNS, než by odpovídala míře aferentního vstupu do zadních rohů míšních. Wind-up poměr představuje vjemový korelát sumace jednotlivých krátkých bolestivých počítků. Herrero (2000, s.170) definuje wind-up jako na frekvenci podnětů závislé zvýšení dráždivosti míšních neuronů, které dosáhne hladiny přibližně po aplikaci pěti podnětů.

Pacienti měli za úkol ohodnotit bolest na škále 0-10 při jednom podnětu (jehličkový podnět o velikosti 256mN po dobu 1sec) aplikovaném v místě největších senzitivních změn a následně po aplikaci setu 10 stimulů stejné síly.

3.3.8 „Referred sensations“

V odkazu na studii provedenou ve Velké Británii (McCabe, 2003, s.97-101) jsme u pacientů vyšetřovali možnou přítomnost přenesené citlivosti.

Pacienti byli vyšetřeni vleže na zádech. Byli požádáni, aby popsali vyšetřujícímu pocity, které budou pociťovat během vyšetření – nejprve na zdravé horní končetině, poté na nemocné - tato část byla určena k zaměření somatosenzorické pozornosti. Poté to samé absolvovali se zavřenýma očima. Pacienti měli hlásit pociťované místo dotyku a charakter počítku. Doteky vatovou tyčinkou byly realizovány v oblasti obličeje a horních končetin.

3.3.9 Fantomové pocity

Fantomové pocity jsou běžnou halucinací u pacientů po amputaci (Houghton et al., 1994). Ve své kvalitě jsou tyto pocity vysoce variabilní, přesto lze dle Lejčka (2002, s.19) rozlišit tři kategorie:

1. Jednoduché pocity – dotyk, teplo, chlad, svrbění, tlak a jiné.
2. Komplexní pocity – pozice, délka a objem končetiny.
3. Pocity pohybu končetiny – volní, spontánní pohyby.

Ramachandran a Altschuler (2009, s.1701) tento fenomén popisují u KRBS v kvalitě změn komplexních pocitů končetiny.

Dotazovali jsme se pacientů na vjem končetiny ve chvíli, kdy nad ní nemají vizuální kontrolu.

3.3.10 Objem ruky a předloktí

Otok končetiny je považován za jeden ze symptomů KRBS za předpokladu splnění podmínky distální generalizace otoku, velikostí a dobou trvání nekorelující s původní lézí. Ačkoliv je otok jedním z důležitých symptomů KRBS, obvykle je uváděn pouze jako subjektivní parametr (Oerlemans, 1998, s.982).

Pro objektivizaci velikosti přítomného otoku Davidoff (1988, s.28-29) měřil rozdíl objemu ruky ve vodní nádrži. Fialka (1991, s.59-64) se tento otok snažil objektivizovat měřením obvodů končetiny. Nejčastěji (např. Stanton-Hicks, 1995; Veldman, 1993; Gibbons a Wilson, 1992) je však otok posuzován pouze subjektivně - vizuálně, což jak mnozí z autorů přiznávají, není dostatečné pro klasifikaci závažnosti otoku.

Jako nejpřesnější metodu pro změření otoku Oerlemans (1998, s.983) popisuje „Hand Volumeter“. Principem této metody je ponoření končetiny do nádoby s vodou, která sahá po vymezenou rysku. Končetina postupně vytlačí množství vody odpovídající jejímu objemu. Vytlačená voda je následně změřena v přesnosti na mililitry pomocí odměrných válců.

Metoda výtlaku vody podává přesnou, spolehlivou a znovu opakovatelnou možnost měření otoku ruky s přesností 1%. Objemové změny 2% a výše Oerlemans (1998, s.983) považuje při testování v časovém odstupu za klinicky významné.

Pro měření jsme využili pro toto měření upraveného kbelíku a sady odměrek, které nám byly laskavě zapůjčeny z Centra pro výzkum a léčbu bolestivých stavů II.LF UK a FN Motol (obrázek viz Příloha č.9).

Teplota vody byla upravována pro každého pacienta na teplotu jím vnímanou jako subjektivně indiferentní. Oerlemans (1998, s.983) uvádí, že krátké ponoření ruky do vody s mírně odlišnou teplotou od tělesné teploty, nemá téměř žádný efekt na změnu jejího objemu.

Nejprve jsme změřili objem zdravé ruky. Pacient byl instruován k ponoření horní končetiny do vody s oporou ruky o dno, z důvodu udržení ruky ve stejné pozici po celou dobu měření. Pro možnost co nejpřesnějšího porovnání s údaji získanými ze zdravé končetiny, jsme pacienty instruovali k zaujmutí takové polohy ruky, kterou zvládnou identicky posléze i s nemocnou rukou. Získané, objemem ruky vytlačené množství kapaliny jsme následně pomocí menších, přesnějších odměrných válců změřili a zaznamenali. Objem jsme hodnotili procentuálně v poměru ke zdravé končetině.

3.4 Metodika mirror terapie

Pacienti dostali na domácí použití jednoduché zařízení se zrcadlem - tzv. mirror box v modifikované variantě (Příloha č.8 – Mirror box). Následně byli požádáni o denní opakování cvičení na principu falešné vizuální zpětné vazby a záznam bolesti na numerické škále bolesti s uvedením frekvence cvičení (v součtu 5-10 min denně). Pacienti byli požádáni minimálně o jedno cvičení denně. Jedno cvičení nemělo být delší než 10 minut z důvodu udržení koncentrace. Terapie spočívala v jednoduchých pohybech ruky. Pro inspiraci měli pacienti možnost využití instruktážního videa.

Příklad cvičení:

- flexe - extenze
- otevírání a zavírání ruky v pěst
- pronace – supinace
- opora ruky o bříška prstů a vytvoření klenby ruky
- ruka ve středním postavení proti zrcadlu s oporou o bříška prstů
- pochodování prsty po zrcadle
- opozice palce s jednotlivými prsty
- špetka

Všechny pohyby nejprve provádí pouze zdravá ruka, kterou pacient sleduje v zrcadle. Poté pacient může zkusit přidat ty samé pohyby nemocnou rukou v takovém rozsahu, které mu nemocná ruka umožní. Nemocná ruka po celou dobu terapie pasivně leží a poté cvičí v prostoru za zrcadlem.

3.4.1 Hodnocení bolesti

Bolest je hlavním příznakem KRBS a její variabilita je značná. Mění se často během dne a noci. Intenzita bolestí je obvykle konstantní se změnami vázanými na sebemenší pohyb a tímpádem zvýšení během nebo po aktivitě postižené končetiny. Pacienti s chronickým KRBS popisují vzestup intenzity bolesti při jakékoliv celkové vyšší fyzické námaze. Bolest se u některých pacientů zvyšuje v závislosti na větších změnách okolní teploty a její charakter pacienti popisují v široké škále od pálení k bolestivému chladu a intenzitách od svědění až k neodbytné bolesti (Oerlemans, 1998, s.980). Intenzita bolesti není adekvátní k iniciační události.

Pro hodnocení bolesti jsme využívali numerickou hodnotící škálu. Oerlemans (1998, s.980) na základě rozsáhlých výzkumů American Society of Hand Therapist udává vysoké korelace ($r > .80$) mezi VAS, verbální a numerickou hodnotící škálou.

Naši pacienti obdrželi pro sledované období šesti týdnů deník bolesti, do kterého zaznamenávali každý den intenzitu bolesti v klidu a v rámci druhé škály bolest pocíťovanou při pohybu.

Před započítáním šestitýdenního cyklu byl zaznamenán údaj o hodnocení bolesti retrospektivně k období posledních dvou týdnů a po skončení cyklu MT byli pacienti po

uplynutí jednoho měsíce telefonicky tázání na stav bolesti, kdy nás zajímalo, zda efekt snížení bolesti pomocí mirror terapie přetrval.

3.5 Zpracování dat

Pro statistické zpracování dat byl použit program GraphPad Prism 5.

Normalita rozložení dat byla ověřena pomocí testu Kolmogorov - Smirnov. U parametru věku byla normalita rozložení dat potvrzena a pro porovnání věku srovnávaných skupin byl použit nepárový t-test. Parametr délky onemocnění KRBS neměl normální rozložení dat, a proto byl použit neparametrický test Mann-Whitney.

Párovými t-testy jsme posuzovali rozdíly všech vyšetřovaných parametrů měřených na začátku a konci sledovaného období 6 týdnů. Pro hranici hladiny významnosti bylo zvoleno ve všech testech $p=0,05$.

Pro hodnocení rozdílu Wind Up Ratio jsme využili Wilcoxonův test.

Údaje denních záznamů bolesti byly použity pro grafické znázornění postupného efektu MT, kde byly použity týdenní průměry bolestivosti v klidu a při pohybu.

V rámci intervenční skupiny jsme vyhodocovali vliv dominance postižené končetiny na zlepšení funkčních parametrů a vliv délky KRBS na efekt MT. Vzhledem k malému počtu osob ve skupinách byly hodnoty porovnány pouze pomocí věcné významnosti s využitím koeficientu Cohenovo d.

4 VÝSLEDKY

4.1 Charakteristika sledovaných skupin, kvalita života

Charakteristiky probandů zařazených do výzkumu shrnuje Tabulka č.5.

	<i>F/ M</i>	<i>Věk</i>	<i>Strana léze</i>	<i>Délka KRBS</i>	<i>% QL na začátku</i>	<i>% QL po 6 týdnech</i>
INTERVENČNÍ SKUPINA						
<i>Proband 1</i>	<i>F</i>	<i>61</i>	<i>sin</i>	<i>1</i>	<i>65</i>	<i>80</i>
<i>Proband 2</i>	<i>M</i>	<i>31</i>	<i>sin</i>	<i>3</i>	<i>70</i>	<i>90</i>
<i>Proband 3</i>	<i>F</i>	<i>65</i>	<i>sin</i>	<i>6</i>	<i>40</i>	<i>90</i>
<i>Proband 4</i>	<i>F</i>	<i>66</i>	<i>sin</i>	<i>1,5</i>	<i>70</i>	<i>90</i>
<i>Proband 5</i>	<i>F</i>	<i>65</i>	<i>sin</i>	<i>12</i>	<i>70</i>	<i>70</i>
<i>Proband 6</i>	<i>F</i>	<i>57</i>	<i>sin</i>	<i>2</i>	<i>80</i>	<i>90</i>
<i>Proband 7</i>	<i>F</i>	<i>56</i>	<i>sin*</i>	<i>3</i>	<i>80</i>	<i>90</i>
<i>Proband 8 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>65</i>	<i>sin</i>	<i>4,5</i>	<i>70</i>	<i>80</i>
<i>Proband 9</i>	<i>F</i>	<i>57</i>	<i>sin</i>	<i>24</i>	<i>68</i>	<i>80</i>
<i>Proband 10 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>45</i>	<i>sin</i>	<i>3</i>	<i>75</i>	<i>90</i>
<i>Proband 11 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>60</i>	<i>sin</i>	<i>3</i>	<i>80</i>	<i>90</i>
<i>Proband 12</i>	<i>F</i>	<i>55</i>	<i>dx*</i>	<i>144</i>	<i>60</i>	<i>20</i>
<i>Proband 13</i>	<i>F</i>	<i>42</i>	<i>dx*</i>	<i>2,5</i>	<i>90</i>	<i>100</i>
<i>Proband 14 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>58</i>	<i>dx*</i>	<i>5</i>	<i>50</i>	<i>70</i>
<i>Proband 15</i>	<i>F</i>	<i>62</i>	<i>dx*</i>	<i>2,5</i>	<i>50</i>	<i>90</i>
<i>Proband 16 (cross over)</i>	<i>M</i>	<i>40</i>	<i>dx*</i>	<i>120</i>	<i>60</i>	<i>85</i>
KONTROLNÍ SKUPINA						
<i>Proband 17 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>45</i>	<i>sin</i>	<i>1,5</i>	<i>75</i>	<i>75</i>
<i>Proband 18 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>60</i>	<i>sin</i>	<i>1,5</i>	<i>70</i>	<i>80</i>
<i>Proband 19 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>65</i>	<i>sin</i>	<i>3</i>	<i>70</i>	<i>70</i>
<i>Proband 20</i>	<i>F</i>	<i>55</i>	<i>sin*</i>	<i>96</i>	<i>50</i>	<i>50</i>
<i>Proband 21</i>	<i>M</i>	<i>50</i>	<i>dx*</i>	<i>120</i>	<i>30</i>	<i>30</i>
<i>Proband 22</i>	<i>M</i>	<i>60</i>	<i>dx*</i>	<i>3</i>	<i>50</i>	<i>50</i>
<i>Proband 23</i>	<i>F</i>	<i>63</i>	<i>dx*</i>	<i>1</i>	<i>40</i>	<i>40</i>
<i>Proband 24 (cross over)</i>	<i>M</i>	<i>40</i>	<i>dx*</i>	<i>120</i>	<i>60</i>	<i>60</i>
<i>Proband 25 (cross over)</i>	<i>F</i>	<i>58</i>	<i>dx*</i>	<i>3,5</i>	<i>60</i>	<i>50</i>
<i>Proband 26</i>	<i>F</i>	<i>53</i>	<i>dx*</i>	<i>36</i>	<i>70</i>	<i>70</i>

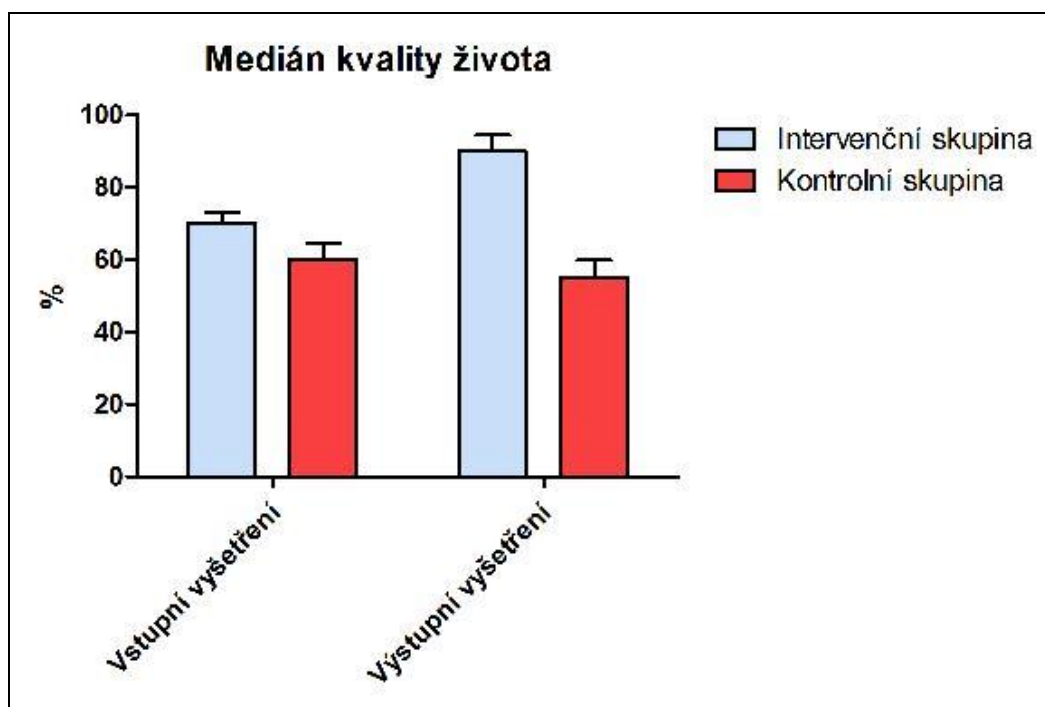
Tabulka č.5: Charakteristiky skupiny:

- ❖ Pohlaví (female/male)
- ❖ Věk (uváděn v rocích)
- ❖ Strana léze (dx/sin), dominance postižené ruky označena u strany léze (*)
- ❖ Délka trvání onemocnění - přepočtena na měsíce
- ❖ QL = % hodnotící kvalitu života před a po sledovaném období 6 týdnů.

Průměrný věk probandů intervenční skupiny je 55,31 let \pm 10,05. (V průměrných hodnotách $\pm x$ je počítáno s 1SD, což pokrývá 68% populace). Průměrný věk kontrolní skupiny je 54,9 let \pm 7,6. Nepárovým t-testem jsme ověřovali, zda je signifikantní rozdíl ve věku mezi intervenční a kontrolní skupinou ve věku - významný rozdíl není ($P=0,916$).

Délka KRBS u některých pacientů vykazovala odlehle hodnoty, které narušily normální (gaussovskou) distribuci. Proto byl brán v úvahu medián místo průměru. Medián délky KRBS u intervenční skupiny je 3 měsíce \pm 10,62 (hodnoty mediánu jsou uváděny $\pm x$, kde je počítáno se SEM - standard error of mean). Medián délky onemocnění u kontrolní skupiny je 3,25 měsíce \pm 15,65. Ověřovali jsme Mann-Whitney testem, zda existuje významný rozdíl v době od začátku KRBS mezi pacienty intervenční a kontrolní skupiny. $p = 0,873$ – neexistuje signifikantní rozdíl.

Párovými t-testy jsme ověřovali rozdíl v kvalitě života (QL) před a po sledovaných 6 týdnech u obou skupin. V případě intervenční skupiny, kde průměrná hodnota QL na začátku období byla 67,38% \pm 12,61 a po ukončení terapie 81,56 % \pm 17,65, prokazujeme signifikantně významný rozdíl ($p < 0,05$). U kontrolní skupiny, kdy počáteční průměrná hodnota QL byla 57,5% \pm 14,01 a závěrečná průměrná hodnota QL = 57,5 \pm 15,37 - signifikantně významný rozdíl není ($P=1,00$).



Obrázek č. 1: Grafické znázornění mediánu kvality života u intervenční a kontrolní skupiny – záznam při vstupním vyšetření a při ukončení sledovaného 6-týdenního období.

U všech grafů, uváděných ve výsledcích výzkumu, názorně prezentujících výsledky je místo hodnot SD využita SEM, která lépe vystihuje statistickou významnost.

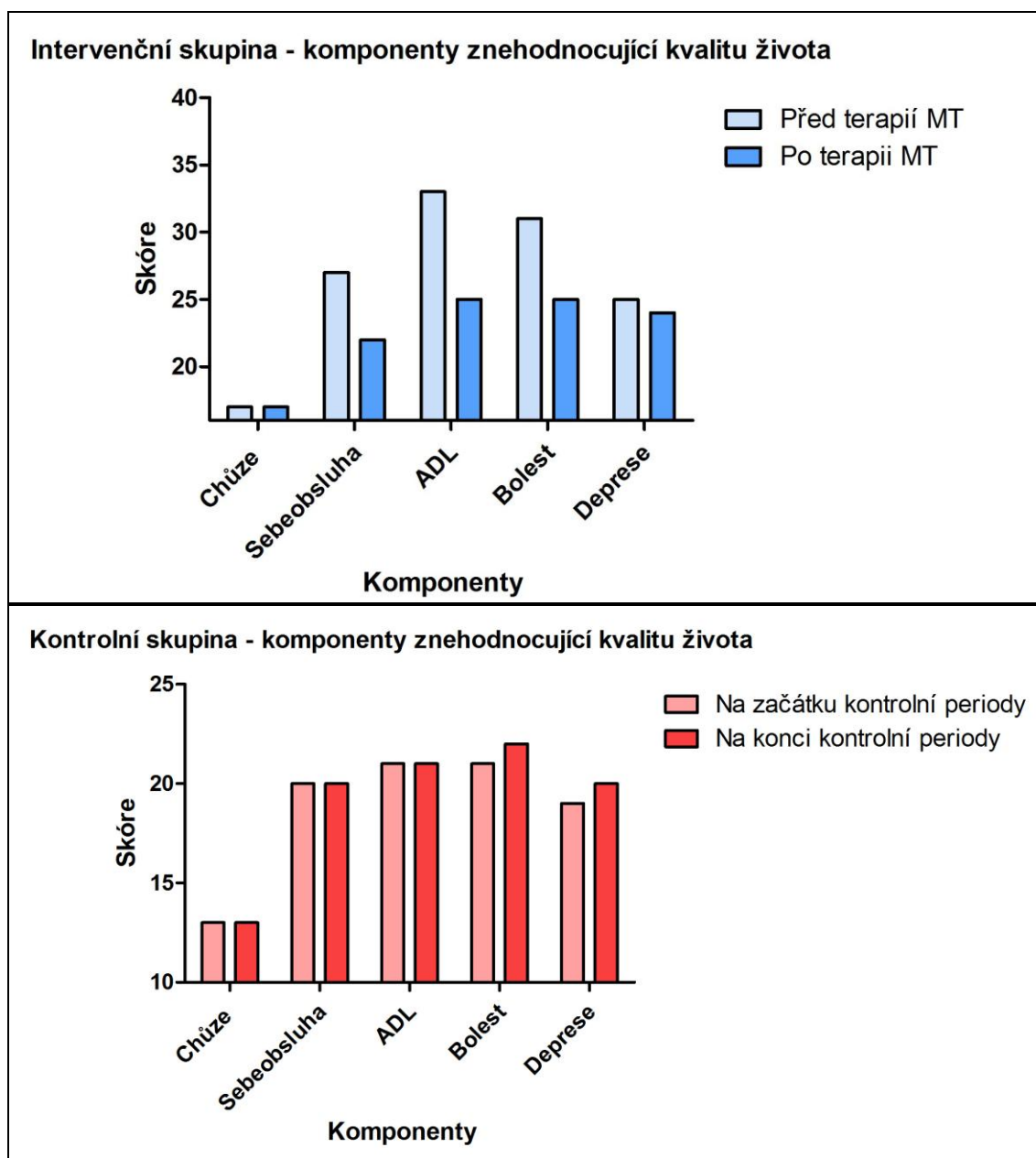
4.2 Komponenty ovlivňující kvalitu života

V rámci hodnocení kvality života nás zajímalo hodnocení jednotlivých složek definovaných dotazníkem EQ-5D-3L.

Hodnocení : 1 = daný parametr bez obtíží;

2 = určité obtíže či střední závažnost;

3 = neschopnost dané komponenty či extrémní závažnost obtíží.



Obrázek č.2: Grafické znázornění podílu komponent znehodnocujících QL.(hodnoty na ose Y představují celkový součet hodnocení jednotlivé položky QL dané skupiny. Při celkovém počtu 16 účastníků (resp. 10 u kontrolní skupiny) součet 16 (resp.10) bodů tedy nepředstavuje žádné obtíže. Proto je takto formátována osa Y.

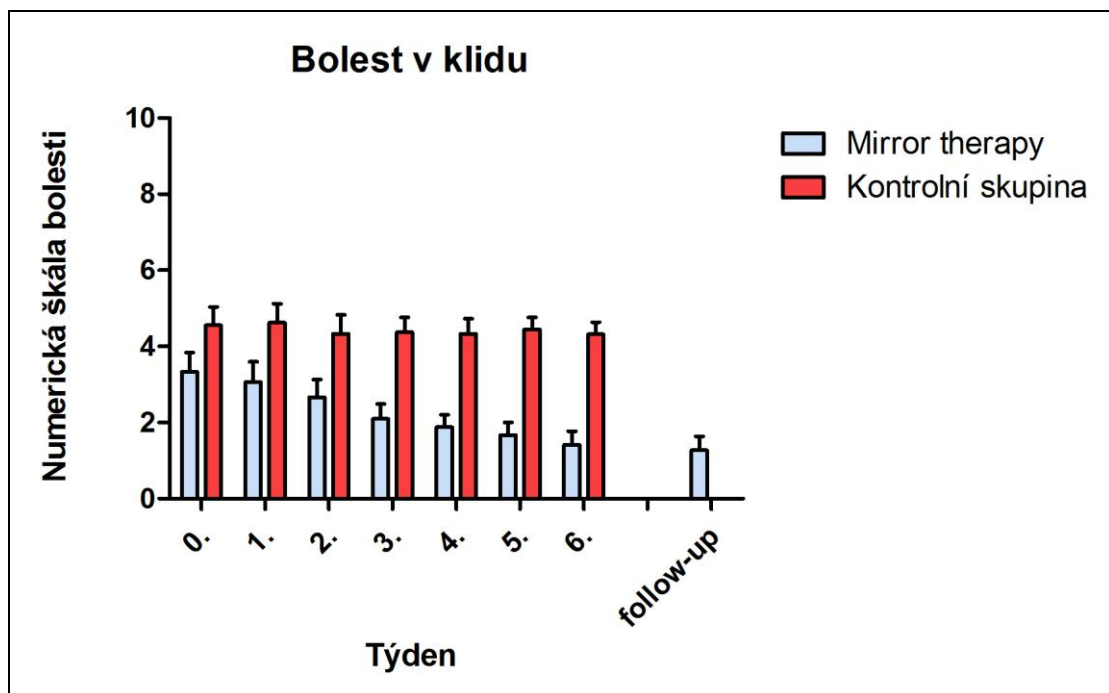
4.3 Hodnocení bolesti

Jako nejvýznamnější parametr hodnotíme signifikantní rozdíl ve smyslu snížení hodnoty bolesti při pohybu u intervenční skupiny, kdy absolutní hodnota poklesu činí $-2,93 \pm 1,97$ (dle párového t-testu $p < 0,0001$).

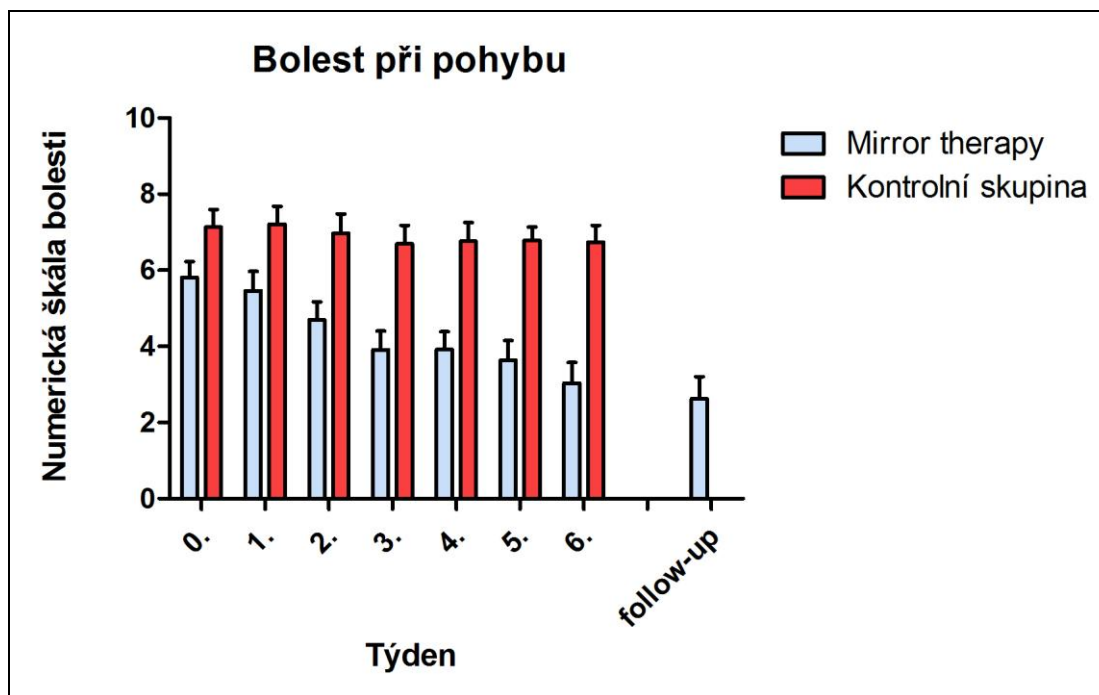
Jako signifikantně významný se ukázal u intervenční skupiny i pokles bolestivosti v klidu, kdy absolutní hodnota poklesu = $-1,89 \pm 1,85$ (dle párového t-testu $p < 0,05$). Potvrzujeme tak hypotézu H1 a H2.

U hodnot bolestivosti kontrolní skupiny signifikantně významný rozdíl neprokazujeme. U kontrolní skupiny došlo k poklesu absolutních hodnot bolestivosti v klidu o $0,33 \pm 1,34$, při pohybu o $0,22 \pm 1,59$.

Obrázky č.3 a č.4 graficky znázorňují vývoj sledované bolesti. Jako 0. týden je zahrnut údaj o bolesti udávaný při vstupním vyšetření. Hodnota follow-up byla od pacientů zjišťována v měsíčním odstupu od ukončení MT.



Obrázek č.3: Grafické znázornění klidových bolestí u porovnávaných skupin



Obrázek č.4: Grafické znázornění bolesti indukované pohybem u porovnávaných skupin. Hodnoty udávané v rámci jednotlivých týdnů jsou průměrem hodnot bolesti za celý týden.

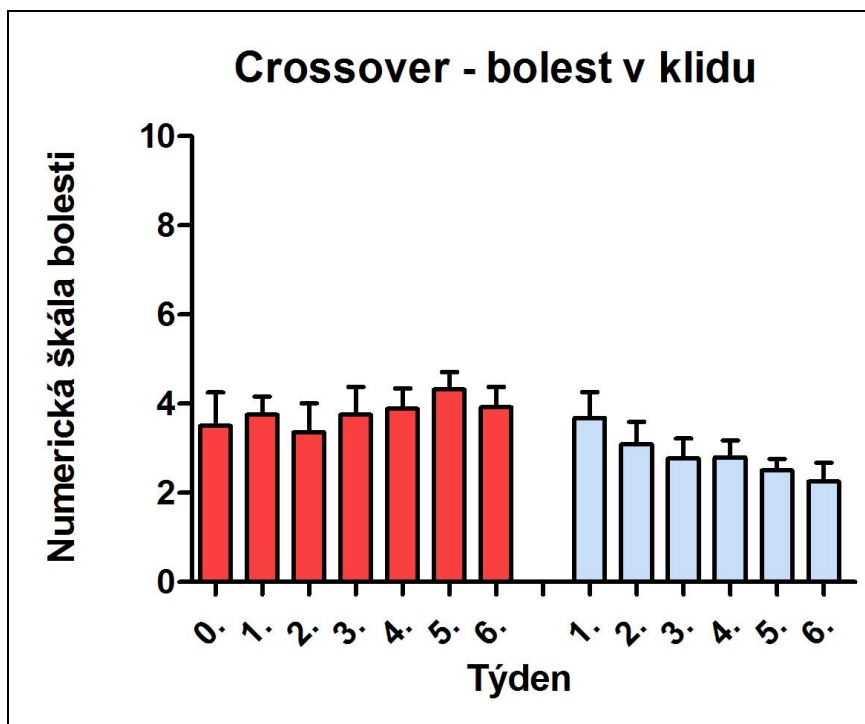
Pro zhodnocení závislosti poklesu bolesti v rámci intervenční skupiny vzhledem k délce onemocnění KRBS byly hodnoty vzhledem k malému počtu osob ve skupinách porovnány pouze pomocí věcné významnosti s využitím koeficientu Cohenovo d. Dle tohoto testu je efekt délky KRBS na parametr snížení bolesti během MT malý.

Zamítáme hypotézu H5 a přijímáme její nulovou variantu.

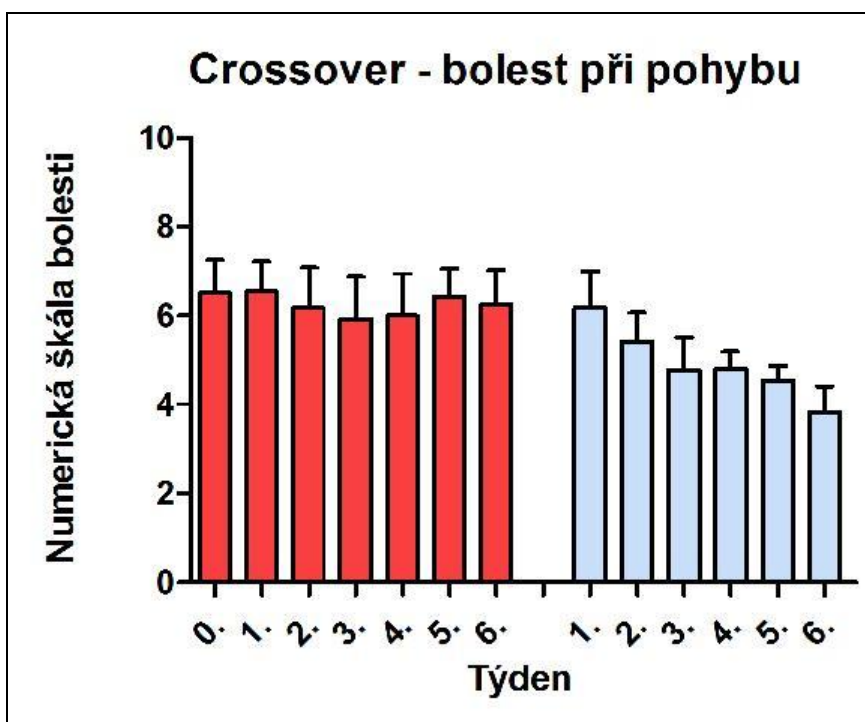
Parametr změny bolesti	Délka KRBS						Cohen's d
	>3m (n = 7)			<3m (n = 9)			
	Průměr	Medián	SD	Průměr	Medián	SD	
Klid	-2,05	-1,86	1,02	-2,37	-2,00	2,19	0,18
Pohyb	-2,90	-2,71	2,25	-2,94	-3,00	1,43	0,02

Tabulka č.6: Intervenční skupina rozdělená dle délky KRBS – Cohenovo d

V rámci porovnávaných skupin je zařazených 5 pacientů, kteří studii podstoupili formou „cross – over design“. Graf názorně ukazuje, jak vypadal vývoj bolesti u těchto pacientů během kontrolního a intervenčního období, která na sebe těsně navazovala.



Obrázek č.5: Grafické znázornění výsledků numerické škály bolesti (v klidu) během kontrolních 1. šesti týdnů sledování a následných šesti týdnů MT.



Obrázek č.6: Grafické znázornění výsledků numerické škály bolesti (indukované při pohybu) během kontrolních 1. šesti týdnů sledování a následných šesti týdnů MT.

4.4 Funkce ruky

Pomocí Cohenova d jsme taktéž ověřovali vliv dominance nemocné ruky na zlepšení funkčních parametrů u intervenční skupiny. Celkem 6 (37,5%) z 16 probandů intervenční skupiny označilo afektovanou ruku jako dominantní. V případě kontrolní skupiny byla postižena dominantní ruka u 7 (70%) z 10 probandů.

Dominance ruky měla velký efekt v rámci kontrolního měření intervenční skupiny na zlepšení parametrů PegBoardu a schopnosti vytvořit pěst (posuzované chybějící vzdáleností daktylion – dlaň), u ostatních parametrů byl efekt malý.

Parametr	Měření	Dominance ruky						Cohen's d
		Dominantní (n = 6)			Nedominantní (n = 10)			
		Průměr	Medián	SD	Průměr	Medián	SD	
Dynamometr	PŘED	0,16	0,06	0,21	0,13	0,12	0,08	0,23
PegBoard	PŘED	19,06	22,20	6,05	20,55	18,49	4,51	0,29
Pěst	PŘED	4,40	3,00	3,36	4,90	5,00	1,79	0,21
Dynamometr	PO	0,24	0,18	0,22	0,24	0,20	0,10	0,00
PegBoard	PO	14,64	14,06	3,43	17,89	16,70	2,30	1,19
Pěst	PO	0,40	0,00	0,55	2,00	1,50	2,05	0,92
Dynamometr	Rozdíl	0,08	0,10	0,07	0,11	0,11	0,06	0,35
PegBoard	Rozdíl	-4,42	-1,52	4,59	-2,66	-1,20	7,89	0,49
Pěst	Rozdíl	-4,00	-2,00	3,33	-2,90	-3,50	1,79	0,18

Tabulka č.7: Parametry hodnotící funkci ruky v porovnání dle dominance nemocné končetiny.

Legenda:

Cohenovo d
0,2 < d < 0,5 malý efekt
0,5 < d < 0,8 střední efekt
0,8 < d velký efekt

V rámci předpokládaných změn bolestivosti a hybnosti ruky nás zajímalo, zda se změny projeví i na vlastní síle ruky. Tabulka č.8 uvádí průměrné hodnoty síly udávané v barech získané na začátku a konci sledovaného období 6 týdnů.

Průměrný nárůst síly u intervenční skupiny za sledované období byl 0,12bar \pm 0,06. Podle párového t testu ($p < 0,05$), nárůst je signifikantně významný.

Nárůst síly u kontrolní skupiny je $0 \pm 0,06$; dle párového t-testu $p = 0,225$; tedy statisticky nevýznamný.

Jako ukazatel změn v rámci jemné motoriky byl využit **PegBoard a schopnost vytvořit pěst (chybějící vzdálenost daktylion-dlaň)**. Tabulky č.9 , č.10 a grafická

zobrazení (Obrázek č.8, č.9) níže uvádí průměrné hodnoty a jejich změnu v čase 6 týdnů.

PegBoard prokázal signifikantně významné zlepšení intervenční skupiny, tedy pokles průměrného potřebného času o $-4,49\text{sec} \pm 3,72$ ($p < 0,01$).

Kontrolní skupina se na PegBoardu naopak mírně zhoršila o $+1,04\text{ sec} \pm 5,96$, $p = 0,788$ - rozdíl tedy také nevýznamný.

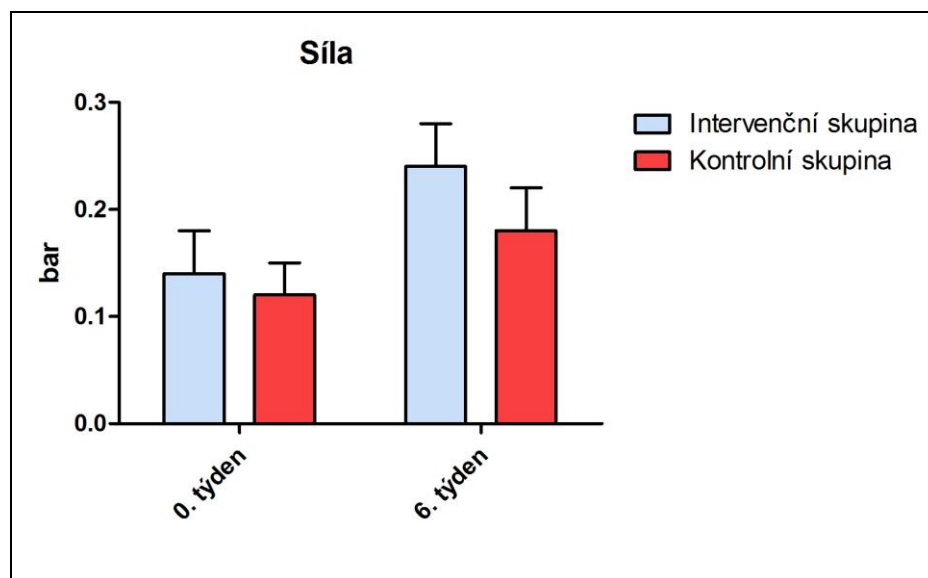
Signifikantně významně se změnila **vzdálenost daktylion-dlaň** u intervenční skupiny $-3,5\text{ cm} \pm 0,59$ dle párového t testu kdy $p < 0,001$.

U kontrolní skupiny byl průměrný rozdíl $0\text{cm} \pm 0,24$ - dle párového t-testu $p = 1,00$, rozdíl je tedy nevýznamný.

Potvrzujeme hypotézu H3.

Dynamometr (bar)						
	Intervenční skupina			Kontrolní skupina		
	Před	Po	Zdravá ruka	Před	Po	Zdravá ruka
Průměr	0,14	0,24	0,5	0,12	0,18	0,5
SD	0,14	0,15	0,15	0,11	0,13	0,16

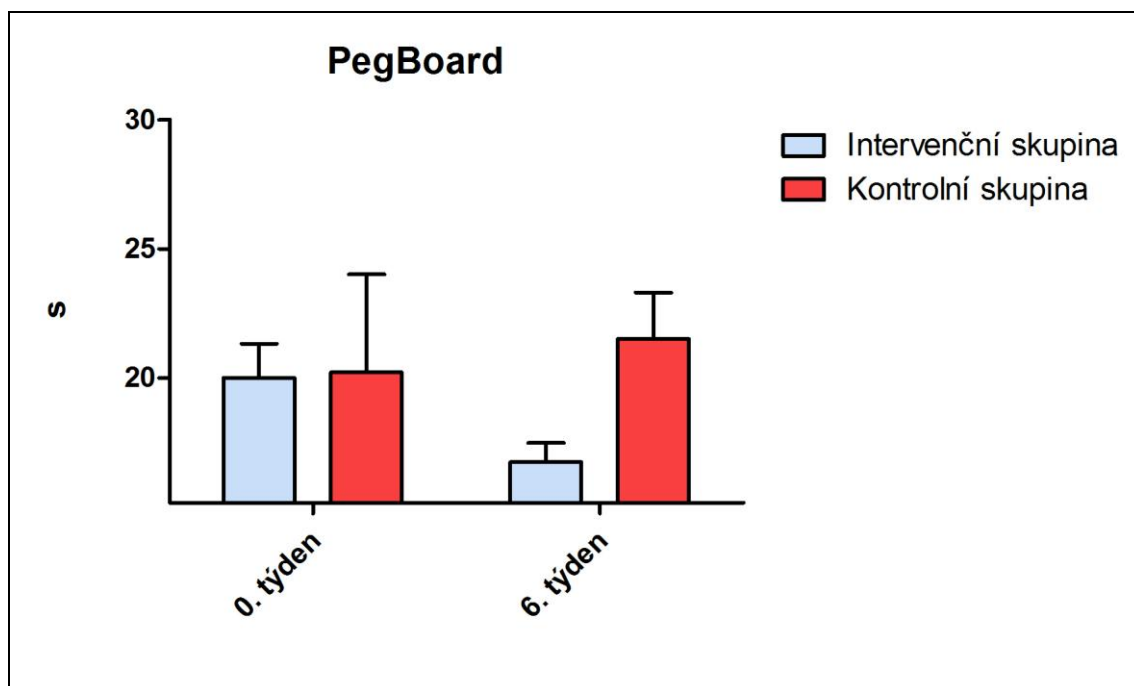
Tabulka č.8: Průměrné hodnoty balónkové dynamometrie



Obrázek č.7: Balónková dynamometrie – porovnání průměrných výsledků

PegBoard						
	Intervenční skupina			Kontrolní skupina		
	Před	Po	Zdravá ruka	Před	Po	Zdravá
Průměrný čas (sec)	19,98	16,73	15,15	20,24	21,45	15,57
SD	4,77	2,97	2,59	11,97	5,81	2,25

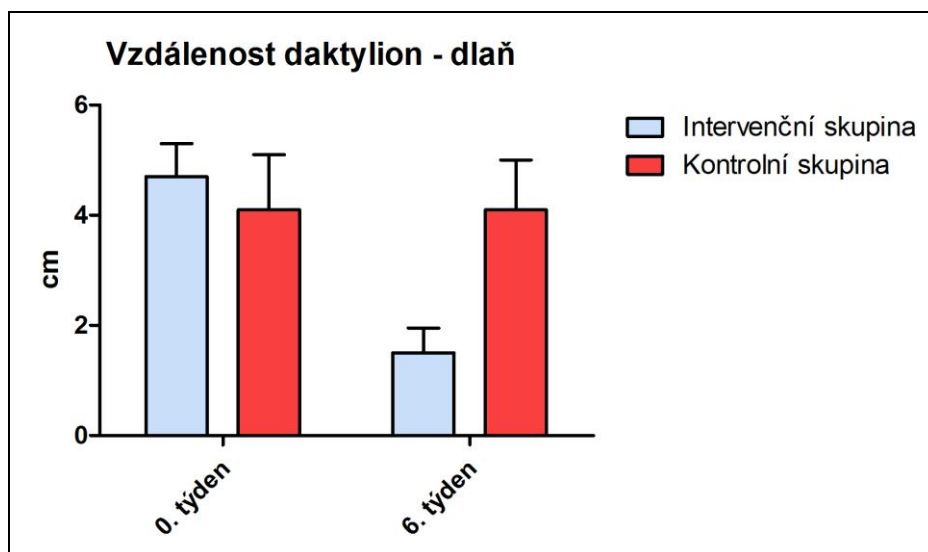
Tabulka č.9: Průměrné hodnoty výsledného času potřebného pro splnění úkolu.



Obrázek č.8: Grafické znázornění porovnání průměrných hodnot času potřebného pro splnění úkolu u intervenční a kontrolní skupiny na začátku a po ukončení sledovaného období 6 týdnů.

Vzdálenost daktylion – dlaň				
	Intervenční skupina		Kontrolní skupina	
	PŘED	PO 6týdnech	PŘED	PO 6týdnech
Medián	5cm	1cm	4cm	3,5cm
SEM	0,56	0,45	0,97	0,94

Tabulka č.10: Medián hodnot chybějící vzdálenosti daktylion-dlaň



Obrázek č.9: Chybějící vzdálenost daktylion - dlaň

4.5 Wind Up Ratio

Wind Up Ratio jsme hodnotili pomocí "Wilcoxon signed rank test"; signifikantně významný rozdíl nebyl prokázán ani u jedné skupiny:

- intervenční skupina $P=0,9291$

- kontrolní skupina $P=0,8588$

4.6 Teplota a objem

Medián teplotní difference

	<i>Intervenční skupina</i>		<i>Kontrolní skupina</i>	
	<i>Před</i>	<i>Po</i>	<i>Před</i>	<i>Po</i>
Medián	0,45°C	0,20°C	0,45°C	0,25°C
SEM	0,15	0,11	0,2	0,11

Rozdíl absolutních rozdílů teplot se u intervenční skupiny snížil v průměru o $0,24^{\circ}\text{C} \pm 0,17$. $p = 0,2599$ dle párového t-testu; rozdíl tedy není signifikantně významný. Zamítáme hypotézu H_4 a přijímáme její nulovou variantu.

Průměrné hodnoty objemu nemocné ruky a předloktí, procentuálně vztaženo k 100% zdravé končetiny vypadaly následovně:

	<i>Intervenční skupina</i>		<i>Kontrolní skupina</i>	
	<i>Před</i>	<i>Po</i>	<i>Před</i>	<i>Po</i>
Průměr	107,65%	101,81%	108,79%	109,21%
SD	8,64	4,57	10,95	11,09

Rozdíl objemu HK je u intervenční skupiny $-6,19\% \pm 6,62$; rozdíl u intervenční skupiny je dle párového t-testu signifikantně významný; $p = 0,0223$.

U kontrolní skupiny se naopak objem nevýznamně zhoršil (prakticky jde o stagnaci), rozdíl není signifikantně významný.

4.7 Goniometrie

Medián rozsahu dorzální flexe

	<i>Intervenční skupina</i>			<i>Kontrolní skupina</i>		
	<i>Před</i>	<i>Po</i>	Zdravá ruka	<i>Před</i>	<i>Po</i>	Zdravá ruka
Medián	52,5°	72,5°	80°	36°	32,5°	67,5°
SEM	6,33	5,66	1,03	7,17	7,01	3,55

Dorzální flexe zápěstí se zlepšila u intervenční skupiny o $16,25^{\circ} \pm 3,38$; dle párového t-testu ($p < 0,001$) statisticky významné; Hodnoty u kontrolní skupiny nevykázaly žádný rozdíl, došlo ke stagnaci vývoje.

Medián rozsahu palmární flexe

	<i>Intervenční skupina</i>			<i>Kontrolní skupina</i>		
	Před	Po	Zdravá ruka	Před	Po	Zdravá ruka
Medián	15°	52,5°	80°	25°	25°	80°
SEM	6,92	6,72	0,7	7,24	7,24	2,26

Palmární flexe se u intervenční skupiny zlepšila o $18,75^\circ \pm 4,99$ dle párového t-testu rozdíl taktéž signifikantní ($p < 0,05$); neuvádíme hodnotu kontrolní skupiny, kde byl parametr bez vývoje - prakticky stagnace.

4.8 Alodynie, detekce prahu citlivosti pro mechanické vjemy, fantomové pocity

Přítomnost **alodynie** jsme zaznamenali celkem u 10 probandů (6 v rámci intervenční skupiny, 4 z kontrolní skupiny). Po 6 týdnech cyklu MT u dvou z nich již vyšetření lehkým tahem štětce bolestivé pocity nevyvolalo.

V rámci **vyšetření detekce prahu citlivosti pro mechanické vjemy** jsme došli k následujícím výsledkům:

- A-D u 14 probandů – dle Interpretační škály (viz Tabulka č.4, str.53) - normální kvalita čítí.
- E-F u 11 probandů – odpovídá snížené kvalitě taktilního čítí.
- P u 1 probanda – absence protektivní citlivosti.

Protože v období 6 sledovaných týdnů nedošlo k změně v rámci jednotlivých kategorií interpretační škály u žádného z probandů, neuvádíme výsledky zvlášť pro intervenční a kontrolní skupinu.

Fantomové pocity - většina probandů popisovala pocity tíže končetiny. Dva pacienti (délka KRBS > 2roky) bez vizuální kontroly nejsou schopni určit, kde ruku mají, v noci je budí pocit, kdy si myslí, že si na ní leží.

4.9 Hodnocení efektu MT – kazuistika

Jelikož považujeme subjektivně pociťované změny, postřehy a charakteristiky pacientů KRBS za zásadní, uvádíme dvě kazuistiky. V prvním případě – pacientka, kde nastala prakticky modelová ukázka efektu MT; druhá kazuistika dává nahlédnout do profilu pacientky, která jako jediná z intervenční skupiny nezískala žádný benefit z MT.

❖ Pacientka: A.B. (61 let)

NO: KRBS I. typu

Stadium onemocnění: 1.-2. stadium (prokázány RTG změny skeletu ruky, ale ruka vykazuje známky snížené činnosti sympatiku adekvátní pro 1. stadium)

OA: 9/2013 otevřená fraktura levého předloktí. Od 2. pooperačního dne otok – následně nutnost rozpuštění stehů. Rozvoj KRBS – masivní otok akra končetiny, pálivé bolesti (2.12.2013 diag. KRBS I. typu)

SPA: kancelářská práce, žije s manželem v rodinném domku.

Jiná onemocnění: Hypertenze, atopický ekzém

AA: 0

Užívaná farmaka : Neurontin, Secatoxin, Amprilan, Vigantol, Caltrate, ACC long

Subj: Omezení v ADL: Pro jemnou motoriku ruku vůbec nepoužije, maximálně si zvládne nemocnou rukou přidržet.

Tmavě červená ruka. Chladová cyanóza. Otok zejména akra LHK. Ruka subj. hřeje. Pálivé bolesti – nejvíce v oblasti dorza hypothenaru- malíku. Akrum LHK brní. Dorzum akra LHK je mnohem více ochlupeno.

Obj: Normostenik

Protrakce ramen, předsunuté držení hlavy

Počínající syndrom rameno-ruka (pohyb omezen pouze v krajních polohách, ale rameno subjektivně značně bolestivé)

Pohyb v lokti – Flexe a extenze v plném rozsahu, pronace / supinace – LHK v rozsahu poloviny rozsahu supinace.

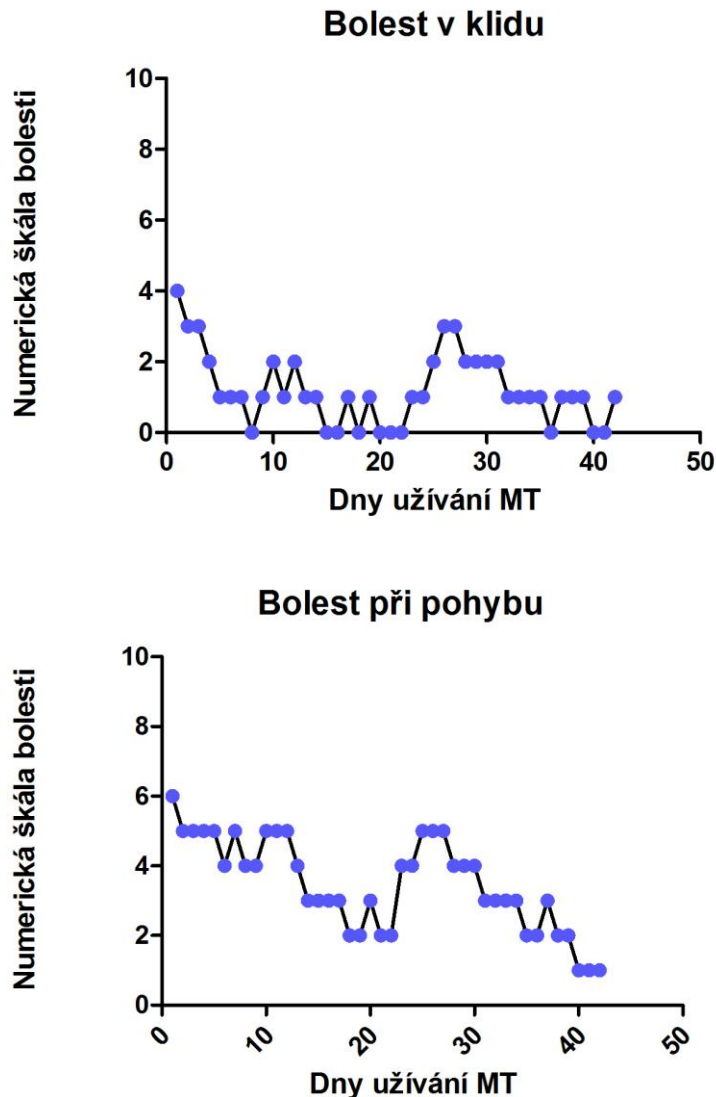
V oblasti zápěstí tuhá jizva.

Pohyb v zápěstí – 5°DF, 5°PF, dukce nelze. Prsty částečně aktivně flektuje, do pěsti chybí 5cm, špetku LHK nevytvoří, úchop LHK nelze.

Edém +105,2% objemu vztaženo k 100% objemu PHK

„Referred sensations..“: nepřítomné

Na dvou následujících grafech demonstrujeme průběh změn bolesti u konkrétní pacientky.



Počáteční trend poklesu bolesti byl narušen v průběhu 4.týdne MT - pacientka nastoupila cyklus ambulantní individuální fyzioterapie, na kterou ale po první návštěvě dál odmítla chodit. V rámci fyzioterapie byla pasivně přes bolest rozcvičována s následným zatuhnutím prstů ruky a efektem markantního zvýšení bolesti, návratu brnění a pálivých bolestí, které již během průběhu MT odeznívaly. Po několika dnech popisuje návrat na původní hladinu bolesti a ještě další pokles.

V rámci závěrečného vyšetření po 6 týdnech MT pacientka udává, že ve dnech bez vyšší pracovní zátěže je téměř bez bolesti, která ji v tuto chvíli již nelimituje.

Jako zásadní přínos subjektivně dále uvádí schopnost zapojení levé (nemocné) ruky do všech běžných činností, včetně jemné motoriky. Limitem stále zůstává deficit síly ruky (obj. zlepšení z 0 na 0, 15barů. Pro porovnání – zdravá/pravá ruka = 0,58bar).

Pacientka J.N. – (56 let)**NO: KRBS I. typu PHK s psychosomatickou komponentou****Stadium onemocnění:** 2.-3. stadium**OA:** r. 2000 fraktura v oblasti lokte s následným rozvojem KRBS.

Od r. 2001 sledována na Centru léčby bolesti FN Motol – opakované hospitalizace s komplexní terapií – infuze, rehabilitace, parciální obstríky. Vždy pouze přechodná, parciální úleva od bolestí. S postupem doby progrese stavu se zhoršováním psychických obtíží.

Ambulantně sledována psychologem.

Jiná onemocnění: Vertebrogenní algický syndrom C Thp**SPA:** žena v domácnosti, dříve práce jako dělnice v továrně. Žije s manželem a dcerou. Stará se o invalidního otce.**AA:** 0**Užívaná farmaka :** Secatoxin, Prothiaden, Tisercin, DHC, Gabanox, Venlafaxin**Subj:**

PHK akrálně kompletně nefunkční. Maximálně si zvládne vahou ruky přidržit předměty, ale pouze s využitím vizuální kontroly. Šíření bolesti do celé P poloviny těla.

Obj:

Normostenik

Protrakce ramen, předsunutá držení hlavy

Pohyb PHK není možný, v rameni pouze ventrální flexe v rozsahu 10-20° a to pouze tehdy, když ten samý pohyb provádí i zdravou LHK.

Akrom PHK – atrofie, fixní držení ruky v porodnické špičce.

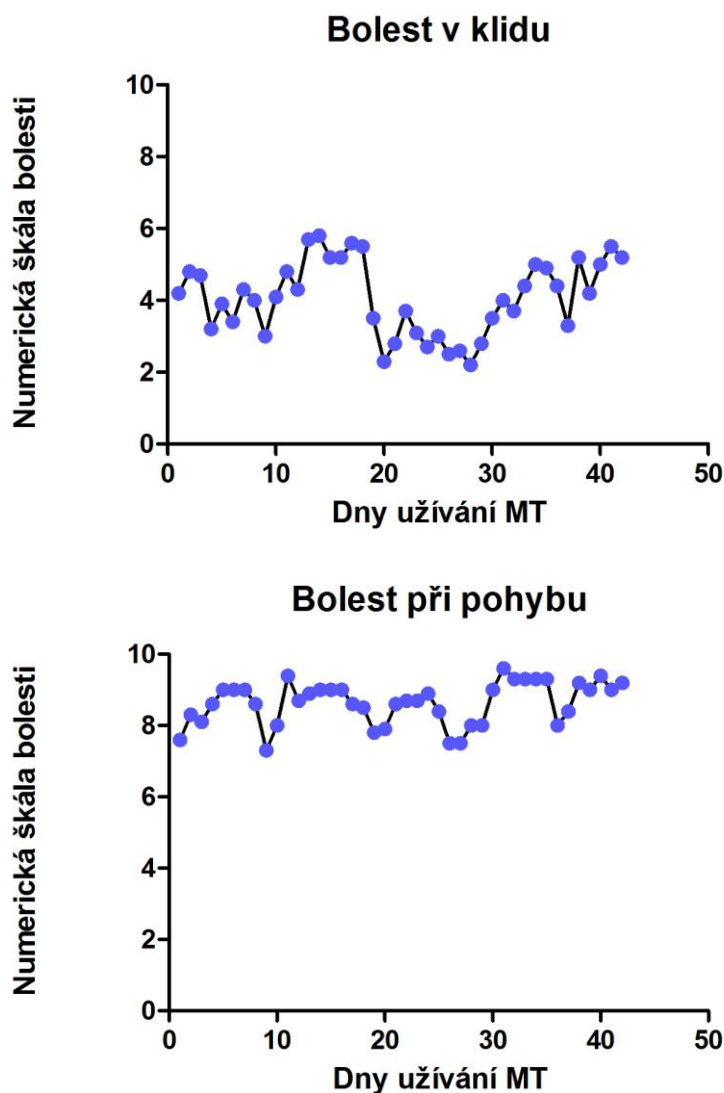
Přítomnost alodynies a hyperalgezie na PHK, akrálně gradace

Pozitivní Wind up

Objem končetiny nelze u pacientky změřit, subjektivně hodnoceno - otok není přítomen.

Subjektivní vjemy z nemocné ruky: pocit závaží. Nesnese na ruce jakýkoliv dotek – velmi bolestivě pociťován jakýkoliv kontakt s rukou.**„Referred sensations.“:** nepřítomné

Na dvou následujících grafech demonstrujeme průběh bolesti u druhé uváděné pacientky.



Pacientka popisuje nemožnost koncentrace na cokoliv, její psychický stav se během sledovaného období značně zhoršil. Během celého závěrečného vyšetření pláče, omlouvá se a jako důvod zhoršení psychického stavu, nemožnosti spánku a koncentrace udává problémy v rodině (drogově závislá dcera). Zhoršení bolestí přičítáme výše uvedeným faktorům.

5 DISKUZE

5.1 Diskuze k teoretické části

Komplexní regionální bolestivý syndrom již svým názvem poukazuje na problém obtížnosti porozumění onemocnění a pojetí léčby.

I když od popisu tohoto syndromu německým chirurgem Paulem Sudeckem (1900, s.147-148) uplynulo více než 100 let, etiopatogeneze syndromu navzdory značnému pokroku v posledních letech stále ještě není plně objasněna (Maihöfner, Speck, 2012, s.461-462).

Neustálenému názoru na etiopatogenezi odpovídají i v průběhu let obměňované názvy tohoto syndromu (Sudeckův syndrom, algoneurodystrofický syndrom, reflexní sympatická dystrofie, syndrom rameno – ruka, reflexní algodystrofie, reflexní neurovaskulární dystrofie), které mají vždy lépe vystihovat novější a přiléhavější patofyziologický výklad. To souvisí především se získáváním dalších poznatků a objektivních důkazů při dokonalejších vyšetřovacích metodách (Grabow et al., 2004, s.97-98).

Obecně uváděná definice KRBS I. typu říká, že zde k primárnímu poškození periferních nervů nedošlo, od čehož je odvozováno tvrzení, že u KRBS I. typu nemohou být vazomotorické a sudomotorické změny přičítány mechanismům denervace, jelikož k žádné neurologické lézi nedošlo (např. Fleming a Westfall, 1988, s.548). S přihlédnutím k nejčastěji uváděné příčině vzniku – fraktury s následnou sádrou fixací – si dovoluujeme vznést úvahu nad možným sekundárním difúzním poškozením periferních nervů útlakem v sádře.

Na rozvoji KRBS se nepochybně podílí celá řada zevních i vnitřních faktorů. Jako jeden z faktorů, významně se podílejících na vzniku KRBS, ještě nedávna literatura (Haddox, 1990; Bruehl a Carlson 1992; Ciccone, 1997; Kozák, Černý, Neradílek, 2006) uvádí psychický vliv, zejména negativní životní události, osobnostní rysy a tendence k hyperergní reaktivitě vegetativního nervového systému.

Pohled na psychologický vliv a osobnostní charakteristiky jako predispoziční faktor vzniku KRBS by však měl být přehodnocen, jelikož žádná z velkých studií toto tvrzení neprokázala ba přímo jej zamítá (Beerthuizenl et al., 2009, s.52-59; 2011, s.971-975; Feliu a Edwards, 2010, s.258-263).

Dělení KRBS do třech vývojových stadií definovaných Steinbrockerem (1947, s.402-407) má význam zejména pro předpokládaný průběh onemocnění, typ terapie a prognózu, i když časové údaje je nutno pojímat jen jako orientační. Jelikož mezi lékaři panuje neshoda mezi zařazením pacientů do jednotlivých stadií – velmi často jsou pacienti s klinickými příznaky I. stadia řazeni dle RTG nálezu Sudeckovské skvrnitě osteoporózy již do II. stadia a naopak – proto jsme v rámci studie zaznamenávali délku trvání onemocnění a jednotlivé sledované parametry; nicméně pacienty jsme nerozřazovali dle fáze onemocnění.

Léčebné strategie se dle literárních zdrojů zaměřují především na farmakologické potlačování bolesti, farmakologické a intervenční ovlivňování vazomotoriky ve smyslu blokády sympatiku, a v neposlední řadě na fyzioterapii. K ovlivnění většiny symptomů KRBS I. typu je v českém prostředí tradičně podávána tzv. Mikešova směs, ale užívány jsou farmakologické přípravky i jiného složení, jelikož dosud nejsou vypracována obecně závazná kritéria léčby KRBS dle zásad medicíny založené na důkazech (Kozák, Černý, Neradílek, 2006, s.296).

Je paradoxem, že téměř každá publikace o KRBS zdůrazňuje zásadní a důležitou roli rehabilitace v rámci léčby onemocnění, avšak její konkrétní formu již neuvádí. Ve fyzioterapeutických postupech platí pravidlo bezbolestnosti terapie; zákaz pasivního rozcvičování končetiny, dráždivých procedur a v rámci 1. stadia onemocnění aplikace tepla. Naopak – je preferováno cvičení aktivní (Stanton-Hicks, 1998, s.158).

Perknovská (2004, s.242-246), která jako jedna z mála autorů popisuje konkrétní využití konvenčních postupů fyzioterapie u KRBS, které se zaměřují především na periferní ovlivnění KRBS udává, že při úspěšné terapii se projeví zlepšení klinického stavu během několika dní ústupem edému, normalizací kožní teploty, ústupem klidové bolesti, zlepšením trofiky kůže a rozsahu pohybu v kloubech. Toto vyjádření však už ale nepodkládá žádnými konkrétními publikovanými výsledky.

Jak jsme měli možnost zjistit díky setkávání s pacienty, kteří pocházeli z různých zdravotnických zařízení - kde ve většině případů absolvovali minimálně jeden cyklus fyzioterapie - léčba KRBS ve smyslu fyzioterapie je u nás ve většině případů zacílena na ovlivňování lokálních, periferních změn. Pacienti nám laicky popisovali podstoupené techniky míčkování, masáží, mobilizací a v mnoha případech i pasivního rozcvičování ruky ve smyslu zvětšování rozsahu pohybu možného v zápěstí, metakarpofalangeálních a interfalangeálních kloubech, kdy dostali informaci, že bez bolesti ke zlepšení nedojde!! Součástí terapie u všech našich pacientů byly procedury

fyzikální terapie. Subjektivně zlepšení ve smyslu snížení bolesti a zvýšení rozsahu pohybu po absolvované terapii popsala pouze jedna pacientka ze všech vyšetřených. S tvrzením o nutnosti bolesti pro zlepšení stavu KRBS nemůžeme souhlasit.

Zásadou při ovlivňování senzitivních funkcí by měla být stimulace porušených kvalit cití nejen na periférii, ale také snaha o integraci senzitivních funkcí i na centrální kortikální a subkortikální úrovni. Jinak řečeno, nestačí pouze stimulovat receptory na periférii (techniky hlazení, míčkování či prostřednictvím vířivé koupele), ale nutná je také cílená aktivace těch oblastí CNS, kde dochází k percepci a analýze sensorických vjemů a k jejich propojení s dalšími funkcemi motorickými, vestibulárními, k ovlivnění svalového tonu apod (Kolář, 2009, s.306).

Z poznatků uvedených v teoretické části vyplývá, že porucha není zdaleka jen a především na periférii, ale značný význam zejména v udržování a prohlubování patologického stavu má centrální složka onemocnění.

Pozorované účinky přenesené senzitivity, kortikální reorganizace a následné normalizace kortikální reprezentace v případě úspěšné terapie KRBS, jasně ukazují na značnou účast CNS v KRBS etiopatogenezi (McCabe, Moseley, Maihöfner, Altschuler, Ramachandran). Lze bolest vysvětlit a případně s ní pracovat jakožto důsledkem „zmatení“ kortexu..? Jako možné vysvětlení bolesti ve fantomové končetině se uvádí, že bolest vzniká v důsledku nesouladu mezi motorickým záměrem a propioceptivní zpětnou vazbou (Flor et al, 1995, s.482-484;. Harris,1999, s.1464-1466). Jednoduše řečeno, motorický kortex nemá žádný způsob, jak zjistit, že končetina chybí, a nadále vysílá motorické příkazy. Proprioceptivní systém parietálních laloků, na rozdíl od ní, nedostává žádné příchozí signály ze stejné části těla, což vytváří zmiňovaný nesoulad, který vytváří bolestivé pocity v amputované končetině (Ramachandran a Hirstein, 1998, s.1603; Ramachandran a Rogers Ramachandran, 2000, s.317-320). Předpokládá se, že nesoulad mezi motorickým záměrem a sensorickou zpětnou vazbou z končetiny je základem nejen fantomových bolestí, ale i řady dalších chronických bolestivých stavů, jako je například „low back pain“ a KRBS (Harris, 1999, 1464-1466).

Zahraniční literatura se v posledních letech hojně zabývá výzkumy zaměřenými na terapii chronických bolestivých stavů, nevyjímaje KRBS I. typu, pomocí přístupů zaměřených na normalizaci mozkových funkcí. Diskutovanými přístupy jsou mirror therapy, cvičení pracující s představou pohybu a cvičení pracující s rozeznáváním laterality končetiny. Tyto tři přístupy jsou často hodnoceny jako jednotlivé za sebou následující složky v teoretické části popsaného Graded Motor Imagery Programu.

Autoři podávají několik možných vysvětlení pro mechanismus efektu MT:

McCabe (2011, s.170) , Brodie et al. (2007, s.428-429) a Moseley (2004, s.2182-2186) uvádí, že vytvořením iluze pohybu nemocné končetiny bez bolesti, díky falešné vizuální zpětné vazbě ze zrcadla, pacient ztrácí strach z pohybu nemocnou rukou a díky postupné korekci feedbacku z nemocné končetiny pomocí MT tak dochází k zvýšení aktivního rozsahu pohybu.

Druhá teorie výše zmiňovaných autorů popisuje, že efekt MT je dán zaměřením pozornosti na postiženou končetinu, respektive na její iluzi v zrcadle. Jelikož jak u KRBS, tak u stavů bolestivé končetiny po atace CMP je popisován neglect syndrom (Lewis, 2007, s.118; Galer a Jensen, 1999, s.213-217) - ačkoliv v případě KRBS v podobě „neglect like“, jelikož nerespektuje stranové vymezení obecně přítomné u léze nedominantní hemisféry (Förderreuther, 2004, s.758) – CNS tak získává objektivně mnohem méně aferentních informací. Během MT po celou dobu zaměstnávají CNS informace z obou končetin, ale vzhledem k zaměření pozornosti na iluzi nemocné ruky v zrcadle existuje předpoklad zlepšení sensorického vjemu přes falešný vizuální feedback, což vede k zlepšení uvědomění si a znovu-zavzetí postižené končetiny do funkce. Adekvátní sensorický vjem a integrace končetiny do tělesného schématu jsou totiž nezbytným předpokladem pro obnovu funkce (McCabe et al., 2005, s.482-486; 2011, 177; Moseley, 2004, s.2185).

Tato teorie je podporována studií, kdy u zdravých dobrovolníků byl pozorován analgetický efekt při experimentálně indukované bolesti infračerveným laserovým paprskem na ruku schovanou za zrcadlem, které měli probandi ve střední čáře před sebou (v identické pozici jako při MT) a měli tak během aplikace iluzi obou končetin. Analgetický účinek byl specifický pro zrcadlem navozenou iluzi vlastní ruky. Při sledování ruky jiné osoby tento účinek nenastal (Longo et al., 2009, s.12125-12130).

Vysvětlení mechanismu MT, na kterém se většina autorů a studií shoduje, je předpokladané zvýšení kortikální reorganizace pozorované u pacientů léčených MT (Altschuler et al., 1999; McCabe, 2010; McCabe et al., 2003; Mercier & Sirigu 2009; Moseley, 2004a; Ramachandran & Altschuler, 2009). Jak je popsáno v teoretické části, změny kortikální reprezentace byly ověřovány pomocí zobrazovacích studií. Změny zahrnují změny jak v somatosenzorické, tak somatomotorické korové reprezentaci těla. Maleki et al. (2000, s.259-264) navíc popisuje proces reorganizace i v oblasti thalamu, který je taktéž somatotopicky uspořádán. Intenzita bolesti koreluje s kortikální reorganizací (McCabe et al., 2010; Moseley, Parsons a Spence, 2008), stejně

tak ztráta či nižší senzomotorická aktivace koreluje s vyšším stupněm bolesti (McCabe, 2011). Mercier a Sirigu (2009, s.591) uvádějí, že účinky MT jsou určeny možností zvýšení aktivace korových motorických oblastí. Upozorňují na skutečnost, že zvýšená obtížnost a komplexita úkolů působí rozšíření aktivace do dalších oblastí kortexu souvisejících s provedením pohybu a vyzývá tak k dalšímu výzkumu hodnotícímu vliv úkolů různé složitosti, prováděných v rámci MT, na její účinky.

Příznaky u pacientů s fantomovou bolestí končetin, ochrnutí po CMP a u KRBS mohou být způsobeny jak už bylo řečeno narušením motorického záměru a sensorické zpětné vazby. Před provedením samotného pohybu dochází k vypracování plánu pohybu a vedle toho je vypracována předpověď („efference copy“) o sensorickém důsledku tohoto záměru. Po každém pohybu je predikce uzavřena s výsledkem odpovídajícím skutečnému provedení a motorický řídicí systém je dle něj upraven – „aktualizován“ (McCabe et al., 2005, s.484; 2011, s.172). Mirror terapie pracuje dle uvedených autorů tak, že podává falešnou, ale kongruentní sensorickou zpětnou vazbu z postižené končetiny, a tím dochází k reparaci nesouladu mezi motorickými záměry a sensorickou zpětnou vazbou, což se ve výsledku projeví v úpravě řídicího motorického systému, tedy v oblasti PM kortexu (Altschuler et al, 1999;. McCabe, 2010; McCabe et al, 2003;. Mercier a Sirigu, 2009; Ramachandran & Altschuler, 2009), což by se mělo projevit lepší motorikou, ve smyslu kontrolovanějších a rychlejších pohybů. Je-li nesoulad mezi motorickým záměrem a sensorickou zpětnou vazbou vyřešen, je možné znovu vytvořit ucelený obraz těla (Casale et al, 2009;. Lotze & Moseley, 2007;. Murray et al, 2007).

Účinky MT mohou být také způsobeny aktivací systému tzv. mirror neuronů (Cattaneo a Rizzolatti, 2009; Chan et al., 2007; Moseley et al., 2008.) jak bylo popsáno v teoretické části.

Dále je zkoumáno, jak míra osvojení si zrcadlového obrazu ovlivňuje účinnost MT jelikož přijetí a získání věrné iluze je považováno za důležitou součást pro nastolení efektu MT (Longo et al, 2009;. Mancini et al, 2011;. McCabe, 2010). Toto je pravděpodobně odvozeno od tzv. „rubber hand illusion“ paradigmatu (Botvinick et al., 1998, s.756), kde se osvojení iluze ukazuje jako zásadní. Předpokládá se, že pro poskytnutí efektivní sensorické zpětné vazby je třeba tuto iluzi začlenit do tělesného schématu (Longo et al., 2009, s.12128).

Předpokládané výše uvedené mechanismy se každopádně vzájemně nevylučují, naopak lze mezi nimi uvažovat o jisté míře spolupráce. Například aktivace mirror

neuronů může hrát aktivní roli při snižování nesouladu mezi motorickým záměrem a senzoricou zpětnou vazbou (např. Casale et al., 2009, s.840). Přes shodu, že mechanismy účinků MT nejsou definitivně vyjasněny, jsou to ty stejné mechanismy, které se znovu objevují jako vysvětlení v literatuře. To ukazuje, že v názorech na mechanismus MT panuje určitá shoda.

5.2 Diskuze k praktické části

V rámci tohoto výzkumu jsme sledovali vývoj stavu bolesti pomocí denních záznamů rozšířených o retrospektivní údaj o bolesti během posledních dvou týdnů před počátečním vyšetřením a „follow-up“ po 1 měsíci, kdy nás zajímalo, zda získaná úleva má trvalý efekt. Vedle sledování bolesti jsme výzkum rozšířili o objektivizační parametry vyšetření rozsahu pohybu v zápěstí (DF, PF), funkce ruky, objemu, kožní teploty, přítomnosti a kvality neurologie popisovaných jevů alodynii, změny prahu citlivosti pro mechanické vjemy, Wind Up, fenoménu přenesené citlivosti (tzv. „referred sensations“) a fantomové pocity. Úlevu od bolesti po zařazení MT do terapie prokázalo už několik dřívějších prací (Moseley et al., 2008; Cacchio et al., 2009; Tichelaar, 2007; Karmarkar, Lieberman, 2006; McCabe, 2003;). Tyto studie však nebraly téměř žádný zřetel na ostatní měřitelné fenomény. Drobnou výjimku v tomto představuje studie publikovaná v roce 2003 (McCabe, 2003).

Proto vzhledem ke skutečnosti, že dříve publikované studie MT u KRBS I. typu uvádí efekt MT ve vazbě na parametry bolesti a pouze McCabe (2003) je rozšiřuje o udání konkrétních porovnatelných výsledků difference teploty, diskutujeme dále zejména naše zkušenosti a faktory, které mohly ovlivnit předpokládaný výsledek.

Hodnocení bolesti

Hodnocení bolesti bylo v našem výzkumu původně koncipováno jako zaznamenávání údajů o bolesti do VAS škály, pro které pacienti získali deník. Ačkoliv byli instruováni k tomu, jak zaznamenávat škálu, kterou měli pro každý den názorně předtištěnou, zpět se nám od nich vracela hodnocení bolesti sice zapsaná do protokolu VAS škály, ale pomocí numerického hodnocení, protože jsme pro porovnatelnost výstupů ustoupili od VAS škály a ponechali tak jednotu záznamu numerického retrospektivního hodnocení dvou týdnů před zahájením výzkumu, 6 sledovaných týdnů a „follow up“ po dalších 4 týdnech.

Pacienti záměnu VAS za numerický záznam bolesti vysvětlovali tak, že čísla pro ně byla jednodušší variantou vyjádření bolesti, na kterou jsou již z dříve podstoupených vyšetření navyklí. Při přehodnocení výběru využívané škály bolesti jsme se opírali o skutečnost vysokých korelací ($r > .80$) mezi VAS, verbální a numerickou hodnotící škálou, jak uvádí na základě rozsáhlých výzkumů American Society of Hand Therapist např. Oerlemans (1998, s.980).

Při vyhodnocování získaných údajů o bolesti jsme při porovnání s následně denně udávanými hodnotami bolesti došli ke zjištění, že při retrospektivním hodnocení pacienti svoji bolest značně nadhodnocovali. Naše domněnka vyplývá ze skutečnosti, že denně udávané hodnoty bolesti již od prvního sledovaného dne u obou skupin byly výrazně nižší než hodnota bolesti udávaná retrospektivně (jako subjektivní průměr posledních dvou týdnů). Otázkou tedy zůstává nakolik retrospektivní hodnocení souvisí s reálnou intenzitou pocíťované bolesti v posledních dvou týdnech. Jak bylo prokázáno u kontrolní skupiny, bolest u pacientů s KRBS během dalších 6 týdnů denního sledování neměla výraznou tendenci spontánně odezdívat a je proto velmi pravděpodobné, že zpětné nadhodnocování bolesti více souvisí s psychologickým profilem pacientů s KRBS (Beerthuisenl, 2009, s.56). Z důvodů suspektní neporovnatelnosti není tato retrospektivní hodnota uváděna v grafech. Hodnota „follow-up“, pro zhodnocení přetrvání efektu snížení bolesti po MT, u pacientů těsně kopírovala udávané hodnoty na konci sledovaného období. Otázkou tedy je jakou roli v hodnocení bolesti hraje psychické ladění – stav dlouhodobé bolesti reálně vyšších intenzit či naopak pocíťené zlepšení po cyklu MT. Pro zhodnotitelnost údaje „follow-up“ by pacienti (jak byli instruováni) neměli během tohoto období pokračovat v MT, což je samozřejmě faktor, který nemůžeme reálně uhlídat.

Ve shodě s autory citovanými v předchozích kapitolách (McCabe, Moseley) jsme zaznamenali signifikantní rozdíl bolesti, a to jak klidové, tak akcentované pohybem u intervenční skupiny. Rozcházíme se však v tvrzení o nulovém efektu u pacientů s délkou KRBS > 1 rok (McCabe). McCabe tuto skutečnost podpírá případovou studií (2003), kde uvádí, že u těchto pacientů (celkem 2) nedošlo k žádným změnám během MT. Své tvrzení odůvodňuje předpokladem již pokročilých trofických změn a ztrátou možnosti další neuroplastické přestavby. V rámci naší intervenční skupiny byli zahrnuti 4 pacienti s délkou KRBS > 1 rok od iniciální události. Popisované změny u nich vypadaly následovně:

- >10 let: menší spotřeba analgetik, možnost spánku bez tlumících farmak, stabilizace sympatotonie ve smyslu střídání změn zvýšeného a sníženého tonu, zvýšení rozsahu pohybu v zápěstí avšak při pohybu bez poklesu bolesti.
- > 2 roky: po více než roce střídavý ústup hyperalgezie na dorzu ruky a palci - možný dotek, nově získaný minimální pohyb v MP kloubu palce, na kterém již přítomna deformita ve smyslu hyperextenze IP kloubu., lépe ruku zapojí do funkce jelikož tolik nebolí.

Shodujeme se s McCabem (2003, s.99-100), že největší změny nastávají v období přelomu dvou týdnů cvičení. Několik pacientů nám popisovalo v tomto období zlom, kdy se ruka najednou „začala chovat jinak“ – ve smyslu pozitivních změn pociťované bolesti, citlivosti, tolerance doteku, změn teploty. McCabe popisuje v rámci jednotlivého cvičení okamžitý efekt trvajících po ukončení cvičební jednotky zpočátku několik minut s prodlužováním doby úlevy. Cvičební jednotka MT zde sestávala stejně jako v naší studii ze dvou fází – 5minut cvičí pouze zdravá ruka a pacient sleduje zrcadlem navozenou iluzi nemocné ruky; druhých 5minut se přidává i nemocná ruka, stále však bez vizuální kontroly „schovaná“ za zrcadlem. Pacienti byli taktéž instruováni k různorodé škále pohybů a rychlosti cvičení jim vyhovující. Podobně okamžitý efekt MT popisuje Cacchio et al. (2009) u pacientů s KRBS na horní končetině po iktu. Ze zkušenosti zprostředkované našimi pacienty, tento okamžitý efekt MT nám byl uváděn pouze jednou pacientkou.

Funkční parametry

V rámci výsledků PegBoardu, dynamometrie, schopnosti uzavřít ruku v pěst a rozsahu dorzální a palmární flexe zápěstí, kde jsme ve všech parametrech zaznamenali u intervenční skupiny signifikantně významný rozdíl nás překvapil fakt, že dominance postižené končetiny hrála ve výsledných hodnotách zlepšení statisticky významnou roli v případě PegBoardu a schopnosti uzavřít pěst; v parametrech dynamometrie však ne. Jako důležitá pro funkci se nám jeví skutečnost, že hodnoty PegBoardu na konci terapie u intervenční skupiny jsou již jen o 1,5 sec horší než hodnoty zdravé ruky. Na tomto místě se nabízí otázka porovnatelnosti obou skupin z hlediska laterální dominance, kde v intervenční skupině označilo afektovanou ruku jako dominantní 37,5 % probandů a v kontrolní skupině 70%. Podle našeho zjištění se více zlepšily dva funkční parametry v návaznosti na MT u pacientů s postiženou dominantní rukou. Pokud bychom tedy měli stejný poměr pacientů s afektovanou dominantní končetinou v obou skupinách,

mohlo by to teoreticky ovlivnit výsledky ještě více ve prospěch skupiny využívající MT.

Limitem balónkové dynamometrie možně zkreslující výsledek u pacientů s KRBS je fakt, že velmi často větším limitem síly je nemožnost kvalitního úchopu, než absence síly. V rámci intervenční skupiny jsme potvrdili signifikantní rozdíl oproti vstupním hodnotám, což koreluje s předpokladem, že menší bolestivost umožní lepší funkci. Stejně tak jsme zaznamenali u intervenční skupiny staticky významný rozdíl v rozsahu vzdálenosti chybějících centimetrů do vytvoření pěsti.

Teplotní difference

McCabe publikoval pokles teplotní difference zdravá-nemocná ruka v rámci 6 týdnů cyklu MT. Podpírá tento fakt případovou studií 6 pacientů, kde pro signifikantní významnost si zvolil kritérium absolutní hodnoty rozdílu $>0,4^{\circ}\text{C}$. My jsme pro signifikantní významnost rozdílů teplotní difference před a po cyklu MT zvolili $p < 0,05$ a signifikantně významný rozdíl jsme při průměrné hodnotě absolutního rozdílu teplot nezaznamenali.

Referred sensations

Na základě publikace dat o přenesené citlivosti u pacientů po amputaci (Kew et al., 1997), po iktu (Turton a Butler, 2001), s jinou příčinou podobné problematiky (Pourrier et al., 2010) a zejména u KRBS I. typu (McCabe et al., 2003), kdy z celkového počtu 16 pacientů byl tento fenomén přítomen u 5 z nich jsme díky širokému spektru pacientů, co se týče délky onemocnění, očekávali nález tohoto jevu i my. Přes důkladný protokol vyšetření, kdy jsme s pacienty procházeli fází somatosenzorického zaměření pozornosti a otázkám, kde všude pacient dotyk cítí, u žádného z probandů jsme přítomnost tohoto jevu nepotvrdili.

Fantomové pocity

Neschopnost určení polohy končetiny bez vizuální kontroly u několika našich KRBS pacientů dáváme do korelace s kvalitou komplexních pocitů fantomové končetiny běžně pociťované u pacientů po amputaci (Brodie et al., 2007; Flor et al., 1995; Giummarra et al., 2007; Ramachandran a Hirstein, 1998; Ramachandran a Rogers Ramachandran, 2000). Jev fantomových pocitů v kvalitě komplexních pocitů, opět nás utvrzující v hypotéze centrální etiologie, již dříve u pacientů s KRBS popsali Ramachandran a Altschuler (2009, s.1701).

Zaznamenaný případ pacientky, kdy je pohyb postižené horní končetiny pacientce aspoň minimálně umožněn zároveň s pohybem druhostranné končetiny pro

nás zůstává nedořešenou otázkou, na které úrovni řízení či spíš díky jakému mechanismu je tento fenomén možný. Usuzujeme na možnost projevu v teoretické části zmiňovaných mirror neuronů.

Díky osobnímu kontaktu s KRBS pacienty bychom také chtěli upozornit na výpovědní hodnotu kvalitativní analýzy a subjektivního vnímání stavu onemocnění, které je sice statisticky nezhodnotitelné, ale mimo publikovatelných dat pro nás velmi cenné. Během výzkumu nastávalo mnoho situací, kdy z neznámé metody překvapení a mnohdy nedůvěřiví pacienti nám dávali během MT sami od sebe zpětnou vazbu – jejich slovy – „...že to funguje..“.

ZÁVĚR

Jako zásadní přínos MT hodnotíme získání vhledu do potenciálu léčby stavů bolesti, které jsou konvenčními metodami fyzioterapie zaměřenými na periferní změny jen velmi obtížně léčitelné.

Inspirující motivací pro další zkoumání inovativních technik MT je určitě také fascinace efektem vzniklým pomocí vizuální iluze, kde zrcadlový obraz končetiny je vnímán jako součást vlastního těla. Vizuální iluze vytváří možnost přístupu k části těla, která jinak není pro terapii přes bolest přístupná – podobně jako fantomové končetiny.

V souladu s publikovanými fakty jsme u intervenční skupiny pacientů prokázali signifikantní snížení bolesti během cyklu MT. Rozcházíme se však v názoru na efektivitu MT u pacientů s délkou KRBS > 1rok, kde se na základě našich výsledků odvažujeme tvrdit, že i u těchto pacientů lze očekávat pozitivní změny.

Výsledky námi sledovaných parametrů objektivizujících funkční, vazomotorické a morfologické změny prokazují ústup bolesti, zlepšení funkce a snížení otoku ruky po 6 týdenním cyklu MT.

Je třeba zmínit i finanční stránku terapie, která se v případě MT pohybuje v řádech desetikorun oproti nákladným postupům invazivních technik.

Za nedostatek již velmi publikovaných studií považujeme fakt, že pro MT podávají zprávy často jen v rozsahu případových studií a téměř vždy hodnotí pouze bolest.

Cílem dalšího výzkumu by mělo být sjednocení protokolů aplikace MT ve smyslu dohody pravidel MT zejména pro využití v klinické praxi. Zjištění, která jsme v práci uvedli přispívají ke komplexnějšímu pohledu například i na terapii těchto pacientů založenou na modulaci funkcí CNS.

REFERENČNÍ SEZNAM

- ACERRA, Nicole E.; MOSELEY, G. Lorimer. Dysynchiria: watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology*, 2005, 65.5: 751-753.
- ALBE-FESSARD, Denise G. Bolest. Mechanismy a základy léčení. 1. vyd. Praha: Grada, 219 s. ISBN 80-716-9588-2.
- ALI, Zahid, et al. Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 2000, 88.2: 161-168.
- ALTSCHULER, Eric Lewin, et al. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror. *The Lancet*, 1999, 353.9169: 2035-2036.
- AMBLER Z. Neuropatická bolest. In ROKYTA, R.; KRŠIAK, M.; KOZÁK, J. Bolest: Monografie algeziologie. Praha: Tigris. 2006. 684 s. ISBN: 80-903-7500-6.
- ARNÉR, Staffan. Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 1991, 46.1: 17-22.
- ARNOLD, J. Malcolm O., et al. Increased venous alpha-adrenoceptor responsiveness in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Annals of internal medicine*, 1993, 118.8: 619-621.
- BARON, Ralf, et al. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *The Lancet*, 2002, 359.9318: 1655-1660.
- BASBAUM, Allan I., et al. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, 139.2: 267-284.
- BEERTHUIZENL, Annemerle, et al. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review. *Pain*, 2009, 145.1: 52-59.
- BEERTHUIZENL, Annemerle, et al. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)—a prospective multicenter study. *European Journal of Pain*, 2011, 15.9: 971-975.
- BELL-KROTOSKI, J. A. Light touch-deep pressure testing using Semmes-Weinstein monofilaments. *Rehabilitation of the Hand*, 1990, 585-593.

- BELL-KROTOSKI, Elaine Ewing FESS, John H. FIGAROLA a Danell HILTZ. Threshold Detection and Semmes-Weinstein Monofilaments. *Journal of Hand Therapy*. 1995, vol. 8, issue 2, s. 155-162.
- BERLUCCHI, Giovanni; AGLIOTI, Salvatore. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends in neurosciences*, 1997, 20.12: 560-564.
- BOTVINICK, Matthew, et al. Rubber hands' feel'touch that eyes see. *Nature*, 1998, 391.6669: 756-756.
- BRODIE, Eric E.; WHYTE, Anne; NIVEN, Catherine A. Analgesia through the looking-glass? A randomized controlled trial investigating the effect of viewing a 'virtual' limb upon phantom limb pain, sensation and movement. *European Journal of Pain*, 2007, 11.4: 428-436.
- BRUEHL, Stephen; CARLSON, Charles R. Predisposing psychological factors in the development of reflex sympathetic dystrophy. A review of the empirical evidence. *The Clinical journal of pain*, 1992, 8.4: 287-299.
- BUCCINO, Giovanni; BINKOFSKI, Ferdinand; RIGGIO, Lucia. The mirror neuron system and action recognition. *Brain and language*, 2004, 89.2: 370-376.
- BUSHNELL, M. C.; APKARIAN, A. V. Representation of pain in the brain. s. 107-124. In McMahon, S. B.; Koltzenburg. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Elsevier limited. 2006. 1239 s. ISBN: 9780443072871.
- BUTLER, S. Disuse and CRPS. *Progress in Pain Research and Management*, 2001, 22: 141-150.
- CACCHIO, Angelo, et al. Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2009, 23.8: 792-799.
- CASALE, Roberto; DAMIANI, Carlo; ROSATI, Venessa. Mirror therapy in the rehabilitation of lower-limb amputation: are there any contraindications?. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2009, 88.10: 837-842.
- CATTANEO, Luigi; RIZZOLATTI, Giacomo. The mirror neuron system. *Archives of neurology*, 2009, 66.5: 557-560.
- CICCONE, Donald S.; BANDILLA, Erin B.; WU, Wen-hsien. Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 1997, 71.3: 323-333.
- DAVIDOFF, Gary, et al. Pain measurement in reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Pain*, 1988, 32.1: 27-34.

- DOSTROVSKI J. O., CRAIG A. D. Ascending projection systems. s. 187-203. In McMahon, S. B.; Koltzenburg. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Elsevier limited. 2006. 1239 s., ISBN: 9780443072871.
- FADIGA, Luciano, et al. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *Journal of neurophysiology*, 1995, 73.6: 2608-2611.
- FELIU, Miriam H.; EDWARDS, Christopher L. Psychologic factors in the development of complex regional pain syndrome: history, myth, and evidence. *The Clinical journal of pain*, 2010, 26.3: 258-263.
- FIALKA, V., et al. Late sequelae of reflex sympathetic dystrophy: results of clinical, scintigraphic and dynamometric investigations. *Eur J Phys Med Rehab*, 1991, 3: 59-64.
- FIALKA, V., et al. Long-term studies on reflex sympathetic dystrophy: a comparison of the clinical and scintigraphic changes in the upper and lower extremities. *European journal of physical medicine & rehabilitation*, 1992, 2.2: 58-62.
- FLEMING, W.; WESTFALL, D. P. Adaptive supersensitivity. In: *Catecholamines I*. Springer Berlin Heidelberg, 1988. p. 509-559.
- FLOR, Herta, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 1995, 375.6531: 482-484.
- FÖRDERREUTHER, S.; SAILER, U.; STRAUBE, A. Impaired self-perception of the hand in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*, 2004, 110.3: 756-761.
- FRETTLÖH, Jule; HÜPPE, Michael; MAIER, Christoph. Severity and specificity of neglect-like symptoms in patients with complex regional pain syndrome (CRPS) compared to chronic limb pain of other origins. *Pain*, 2006, 124.1: 184-189.
- FUKUMOTO, Mitsutaka, et al. Contralateral thalamic perfusion in patients with reflex sympathetic dystrophy syndrome. *The Lancet*, 1999, 354.9192: 1790-1791.
- GALER, Bradley S.; JENSEN, Mark. Neglect-like symptoms in complex regional pain syndrome: results of a self-administered survey. *Journal of pain and symptom management*, 1999, 18.3: 213-217.
- Ganong W. F. Přehled lékařské fyziologie. Praha: Nakladatelství Galén. 2005. 890s. ISBN 80-7262-311-7.
- GIBBONS, James J.; WILSON, Peter R. RSD score: criteria for the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy and causalgia. *The Clinical journal of pain*, 1992, 8.3: 260-263.

- GIUMMARRA, Melita J., et al. Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain research reviews*, 2007, 54.1: 219-232
- GOLDSTEIN, David S.; TACK, Cees; LI, Sheng-Ting. Sympathetic innervation and function in reflex sympathetic dystrophy. *Annals of neurology*, 2000, 48.1: 49-59.
- GRABOW, T.; CHRISTO, P.; RAJA, S. Complex regional pain syndrome: diagnostic controversies, psychological dysfunction, and emerging concepts. "Pain and depression. 2004, Vol. 25, s. 89-101.
- HADDOX, J. David. Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy. *Pain and the Sympathetic Nervous System*. Boston, Kluwer Academic, 1990, 207-224.
- HARDEN, R. N. et al. Treatment of complex regional pain syndrome: functional restoration. *The Clinical Journal of Pain*, vol. 22, n. 5, 2006, 420- 424.
- HARRIS, A. John. Cortical origin of pathological pain. *The Lancet*, 1999, 354.9188: 1464-1466.
- HERRERO, Juan F.; LAIRD, Jennifer; LOPEZ-GARCIA, Jose A. Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something?. *Progress in neurobiology*, 2000, 61.2: 169-203.
- HOUGHTON, A. D., et al. Phantom pain: natural history and association with rehabilitation. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 1994, 76.1: 22.
- CHAN, Brenda L., et al. Mirror therapy for phantom limb pain. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357.21: 2206-2207.
- IKOMA, Miho; KOHNO, Tatsuro; BABA, Hiroshi. Differential Presynaptic Effects of Opioid Agonists on A [delta]-and C-afferent Glutamatergic Transmission to the Spinal Dorsal Horn. *Anesthesiology*, 2007, 107.5: 807-812.
- INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN. IASP Taxonomy [online]. 2012 [cit. 2014-02-11]. Dostupné z: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>
- JÄNIG, Wilfrid; BARON, Ralf. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clinical Autonomic Research*, 2002, 12.3: 150-164.
- JÄNIG, Wilfrid; BARON, Ralf. Complex regional pain syndrome: mystery explained?. *The Lancet Neurology*, 2003, 2.11: 687-697.
- JÄNIG, W.; HÄBLER, H. J. Sympathetic nervous system: contribution to chronic pain. *Progress in brain research*, 2000, 129: 451.

- JÄNIG, W.; KOLTZENBURG, M. Plasticity of sympathetic reflex organization following cross-union of inappropriate nerves in the adult cat. *The Journal of physiology*, 1991, 436.1: 309-323.
- JÄNIG, W.; LEVINE, J. D.; MICHAELIS, M. Interactions of sympathetic and primary afferent neurons following nerve injury and tissue trauma. *Progress in brain research*, 1996, 113: 161.
- JOHNSON, S., et al. Using graded motor imagery for complex regional pain syndrome in clinical practice: failure to improve pain. *European journal of pain*, 2012, 16.4: 550-561.
- JULIUS, David; BASBAUM, Allan I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 2001, 413.6852: s. 203-210.
- KANEKO, Fuminari, et al. Decreased cortical excitability during motor imagery after disuse of an upper limb in humans. *Clinical neurophysiology*, 2003, 114.12: 2397-2403.
- KARMAKAR, A.; LIEBERMAN, I. Mirror box therapy for complex regional pain syndrome. *Anaesthesia*, 2006, 61.4: 412-413.
- KEW, John JM, et al. Abnormal access of axial vibrotactile input to deafferented somatosensory cortex in human upper limb amputees. *Journal of neurophysiology*, 1997, 77.5: 2753-2764.
- KHASAR, Sachia G., et al. Vagotomy-induced enhancement of mechanical hyperalgesia in the rat is sympathoadrenal-mediated. *The Journal of neuroscience*, 1998, 18.8: 3043-3049.
- KOHNO, Tatsuuro, et al. Peripheral axonal injury results in reduced μ opioid receptor pre- and post-synaptic action in the spinal cord. *Pain*, 2005, 117.1: 77-87.
- KOLÁŘ, P. et al. *Rehabilitace v klinické praxi*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, 713 s. ISBN 978-80-7262-657-1.
- KOZÁK J., ČERNÝ R., NERADÍLEK F. Komplexní regionální bolestivý syndrom. In ROKYTA, R.; KRŠIAK, M.; KOZÁK, J. *Bolest: Monografie algeziologie*. Praha: Tigris. 2006. 684 s. ISBN: 80-903-7500-6.
- KRÁLÍČEK, Petr. *Úvod do speciální neurofyzologie*. 3., přeprac. a rozš. vyd. Praha: Galén, 2011, x, 235 s. ISBN 978-807-2626-182.
- KRUMOVA, Elena K., et al. Are sympathetic blocks useful for diagnostic purposes?. *Regional anesthesia and pain medicine*, 2011, 36.6: 560-567.

- LATREMOLIERE, Alban; WOOLF, Clifford J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*, 2009, 10.9: 895-926.
- LATREMOLIERE, Alban; WOOLF, Clifford J. Synaptic plasticity and central sensitization: author reply. *The Journal of Pain*, 2010, 11.8: 801-803.
- LEJČKO, Jan; SKÁLA, Bohumil. Fantomová bolest. *Lékařské listy. Příloha zdravotnických novin*, 2002, 18-20.
- LEWIS, Jennifer S., et al. Body perception disturbance: a contribution to pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain*, 2007, 133.1: 111-119.
- LEWIS, J. S.; SCHWEINHARDT, P. Perceptions of the painful body: the relationship between body perception disturbance, pain and tactile discrimination in complex regional pain syndrome. *European Journal of Pain*, 2012, 16.9: 1320-1330.
- LINDBLOM U. *Pathophysiological pain taxonomy for clinical use*. Abstract – 7th World Congress on Pain. Seattle: IASP Publications, 1993: 189.
- LOESER, JD. Pain and suffering. *Clinical Journal of Pain*. 2000;16, suppl.:S2-S6.
- LONGO, Matthew R., et al. Visually induced analgesia: seeing the body reduces pain. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29.39: 12125-12130.
- MA, Qing-Ping; WOOLF, Clifford J. Noxious stimuli induce an N -methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain*, 1995, 61.3: 383-390.
- MAIHÖFNER, Christian, et al. Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 2003, 61.12: 1707-1715.
- MAIHÖFNER, Christian, et al. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology*, 2004, 63.4: 693-701.
- MAIHÖFNER, Ch, et al. Mislocalization of tactile stimulation in patients with complex regional pain syndrome. *Journal of neurology*, 2006, 253.6: 772-779.
- MAIHÖFNER, Christian, et al. The motor system shows adaptive changes in complex regional pain syndrome. *Brain*, 2007, 130.10: 2671-2687.
- MAIHÖFNER, C.; SPECK, V. Graded motor imagery for complex regional pain syndrome: Where are we now?. *European Journal of Pain*, 2012, 16.4: 461-462.

- MALEKI, Jahangir, et al. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*, 2000, 88.3: 259-266.
- MANCINI, Flavia, et al. Visual distortion of body size modulates pain perception. *Psychological science*, 2011, 22.3: 325-330.
- MANTYH, P.W., M.D. CATTON, C.G. BOEHMER, M.L. WELTON, E.P. PASSARO, J.E. MAGGIO a S.R. VIGNA. Receptors for sensory neuropeptides in human inflammatory diseases: Implications for the effector role of sensory neurons. *Peptides*. 1989, vol. 10, issue 3, s. 627-645.
- McCABE, C. S., et al. A controlled pilot study of the utility of mirror visual feedback in the treatment of complex regional pain syndrome (type 1). *Rheumatology*, 2003, 42.1: 97-101.
- MCCABE, Candida, et al. Don't look now! Pain and attention. *Clinical medicine*, 2005, 5.5: 482-486.
- MCCABE, C. S., et al. Simulating sensory–motor incongruence in healthy volunteers: implications for a cortical model of pain. *Rheumatology*, 2005, 44.4: 509-516.
- MCCABE, Candy. Mirror visual feedback therapy. A practical approach. *Journal of Hand Therapy*, 2011, 24.2: 170-179.
- MELZACK, Ronald. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends in neurosciences*, 1990, 13.3: 88-92.
- MERCIER, Catherine; SIRIGU, Angela. Training with virtual visual feedback to alleviate phantom limb pain. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2009, 23.6: 587-594.
- MEYER A. R, RINGKAMP M.; CAMPBELL J. N., Raja S. N. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. s. 3-34. In McMahon, S. B.; Koltzenburg. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Elsevier limited. 2006. 1239 s. ISBN: 9780443072871.
- MILLAN, Mark J et al. The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*. 1999, vol. 57, issue 1, s.1-164.
- MOORE, Kimberly A., et al. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *The Journal of neuroscience*, 2002, 22.15: 6724-6731.
- MOSELEY, G. L. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain*, 2004, 108.1: 192-198.
- MOSELEY, G. Lorimer. Why do people with complex regional pain syndrome take longer to recognize their affected hand?. *Neurology*, 2004, 62.12: 2182-2186.

- MOSELEY, G. Lorimer; GALLACE, Alberto; SPENCE, Charles. Is mirror therapy all it is cracked up to be? Current evidence and future directions. *Pain*, 2008, 138.1: 7-10.
- MOSELEY, G. Lorimer; PARSONS, Timothy J.; SPENCE, Charles. Visual distortion of a limb modulates the pain and swelling evoked by movement. *Current Biology*, 2008, 18.22: R1047-R1048.
- MUCHA, CH. Včasná funkčná readaptačná terapia Sudeckovko syndrómu (Algodystrofia), *Rehabilitácia*, r. 41/37, c. 4, 2004, s. 237-242.
- NAVANI, Annu et al. Treatment of tremors in complex regional pain syndrome. *Journal of pain and symptom management*, 2003, 25.4: 386-390.
- NERADÍLEK F. Bolest jako syndrom. In ROKYTA, R.; KRŠIAK, M.; KOZAK, J. Bolest: Monografie algeziologie. Praha: Tigis. 2006. 684 s. ISBN: 80-903-7500-6.
- NEUGEBAUER, Volker. Metabotropic glutamate receptors—important modulators of nociception and pain behavior. *Pain*, 2002, 98.1: 1-8.
- OERLEMANS, H. Margreet; GORIS, R. Jan A.; OOSTENDORP, Rob AB. Impairment level sumscore in reflex sympathetic dystrophy of one upper extremity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 1998, 79.8: 979-990.
- OERLEMANS, H. Margreet, et al. Reliability and normal values for measuring the skin temperature of the hand with an infrared tympanic thermometer: a pilot study. *Journal of Hand Therapy*, 1999, 12.4: 284-290.
- OHARA, P. T., J.-P. VIT, A. BHARGAVA, M. ROMERO, C. SUNDBERG, A. C. CHARLES a L. JASMIN. Gliopathic Pain: When Satellite Glial Cells Go Bad. *The Neuroscientist*. 2009-10-13, vol. 15, issue 5, s. 450-463.
- OPAVSKÝ J. Vyšetřování osob s algickými syndromy a hodnocení bolesti. In ROKYTA, R.; KRŠIAK, M.; KOZÁK, J. Bolest: Monografie algeziologie. Praha: Tigis. 2006. 684 s. ISBN: 80-903-7500-6.
- PARSONS, Lawrence M. Integrating cognitive psychology, neurology and neuroimaging. *Acta psychologica*, 2001, 107.1: 155-181.
- PEDERSEN-BJERGAARD, Ulrik, et al. Calcitonin gene-related peptide, neurokinin A and substance P: effects on nociception and neurogenic inflammation in human skin and temporal muscle. *Peptides*, 1991, 12.2: 333-337.
- PENFIELD, W., BOLDREY, E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain: A Journal of Neurology*, Vol 60, 1937, s. 389-443.

- PERKNOVSKÁ, M. Sudeckov syndróm, *Rehabilitácia*, r. 41/37, č. 4, 2004, s. 242-246.
- PODĚBRADSKÝ, Jiří; VAŘEKA, Ivan. I. Fyzikální terapie. Praha: Grada, 1998. 264 s., s.230-231, ISBN 80-7169-661-7.
- POURRIER, Salima D., et al. Three cases of referred sensation in traumatic nerve injury of the hand: implications for understanding central nervous system reorganization. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2010, 42.4: 357-361.
- PTÁČKOVÁ, Veronika. (2011) *Síla stisku ruky – vztah mezi antropometrickými rozměry horní končetiny a vzdáleností stiskáných ploch*. Univerzita Palackého, Fakulta tělesné kultury, Olomouc.
- RAGHAVENDRA, Vasudeva, Flobert Y. TANGA a Joyce A. DELEO. Complete Freund's adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS. *European Journal of Neuroscience*. 2004, vol. 20, issue 2, s. 467-473.
- RAMACHANDRAN, Vilayanur S. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993, 90.22: 10413.
- RAMACHANDRAN, Vilayanur S.; ROGERS-RAMACHANDRAN, Diane. Phantom limbs and neural plasticity. *Archives of neurology*, 2000, 57.3: 317-320.
- RAMACHANDRAN, Vilayanur S.; ROGERS-RAMACHANDRAN, Diane; COBB, S. Touching the phantom limb. *Nature*, 1995, 377.6549: 489-490.
- RAMACHANDRAN, Vilayanur S.; HIRSTEIN, William. The perception of phantom limbs. The DO Hebb lecture. *Brain*, 1998, 121.9: 1603-1630.
- RAMACHANDRAN, V. S., ALTSCHULER E. L. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*. 2009, vol. 132, issue 7, s. 1693-1710.
- RAMACHANDRAN, V.S. *The tell-tale brain: tales of the unexpected from inside your mind*. London, 2012. ISBN 978-009-9537-595.
- ROKYTA R. Neuroanatomie bolesti. *Psychiatrie*. 2006, roč 10, supplementum 2, s. 46-49.
- ROKYTA R. *Mechanismy antinocicepčního účinku elektrické stimulace mozkové kůry*. Praha: Iga MZ ČR, 2006. Číslo grantové zprávy: NF7406.
- ROKYTA, Richard. Bolest a jak s ní zacházet: učebnice pro nelékařské zdravotnické obory. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-802-4730-127.

- ROLKE, R., et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 2006, 123.3: 231-243.
- ROMMEL, Oliver, et al. Quantitative sensory testing, neurophysiological and psychological examination in patients with complex regional pain syndrome and hemisensory deficits. *Pain*, 2001, 93.3: 279-293.
- ROMMEL, Oliver, et al. Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 1999, 80.1: 95-101.
- RIZZOLATTI, Giacomo a Laila CRAIGHERO. THE MIRROR-NEURON SYSTEM. *Annual Review of Neuroscience*. 2004-07-21, vol. 27, issue 1, s. 169-192.
- RIZZOLATTI, Giacomo, Maddalena FABBRI-DESTRO a Luigi CATTANEO. Mirror neurons and their clinical relevance. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2009, vol. 5, issue 1, s. 24-34.
- RIZZOLATTI, Giacomo; SINIGAGLIA, Corrado. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nature Reviews Neuroscience*, 2010, 11.4: 264-274.
- SANDKÜHLER, Jürgen. Central sensitization versus synaptic long-term potentiation (LTP): a critical comment. *The Journal of Pain*, 2010, 11.8: 798-800.
- STANTON-HICKS, M., et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*, 1995, 63.1: 127-133.
- STANTON-HICKS, Michael, et al. Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *The Clinical journal of pain*, 1998, 14.2: 155-166.
- STANTON-HICKS, Michael. Complex regional pain syndrome: manifestations and the role of neurostimulation in its management. *Journal of pain and symptom management*, 2006, 31.4: S20-S24.
- STEEDS, Charlotte E. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford)*, 2013, 31.2: 49-53.
- STEIN, Christoph, et al. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990, 87.15: 5935-5939.
- STEINBROCKER, Otto. The shoulder-hand syndrome: Associated painful homolateral disability of the shoulder and hand with swelling and atrophy of the hand. *The American journal of medicine*, 1947, 3.4: 402-407.

- STRAUSS, Esther, Elisabeth M SHERMAN, Otfried SPREEN a Otfried SPREEN. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006, s. 1042-1079. ISBN 9780195159578.
- SUDECK, P. Über die akute entzündliche Knochenatrophie. *Arch Klin Chir*, 1900, 62: 147-156.
- SUN, Rui-Qing, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor activation produces PKA-and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization. *Journal of neurophysiology*, 2004, 92.5: 2859-2866.
- THIMINEUR, Mark, et al. Central nervous system abnormalities in complex regional pain syndrome (CRPS): clinical and quantitative evidence of medullary dysfunction. *The Clinical journal of pain*, 1998, 14.3: 256-267.
- TICHELAAR, YIG Vladimir, et al. Mirror box therapy added to cognitive behavioural therapy in three chronic complex regional pain syndrome type I patients: a pilot study. *International journal of rehabilitation research*, 2007, 30.2: 181-188.
- TURTON, Ailie J.; BUTLER, Stuart R. Referred sensations following stroke. *Neurocase*, 2001, 7.5: 397-405.
- VAN ROOIJEN, Diana E., et al. Genetic HLA associations in complex regional pain syndrome with and without dystonia. *The Journal of Pain*, 2012, 13.8: 784-789.
- VELDMAN, Peter HJM, et al. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *The Lancet*, 1993, 342.8878: 1012-1016.
- WASNER, Gunnar, et al. Vascular abnormalities in acute reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): complete inhibition of sympathetic nerve activity with recovery. *Archives of neurology*, 1999, 56.5: 613-620.
- WASNER, Gunnar, et al. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*, 2001, 124.3: 587-599.
- WATKINS, Linda R., Mark R. HUTCHINSON, Annemarie LEDEBOER, Julie WIESELER-FRANK, Erin D. MILLIGAN a Steven F. MAIER. Glia as the “bad guys”: Implications for improving clinical pain control and the clinical utility of opioids. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2007, vol. 21, issue 2, s. 131-146.
- WELLS, E. F.; HOISINGTON, L. B. Pain Adaptation: A Contribution to the Von-Frey-Goldscheider Controversy. *The Journal of General Psychology*, 1931, 5.3: 352-367.
- WOOLF, Clifford J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 2011, 152.3: S2-S15.

- XIN, Wen-Jun, Han-Rong WENG a Patrick M DOUGHERTY. Plasticity in expression of the glutamate transporters GLT-1 and GLAST in spinal dorsal horn glial cells following partial sciatic nerve ligation. *Molecular Pain*. 2009, vol. 5, issue 1, s. 467-473. Dostupné z: <http://www.molecularpain.com/content/5/1/15>
- YANG, T. T., et al. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport*, 1994, 5.6: 701.
- ZEILHOFER, Hanns Ulrich. Synaptic modulation in pain pathways. In: *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. Springer Berlin Heidelberg, 2005. p. 73-100.

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č.1: Terapeutické intervence před a během sledovaného období (tabulka)	97
Příloha č. 2: Informovaný souhlas(formulář).....	98
Příloha č. 3: KRBS anamnestická data (formulář).....	99
Příloha č.4: Česká verze standardizovaného dotazníku kvality života EQ-5D-3L.....	100
Příloha č.5: Referred sensations (obrázek)	102
Příloha č.6: MEG snímek člověka s amputovanou pravou paží (obrázek).....	102
Příloha č.7: Penfieldův homunculus (obrázek).....	103
Příloha č.8: Mirror box (obrázek)	104
Příloha č.9: Měření objemu ruky a předloktí, balónkový dynamometr, PegBoard	105

PŘÍLOHY

Příloha č.1: Terapeutické intervence před a během sledovaného období/cyklu MT

Terapeutické intervence před+/během* sledovaného období					
Proband	Fyzioterapie	Vířivka HK	PMGT	DET	Invazivní zákrok
1	+ *	+		+	
2	+		+		
3	+ *	+		+	+
4	+	+ *	+		
5	+	+	+		
6	+	+	+		
7	+ *	+		+ *	
8	+			+	
9	+ *	+	+		
10	+				
11	+	+			
12	+	+	+	+	+
13	+	+			
14	+				
15	+	+			
16	+	+			+
17	+ *	+	+		
18	+	+		+	
19	+ *			*	
20	+	+			
21	+	+	+		+
22	+ *	+ *			
23	+	+			
24	+	+			+
25	+ *		+		
26	+	+			

Legenda: + = v době před sledovaným obdobím

* = v období sledování

PMGT – pulzní magnetoterapie

DET – distanční elektroterapie

Invazivní zákrok (blok ganglion stellatum,
v případě probandů 12 a 16 permanentní katetr)

Příloha č. 2: Informovaný souhlas**Informovaný souhlas**

Jméno:

Datum narození:

Vážená paní, vážený pane,

obracíme se na Vás se žádostí o účast na studii, jejímž cílem je objektivizovat možnosti tzv. „Mirror therapy“ u pacientů s komplexním regionálním bolestivým syndromem (KRBS I. typu). Studie je součástí diplomové práce studentky 5. ročníku Fyzioterapie na 2. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze.

„Mirror therapy“ je léčebná metoda, jejíž princip rozvinul americký neurofyziolog indického původu prof. Ramachandran. Princip tohoto cvičení je založený na vizuální zpětné vazbě pomocí zrcadla, kdy zrcadlením zdravé končetiny nabízíme mozku vjem normální funkce obou končetin. Pro aplikaci terapie v domácím prostředí dostanete jednoduchý aparát.

Žádáme Vás o účast na studii v předpokládané délce 6 týdnů. Na začátku studie a v jejím závěru bude provedeno kontrolní vyšetření. Pro zachování kvality výzkumu je důležité denní opakování velmi jednoduchého krátkého cvičení. V případě nejasností či jakýchkoliv potíží je během studie možnost kontaktovat Bc. Chasákovou (724708929).

V rámci výzkumu nejsou používány žádné invazivní nebo bolestivé postupy. Výsledky vyšetření a terapie budou zpracovány anonymně. Pokud s účastí na studii souhlasíte, připojte, prosím, svůj podpis.

V Praze dne:

Jméno, příjmení a podpis řešitele:

Jméno, příjmení a podpis účastníka studie:

Moc děkujeme za Vaši účast !

Příloha č.3: KRBS – anamnestická data**KRBS – anamnestická data****Pacient, rok narození:****Datum vyšetření:**

- ❖ **Výška, váha, BMI:**
- ❖ **Strana léze, dominance ruky:**
- ❖ **Počátek onemocnění (doba trvání) :**
- ❖ **Určené stadium onemocnění:**
- ❖ **RTG průkaz Sudeckovy skvrnitě osteoporózy(ano/ne):**
- ❖ **Jiná onemocnění:**

- ❖ **Užívaná farmaka:**

- ❖ **Probíhající RHB:**

- ❖ **Typologie, kineziologické poznámky:**
 - *Astenik/Normostenik/Obézní*

- ❖ **Vazomotorické změny s projevem (ano/ne):**
 - *Mramorování*
 - *Zarudnutí*
 - *Cyanóza*
- ❖ **Trofické změny (ano/ne):**
 - *Kůže – tenčí, lesklá*
 - *Vyšší lomivost nehtů*
 - *Zvýšení ochlupení končetiny*
 - *Snížení ochlupení končetiny*
- ❖ **Funkční pohyby:**
 - *Špetka (ano/ne)*
 - *Pěst (kolik chybí cm):*
 - *Omezení v ADL:*
- ❖ **„Referred sensations:**

Příloha č.4: Česká verze standardizovaného dotazníku kvality života EQ- 5D – 3L)

Zaškrtnutím jednoho okénka v každé níže uvedené skupině uveďte, prosím, prohlášení, které nejlépe popisuje Váš dnešní zdravotní stav.

Pohyblivost

- Chůze mi nečiní žádné potíže
- Mám určité potíže s chůzí
- Jsem upoután(a) na lůžko

Sebeobsluha

- S péčí o sebe nemám žádné potíže
- Mytí či oblékání mi činí určité potíže
- Nejsem schopen(na) se sám(a) umýt či obléct

Obvyklá činnost (např. práce, studium, domácí práce, rodinné či oddechové činnosti)

- Nemám žádné problémy se svou obvyklou činností
- S vykonáváním svých obvyklých činností mám určité problémy
- Nejsem schopen(na) vykonávat své obvyklé činnosti

Bolest/Obtíže

- Nemám žádnou bolest
- Mám středně závažné bolesti nebo obtíže
- Mám extrémní bolesti nebo obtíže

Úzkost/Deprese

- Nejsem úzkostný/á ani depresivní
- Jsem středně úzkostný/á či depresivní
- Jsem extrémně úzkostný/á či depresivní

Abychom pomohli lidem vyjádřit, jak dobrý nebo špatný je jejich zdravotní stav, namalovali jsme stupnici (na způsob teploměru), kde 100 odpovídá nejlepšímu stavu, jaký si lze představit, a 0 nejhoršímu stavu, jaký si lze představit.

Chtěli bychom Vás požádat, abyste na této stupnici vyznačili, jak dobrý nebo špatný je podle Vašeho názoru Váš dnešní zdravotní stav. Prosím, namalujte čáru od níže uvedeného obdélníku k libovolnému bodu na stupnici, který určuje, jak dobrý nebo špatný je Váš současný stav.



Nejlepší
představitelný
zdravotní stav

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

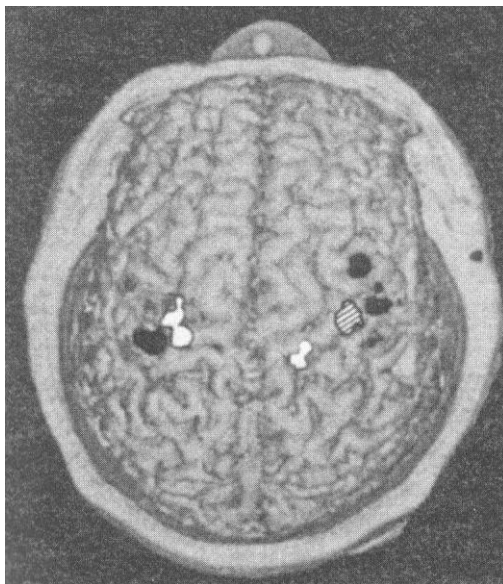
Nejhorší
představitelný
zdravotní stav

Příloha č.5: Referred sensation

Pacient s amputovanou levou paží s fantomovými pocity. (Ramachandran, 2012, s.26)

Dotyky na jednotlivých částech pacientova obličeje vyvolávaly vjemy v různých částech jeho fantomu:

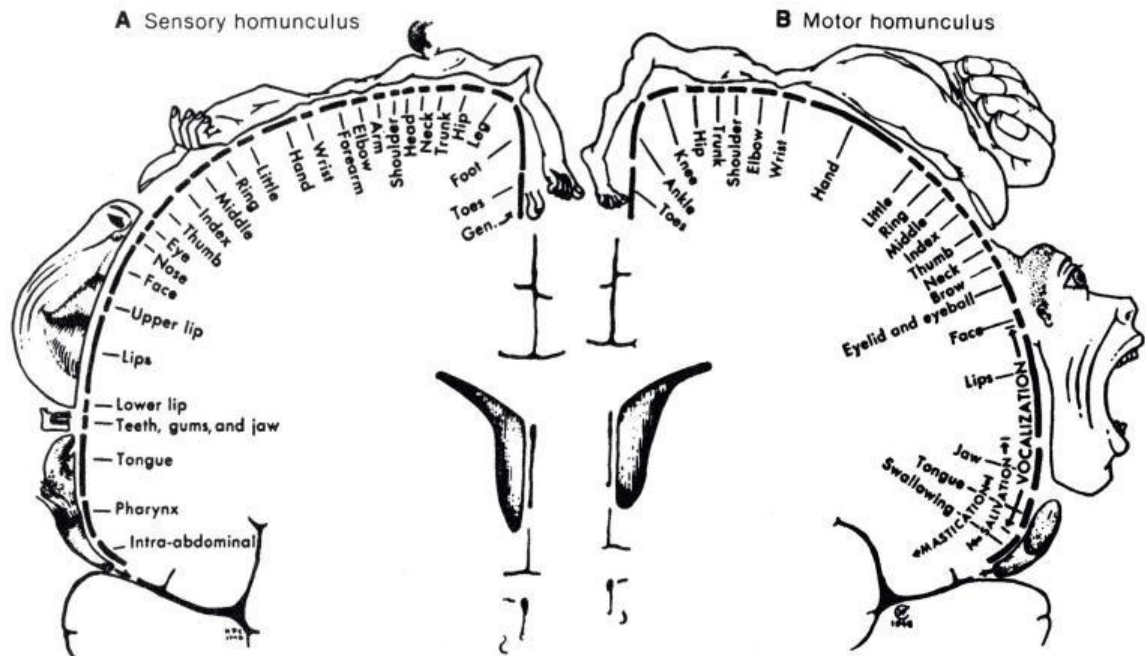
P= malíček; T= palec; B= břicho palce; I= ukazováček.

Příloha č. 6: MEG snímek člověka s amputovanou pravou paží.

MEG snímek člověka s amputovanou pravou paží

(Ramachandran, 2012, s.29).

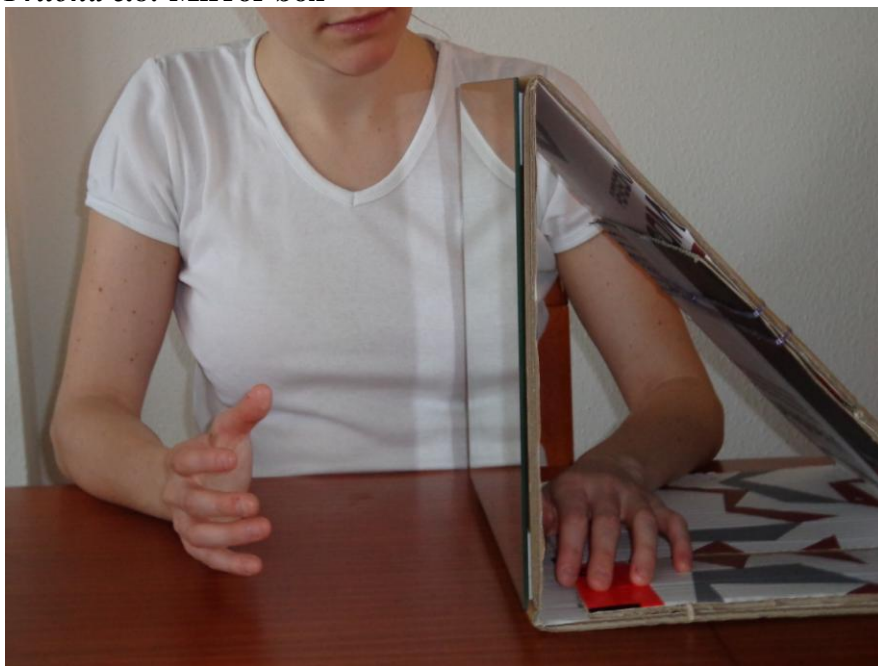
Šrafované plošky odpovídají ruce, černé plošky obličeji, bílé plošky nadloktí. Na obrázku si lze povšimnout, že na levé hemisféře chybí šrafovaná ploška odpovídající pravé ruce, příslušná oblast je však aktivována dotekem na obličeji nebo nadloktí.

Příloha č.7: Penfieldův homunculus**Penfieldův senzorní (vlevo) a motorický (vpravo) homunculus**

(Penfield a Boldrey, 1937, s.391)

Zobrazení názorně ukazuje poměrově reálnou reprezentaci jednotlivých částí těla a skutečnost, že schéma ruky se nachází hned nad schématem obličeje.

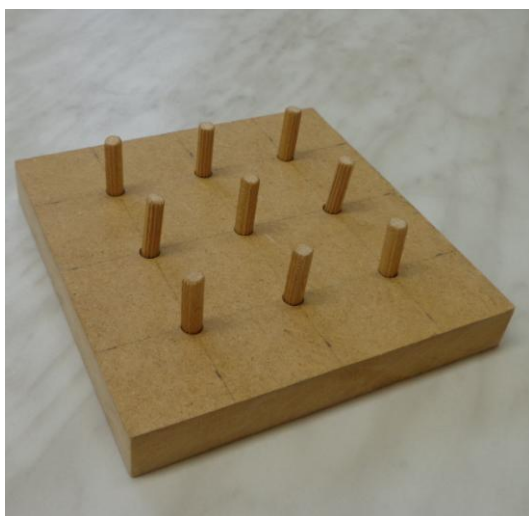
Příloha č.8: Mirror box



Příloha č.9 : Měření objemu ruky a předloktí



Balónkový dynamometr



PegBoard